

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

**РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ НА РАННІХ СТАДІЯХ**  
**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2024**

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	8
Захворюваність та епідеміологія	9
Скринінг раку молочної залози	9
Визначення стадії та оцінка ризику	13
Лікування	17
<i>Місцево-регіональне лікування</i> .....	18
<i>Операція</i> .....	18
<i>Досягнення в лікуванні аксиллярних ЛН</i> .....	24
<i>Операція після первинної системної/неоад'ювантної терапії</i> .....	26
<i>WBRT після VCS</i> .....	27
Променева терапія після мастектомії ( <i>PMRT</i> ).....	29
<i>Регіональний ПТ</i> .....	29
<i>ПТ і реконструкція грудей</i> .....	29
<i>RT дози та фракціонування</i> .....	29
(Нео)ад'ювантне системне лікування.....	30
<i>Загальні аспекти системної терапії</i> .....	30
<i>HR-позитивний, HER2-негативний PPM3</i> .....	30
<i>HER2-позитивний PPM3</i> .....	35
Неоад'ювантне та постнеоад'ювантне системне лікування на основі pCR.....	36
Ад'ювантна терапія HER2-позитивного раку молочної залози.....	37
<i>Тривалість ад'ювантного лікування при HER2-таргетної терапії</i> .....	38
<i>Інгібітори тирозинкінази як допоміжна терапія</i> .....	38
Резидуальна хвороба після неоад'ювантної терапії.....	41
Особливі ситуації.....	41
Рекомендації.....	42
<i>Загальні принципи лікування</i> .....	42
<i>Спілкування з пацієнтом і спільне прийняття рішень</i> .....	43
<i>Локорегионарне лікування</i> .....	43
<i>HR-позитивний, HER2-негативний PPM3</i> .....	44
<b><i>HER2-позитивний PPM3</i></b> .....	45
<i>TNBC</i> .....	46
<i>Особливі ситуації</i> .....	47
Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання.....	51
<i>Загальні міркування щодо подальшого спостереження</i> .....	51
<i>Питання репродуктивного та сексуального здоров'я</i> .....	51
<i>Психосоціальні міркування</i> .....	52
<i>Рекомендації</i> .....	52
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	49

## 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.
------------------------------------	--



### Список скорочень

АЛВ	- аксілярні лімфатичні вузли
АЛД	- аксілярна лімфатична дисекція
ГнРГ	- гонадотропін-релізінг-гормон
ГТ	- гормонотерапія
ДІ	- довірчий інтервал
ЕР	- рецепторів естрогену
ЕТ	- ендокринна терапія
ІГХ	- імуногістохімія
КН	- клінічна настанова
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛВ	- лімфатичний вузол
МДК	- мультидисциплінарна команда
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ПЕТ	- позитронно-емісійна томографія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПР	- рецепторів прогестерону
ПСТ	- первинна системна терапія
ПТ	- променева терапія
РРМЗ	- ранній рак молочної залози
СЛВ	- сторожовий лімфатичний вузол
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФДГ	- фтордезоксиглюкоза
ХТ	- хіміотерапія
АС	- доксорубіцин та циклофосфамід
АІ	- інгібітор ароматази
АJCC	- Американський об'єднаний комітет з питань раку
ALND	- дисекція аксілярних лімфатичних вузлів
APBI	- прискорене часткове опромінення молочних залоз
BCS	- органозберігаюча операція
BCT	- органозберігаюча терапія
ChT	- ад'ювантна хіміотерапія
CISH	- хромогенна гібридизація in situ
DCIS	- протокова карцинома in situ
DFS	- безрецидивна виживаність
EBC	- ранній рак молочної залози
ЕС	- епірубіцин+циклофосфамід
EFS	- безрецептивну виживаність
ЕМА	- Європейське агентство з лікарських засобів
ER	- рецептор естрогену

ESMO	- Європейське товариство медичної онкології
ESTRO	- Європейського товариства радіотерапії та онкології
FDA	- Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США
GnRHа	- агоніст гонадотропін-релізінг-гормону
GoR	- оцінка рекомендації
HER2	- рецептор епідермального фактора росту людини 2
HR	- рецептори гормонів
ICI	- інгібіторів імунних контрольних точок
iDFS	- інвазивної виживаності без захворювання
ITC	- ізольована пухлинна клітина
LN	- лімфатичний вузол
MCBS	- шкала клінічної користі ESMO
N	- вузол
OFS	- пригнічення функції яєчників
OS	- загальна виживаність
PARP	- полі(АДФ-рибозо)полімерази
pCR	- патологічна повна відповідь
PD-L1	- запрограмованого ліганду смерті 1
PgR	- рецептор прогестерону
PMRT	- променева терапія після мастектомії
PST	- первинна системна терапія
QoL	- якість життя
SLN	- сигнальний LN
SLNB	- біопсія сторожового лімфатичного вузла
T-DM1	- трастузумаб емтансин
TIL	- лімфоцити, що інфільтрують пухлину
TNBC	- тричі негативний рак молочної залози
TNM	- система стадіювання первинної пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів, віддалених метастазів
WBRT	- променева терапія всієї молочної залози

## 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 «*Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2023*», 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 за 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.



## *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2023*

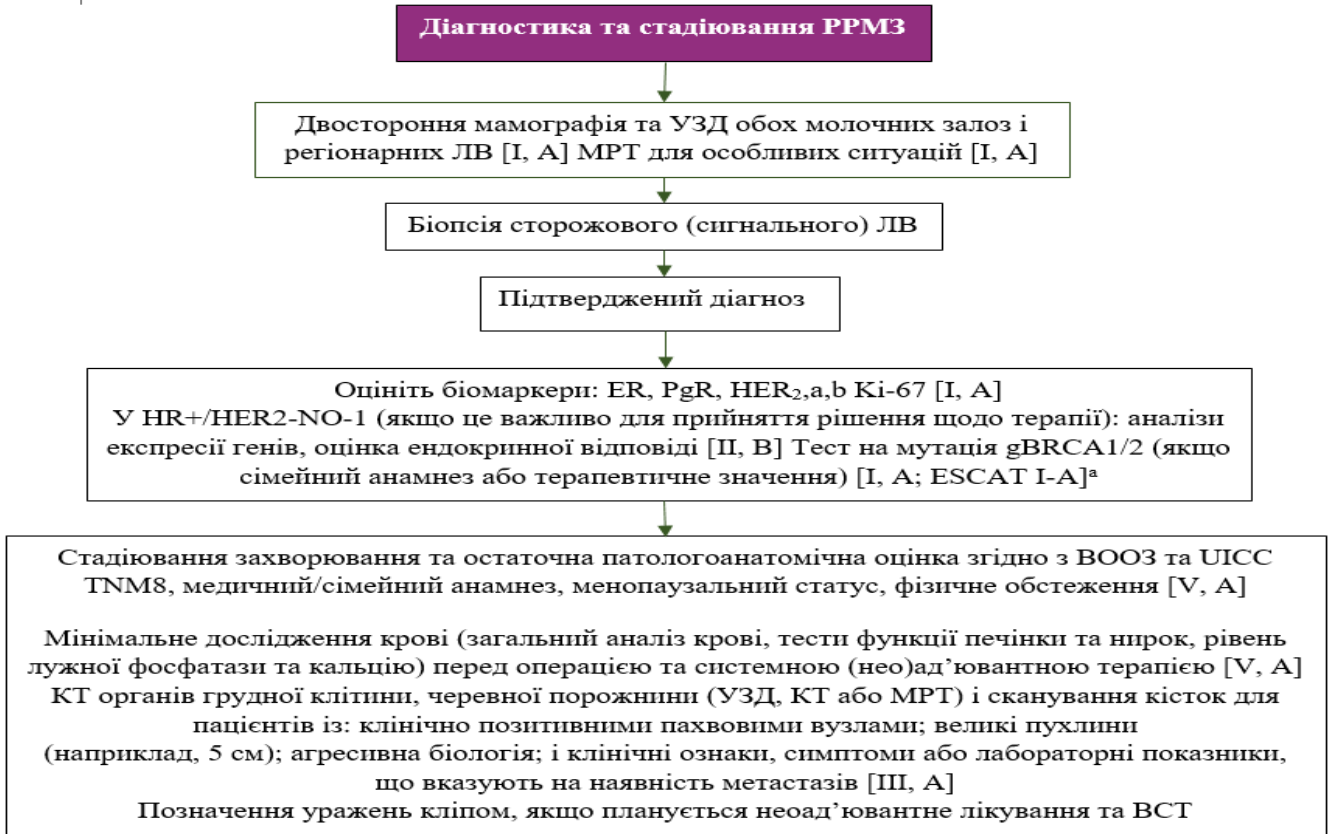
### Захворюваність та епідеміологія

Всесвітні дані свідчать про 2,3 мільйона нових випадків захворювання на рак молочної залози у 2020 році, що становить майже 12% від усіх нових випадків раку та є причиною 685 000 смертей у тому ж році.<sup>1</sup> Виявлення раку молочної залози зросло завдяки вдосконаленню методів скринінгу. Рівень смертності за останні роки знизився серед населення західних країн, особливо в молодших вікових групах,<sup>2,3</sup> але рак молочної залози все ще залишається основною причиною смертності, пов'язаної з онкологічними захворюваннями, серед жінок у всьому світі. Більшість випадків раннього раку молочної залози (РРМЗ) можна вилікувати за допомогою мультимодального підходу, проте рівень досягнення повного видужання залежить від клінічної стадії та підтипу РМЗ.

### Скринінг раку молочної залози

#### Діагностика та візуалізація

На рисунку 1 наведено запропонований алгоритм діагностичного обстеження та стадіювання РРМЗ.



**Рисунок 1** Діагностичне обстеження та стадіювання РРМЗ.

Фіолетовий - загальні категорії або стратифікація; білий - інші аспекти управління.

РРМЗ – ранній рак молочної залози, ЛВ – лімфатичні вузли, МРТ - магнітно-резонансна томографія, ВСТ - органозберігаюча хірургія; УЗД - ультразвукове дослідження, КТ - комп'ютерна томографія; ER - рецептор естрогену; ESCAT - шкала ESMO для клінічної активності молекулярних мішеней; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; PgR - рецептор прогестерону; TNM8 - пухлина–вузол–метастази класифікація восьмого видання TNM Американського об'єднаного комітету з питань раку (AJCC); UICC - Міжнародний союз боротьби з раком; ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я.

<sup>a</sup>Бали ESCAT застосовуються лише до змін з геномних аналізів.

### **Рекомендації:**

- Регулярна (кожні 2 роки) мамографія рекомендована жінкам середнього ризику віком 50-69 років [I, A]. Регулярну мамографію також можна проводити жінкам віком 45-49 та 70-74 роки, проте з користю меншого рівня доказовості [II, B].
- Скринінг жінок з обтяженим сімейним анамнезом або відомими герміногенними BRCA1/2 чи іншими патогенними варіантами повинен проводитися згідно з клінічно-практичними настановами ESMO щодо зниження ризику та скринінгу раку при спадкових синдромах раку молочної залози та яєчників [III, A].
- За наявності симптомів подальша діагностика ґрунтується на фізикальному обстеженні та візуалізації, включаючи двобічну мамографію та ультразвукове дослідження (УЗД) обох молочних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) або двовимірної цифрової мамографії [I, A].
- Цифровий томосинтез молочних залоз (з чи без синтетичної мамографії) і мамографія з контрастним підсиленням можуть розглядатися як альтернатива у разі доступності та відповідності [II, B].
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) молочних залоз рекомендована у разі невизначеності після стандартної візуалізації та в особливих клінічних ситуаціях [наприклад, сімейний рак молочної залози, пов'язаний із герміногенною мутацією BRCA1/2 (gBRCA1/2m) та іншими патогенними варіантами високого ризику, дольковий рак, підозра на мультифокальність та/або мультицентричність, наявність грудних імплантів] [I, A].
- Оцінка віддалених метастазів (у кістках, печінці та легнях) рекомендована лише у пацієнтів зі стадією IIb та вищою стадією захворювання (особливо з поширеним ураженням ЛВ), у пацієнтів із високим ризиком рецидиву при первинному діагнозі та/або пацієнтів із симптомами [III, A].
- Патоморфологічне дослідження перед початком лікування, включаючи повну гістоморфологічну, імуногістохімічну та молекулярну оцінку, якщо така застосовується, рекомендоване під час діагностики та повинно включати гістологію первинної пухлини та гістологію/цитологію пахвових LN (якщо клінічно підозрюється ураження ЛВ) [I, A].
- Дослідження повинно включати гістологічний тип, ступінь та імуногістохімічне (ІГХ) визначення таких біомаркерів як рецепторів

естрогену (EP), рецепторів прогестерону (PP) і рецепторів епідермального фактора росту людини 2 типу (HER2), а також маркера проліферації Ki-67 [I, A]. Тестування методом FISH слід проводити у випадках неоднозначної оцінки HER2 при ІГХ (HER2 2+) [I, A].

- Пухлини мають бути поділені на біологічні підтипи, визначені за результатами гістології та ІГХ як люмінальні А, люмінальні В, HER2-позитивні та тричі негативні [I, A].
- У разі гормон-позитивного, HER2-негативного раннього РМЗ з неоднозначністю щодо показань до ад'ювантної хіміотерапії (ХТ) (після врахування всіх клінічних і патологічних факторів), можуть використовуватися генетичні аналізи та оцінка відповіді пухлини на передопераційну гормонотерапію [II, B].
- Лімфоцити, що інфільтрують пухлину (TIL) можуть додати прогностичну та предективну інформацію, зокрема при тричі негативному раку молочної залози (TNBC) і HER2-позитивному раку молочної залози, проте немає порогового значення TIL для прийняття тактики лікування [I, B].
- Рівень експресії запрограмованого ліганду смерті 1 (PD-L1) не слід використовувати для прийняття рішень щодо лікування раннього РМЗ [I, E].
- Герміногенне тестування та подальше генетичне консультування щодо патологічних варіантів BRCA1/2 слід пропонувати пацієнтам, які підпадають під відповідні національні критерії та тим, хто є кандидатом на ад'ювантну терапію олапарибом [I, A; ESCAT оцінка: I-A].

*Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо оцінки біомаркерів*

Біомаркер	Метод	Застосування
ER	ІГХ Позитивний, якщо $\geq 1\%$	Важливе значення для характеристики ІГХ люміноподібної групи. Поганий прогностичний маркер, якщо він негативний. Прогностичний маркер для ЕТ. Обов'язково для призначення ЕТ.
PgR	ІГХ Позитивний, якщо $\geq 1\%$	Якщо негативна пухлина класифікована як ІГХ люмінальна В-подібна. Сильно поганий прогностичний маркер, якщо негативний. Прогностичний маркер для ЕТ.
HER2	ІГХ Позитивний, якщо $>10\%$ повне фарбування мембрани ISH <u>Одинарний зонд</u> якщо HER2 $\geq 6$ копій	<u>Важливо для характеристики:</u> HER2- збагачений (ER-негативний). Люмінальний В-подібний, HER2-позитивний.  Прогностичний маркер. Прогностичний маркер для лікування анти-HER2.

Біомаркер	Метод	Застосування
	<u>Подвійний зонд</u> Позитивний, якщо HER2/CEP17 $\geq 2$ і HER2 копії $\geq 4$ або HER2/CEP17 $< 2$ і HER2 копії $\geq 6$	Обов'язковий для анти-HER2 терапії незалежно від лінії лікування.
Ki67	ІГХ Немає остаточного консенсусу щодо порогового значення, але значення $< 10\%$ вважаються низькими, а $> 30\%$ вважаються високими	Відсутність міжнародного консенсусу для підрахунку балів і порога.  Прогностичне значення при ER-позитивних, HER2-негативних пухлинах (первинні пухлини та постнеоад'ювантна залишкова пухлина).  Відсутність прогностичного значення при HER2-позитивних або тричі негативних пухлинах. Прогноз відповіді на неоад'ювантну ET  Прогноз відповіді на неоад'ювантну XT  При підвищенні, XT часто призначають при ER-позитивній, HER2-негативній пухлині.  Частина визначення ІГХ люмінально- подібних пухлин Ki67 низький, люмінальні А-подібні. Ki67 високий, люмінальні В-подібні.
Внутрішні підтипи	Профіль експресії генів	Прогностичні.  Передбачення: різні відповіді на неоад'ювантну XT та анти-HER2 терапію відповідно до підтипу.
Сигнатури першого покоління (Oncotype DX)	Профіль експресії генів, RT-PCR	Для ER-позитивних, HER2-негативних пухлин. Прогностичні. (Нео)ад'ювантна XT показана, якщо високий ризик або висока оцінка. Може проводитися в зразку біопсії або хірургічному зразку.
Сигнатури другого покоління	Технологія RT-PCR	Для ER-позитивних, HER2-негативних пухлин, включаючи розмір T і статус N при їх остаточному показнику. Прогностичні. (Нео)ад'ювантна XT показана, якщо високий ризик або високий бал. Може бути виконано в зразку біопсії або хірургічному зразку.
<i>XT - хіміотерапія; ER - рецептор естрогену; ET - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2; ІГХ - імуногістохімія; ISH - гібридизація in situ; PgR - рецептор прогестерону; RT-PCR - полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскрипцією.</i>		

### Визначення стадії та оцінка ризику

- Стадія захворювання та остаточний патологоанатомічний діагноз повинні бути встановлені відповідно до класифікації пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я та системи стадіювання первинної пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених метастазів (TNM) згідно з восьмим виданням Американського об'єднаного комітету з питань раку (AJCC) [V, A].
- Мінімальні дослідження крові (загальний аналіз крові, дослідження функції печінки та нирок, рівні лужної фосфатази та кальцію) рекомендується перед операцією та системною (нео)ад'ювантною терапією [V, A].
- Комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки, візуалізація черевної порожнини (УЗД, КТ або МРТ) і сканування кісток у пацієнтів з:
  - клінічно позитивними пахвовими вузлами;
  - великими пухлинами (наприклад,  $\geq 5$  см);
  - агресивною природою/агресивним молекулярним підтипом; і
  - клінічними ознаками, симптомами або лабораторними показниками, що вказують на наявність метастазів [III, A].
- Особистий та сімейний анамнез має бути зібраний у повному обсязі, включаючи менопаузальний статус (при сумнівному статусі необхідно визначити сироваткові рівні естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону) [V, A].
- Фтордезоксиглюкозна (ФДГ) позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ)-КТ може бути використана замість КТ та остеосцинтиграфії, зокрема для пацієнтів високого ризику та тоді, коли звичайні методи діагностики є безрезультативними [II, B].

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

*Класифікація восьмого видання TNM Американського об'єднаного комітету з питань раку (AJCC) системи стадіювання первинної пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених метастазів.*

*Визначення первинної пухлини (T) - клінічне (cT) і патологічне (pT)*

<i>Категорія T</i>	<i>Критерії T</i>
<i>T<sub>x</sub></i>	<i>Первинну пухлину неможливо оцінити</i>
<i>T<sub>0</sub></i>	<i>Відсутність ознак первинної пухлини</i>
<i>Tis (DCIS)*</i>	<i>Протокова карцинома in situ (Ductal carcinoma in situ, DCIS)</i>
<i>Tis (Paget)</i>	<i>Хвороба Педжета соска, НЕ пов'язана з інвазивною карциномою та/або карциномою in situ (DCIS) у підлежачій паренхімі молочної залози. Карциноми паренхіми молочної залози, пов'язані з хворобою</i>

<i>Категорія T</i>	<i>Критерії T</i>
	<i>Педжета, класифікуються на основі розміру та характеристик паренхіматозного захворювання, хоча наявність хвороби Педжета все одно слід зазначити.</i>
<b>T<sub>1</sub></b>	<i>Пухлина ≤ 20 мм у найбільшому розмірі T1mi - Пухлина ≤ 1 мм у найбільшому розмірі T1a - Пухлина &gt; 1 мм, але ≤ 5 мм у найбільшому розмірі (округлення будь-якого вимірювання від &gt;1,0-1,9 мм до 2 мм) T1b - Пухлина &gt; 5 мм, але ≤ 10 мм у найбільшому розмірі T1c - Пухлина &gt; 10 мм, але ≤ 20 мм у найбільшому розмірі</i>
<b>T<sub>2</sub></b>	<i>Пухлина &gt; 20 мм, але ≤ 50 мм у найбільшому розмірі</i>
<b>T<sub>3</sub></b>	<i>Пухлина &gt; 50 мм у найбільшому розмірі</i>
<b>T<sub>4</sub></b>	<i>Пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням на грудну стінку та/або на шкіру (виразка або макроскопічні вузлики); інвазія лише дерми не кваліфікується як T4 T4a - Розповсюдження на грудну стінку; інвазія або прилягання до грудного м'яза за відсутності інвазії в структури грудної стінки не кваліфікується як T4 T4b - Виразка та/або інсультальні макроскопічні сателітні вузлики та/або набряк (включаючи «апельсинову корку») шкіри, що не відповідає критеріям запальної карциноми T4c – Присутні критерії як T4a, так і T4b T4d - Запальна карцинома</i>

*Лобулярна карцинома in situ є доброякісним утворенням і вилучена з класифікації TNM у восьмому виданні Посібника зі стадіювання раку від Американського об'єднаного комітету з онкології (AJCC).*

### ***Визначення ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N) - клінічне (cN) і патологічне (pN)***

<i>Категорія</i>	<i>Критерії</i>
<b>cN</b>	<i>cNX* - Регіонарні лімфовузли неможливо оцінити (наприклад, попередньо видалені) cN0 - Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (дані візуалізації або клінічного обстеження) cN1 - Метастази до рухливих інсультальних пахвових лімфатичних вузлів I та II рівня cN1mi** - Мікрометастази (приблизно 200 клітин, розміром більше 0,2 мм, але не більше 2,0 мм)</i>

Категорія	Критерії
	<p><b>cN2</b> - Метастази в інсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах I та II рівнів, клінічно фіксовані або злиті; або у інсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах</p> <p><b>cN2a</b> - Метастази в інсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах I та II рівнів, фіксовані один до одного (злиті) або до інших структур</p> <p><b>cN2b</b> - Метастази лише у інсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах</p> <p><b>cN3</b> - Метастази в інсилатеральних підключичних (пахвових лімфатичних вузлах рівня III) з ураженням пахвових лімфатичних вузлів рівня I та II або без нього; або в інсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози з метастазами в пахвових лімфатичних вузлах I та II рівня; або метастази в інсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах з або без ураження пахвових або внутрішніх лімфатичних вузлів молочної залози</p> <p><b>cN3a</b> - Метастази в інсилатеральних підключичних лімфатичних вузлах</p> <p><b>cN3b</b> - Метастази у інсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози та пахвових лімфатичних вузлах</p> <p><b>cN3c</b> - Метастази в інсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах</p>
<b>pN</b>	<p><b>pNX</b> – Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити (наприклад, не відбиралися для патологічного дослідження або видалені раніше)</p> <p><b>pN0</b> – Метастази в регіонарні лімфовузли, не виявлені або виявлені лише ІПК (ізольовані пухлинні клітини)</p> <p><b>pN0(i+)</b> – Лише ІПК (скупчення злякисних клітин розміром не більше 0,2 мм) у регіонарних лімфатичних вузлах</p> <p><b>pN0(mol+)</b> – Позитивні результати молекулярного дослідження (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (RT-PCR)); ІТК не виявлено</p> <p><b>pN1</b> - Мікрометастази; або метастази в 1-3 пахвові лімфовузли; та/або клінічно негативні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози з мікрометастазами або макрометастазами, виявленими за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла</p> <p><b>pN1mi</b> - Мікрометастази (приблизно 200 клітин, розміром більше 0,2 мм, але не більше 2,0 мм)</p> <p><b>pN1a</b> - Метастази в 1-3 пахвових лімфатичних вузлах, принаймні один метастаз розміром понад 2,0 мм</p>

Категорія	Критерії
	<p><i>pN1b</i> - Метастази в іпсилатеральних внутрішніх сторожових лімфатичних вузлах молочної залози, за винятком ІПК</p> <p><i>pN1c</i> - Комбінація <i>pN1a</i> і <i>pN1b</i></p> <p><b><i>pN2</i></b> - Метастази в 4-9 пахвових лімфатичних вузлах або позитивні (за даними візуалізаційних досліджень) іпсилатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах</p> <p><i>pN2a</i> - Метастази в 4-9 пахвових лімфатичних вузлах (принаймні одне пухлинне утворення більше 2,0 мм)</p> <p><i>pN2b</i> - Метастази у внутрішні лімфатичні вузли молочної залози (за даними клінічного дослідження) з або без мікроскопічного підтвердження; з негативними (за даними патоморфологічного дослідження) пахвовими лімфовузлами</p> <p><b>Примітки:</b></p> <p>Суфікси (<i>sn</i>) і (<i>f</i>) слід додати до категорії <i>N</i> для позначення підтвердження наявності метастазів за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла або тонкогілкової пункційної/пункційної біопсії відповідно.</p> <p>* Категорія <i>cNX</i> використовується помірковано у пацієнтів з раніше видаленими регіонарними лімфатичними вузлами, або якщо немає документації фізикального обстеження пахвової западини.</p> <p>** <i>cN1mi</i> рідко використовується, але може бути доцільним для пацієнтів, які проходять біопсію сторожового лімфатичного вузла перед резекцією пухлини, яку найчастіше проводять у пацієнтів, які отримують неоад'ювантну терапію.</p> <p><b><i>pN3</i></b> - Метастази в 10 і більше пахвових лімфовузлах; або в підключичних (пахвових ІІІ рівня) лімфовузлах; або позитивні іпсилатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози (за даними візуалізаційних досліджень) за наявності одного або кількох позитивних пахвових лімфатичних вузлів І та ІІ рівня; або в більш ніж 3 пахвових лімфатичних вузлах з мікрометастазами або макрометастазами (за даними біопсії сторожового лімфовузла) у клінічно негативних іпсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози; або в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах</p> <p><i>pN3a</i> - Метастази в 10 або більше пахвових лімфатичних вузлах (принаймні один пухлинний депозит розміром більше 2,0 мм); або метастази в підключичні (пахвові лімфовузли ІІІ рівня).</p> <p><i>pN3b</i> - <i>pN1a</i> або <i>pN2a</i> за наявності <i>cN2b</i> (позитивні за даними візуалізаційних досліджень внутрішні лімфатичні вузли молочної залози); або <i>pN2a</i> у присутності <i>pN1b</i></p> <p><i>pN3c</i> - Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфовузлах</p>



Категорія	Критерії
	<b>Примітка:</b> Суфікси (sn) і (f) слід додати до категорії N для позначення підтвердження наявності метастазів за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла або тонкоголкової аспіраційної/корголкової біопсії, відповідно, без подальшої резекції лімфатичних вузлів.

### Визначення наявності віддалених метастазів (M)

<b>M0</b>	Відсутність клінічних або рентгенографічних ознак наявності віддалених метастазів <sup>a</sup> cM0(i+) - Відсутність клінічних чи рентгенографічних ознак наявності віддалених метастазів за наявності пухлинних клітин або відсутність депозитів розміром більше 0,2 мм, виявлених мікроскопічно чи за допомогою молекулярних методів у циркулюючій крові, кістковому мозку чи іншій тканині нерегіонарних лімфатичних вузлів у пацієнта без симптомів чи ознак наявності метастазів
<b>M1</b>	Віддалені метастази, виявлені клінічно та рентгенографічно (cM) та/або гістологічно підтверджені метастази розміром більше 0,2 мм (pM)

### СПАДКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (PM3)

(джерело: ESMO та st Gallen 2023 0.1159/000530584. Детальна інформація про спадковий рак молочної залози висвітлено в розділі 3 додаткового матеріалу, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>)

Пенетрантність генів	Висока		Помірна		Низька	
Відношення шансів розвитку PM3	> 3		2-3		1-2	
Приклад генів	BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53		BARD1, CHEK2, CDH1, STK11		ATM, BRIP1, RADSIC, RAD51D, FANCC	
Рекомендації щодо ведення	Профілактична мастектомія	Спостереження	профілактична мастектомія	Спостереження	профілактична мастектомія	Спостереження
Пацієнти до 40 років	+++	+	+	+++	-	++++
Пацієнти до 60 років	++	++	-	++++	-	++++

## Лікування

### Загальні принципи лікування

Рекомендації в цій настанові забезпечують основу для сприяння оптимальному догляду за пацієнтами. Однак рішення щодо лікування для кожного пацієнта мають ґрунтуватися на індивідуальному аналізі ризику та користі з урахуванням характеристик пацієнта/захворювання, супутніх захворювань та уподобань пацієнта. Усі рішення щодо лікування повинні прийматися разом з пацієнтом. Надається перевага участі в клінічних дослідженнях, коли це є доступним



ПТ - променева терапія; HR – рецептори гормонів; TNBC - тричі негативний рак молочної залози; ГТ - гормонотерапія

<sup>а</sup>Бісфосфонати заствердженні для лікування метастазів в кістки та остеопорозу, але не для профілактики рецидиву.

<sup>б</sup>Якщо є покази до хіміотерапії, вона може бути проведена в неoad'ювантних умовах.

### Місцево-регіональне лікування

#### Операція.

Органозберігаюче оперативне лікування молочної залози є доцільним варіантом хірургічного втручання для більшості пацієнтів із РМЗ. Для пацієнтів, яким проводять органозберігаючу операцію, здебільшого з наступною післяопераційною променевою терапією (ПТ), що разом відомо як органозберігаюча терапія РМЗ, є важливими оптимальні онкологічні та косметичні результати. Тому рекомендується, щоб хірурги, які оперують молочну залозу, або працювали разом з пластичними хірургами, або самі проходили навчання з онкопластики. Необхідно сприяти спільному прийняттю рішень за допомогою відповідних засобів, орієнтованих на пацієнта.<sup>5</sup>

Обов'язково має надаватися інформація з приводу статусу країв резекції; для інвазивного раку вимагається відсутність пухлинних клітин у зафарбованих краях резекції; для раку *in situ* вимагається край резекції  $\geq 2$  мм.<sup>6</sup>

Маркування ложа пухлини кліпсами полегшує точне планування поля для бустерного опромінювання або часткового опромінення молочної залози, якщо є для цього показання.<sup>7</sup> Метою має бути досягнення частоти місцевих рецидивів  $<0,5\%$  на рік і  $5\%$  загалом за 5 років. Мастектомія зі збереженням сосків і мастектомія зі збереженням шкіри зазвичай вважаються онкологічно безпечними, адже покращують косметичні результати у випадках, коли неможливо провести органозберігаючу операцію молочної залози.

Більшості жінок, яким необхідне проведення мастектомії, слід запропонувати негайну або відстрочену реконструкцію грудей. Онкологічні причини, за якими рекомендується не проводити негайну реконструкцію, включають інфільтративно-набряковий РМЗ або ситуації, коли ризик місцево-регіонального рецидиву є високим, з метою уникнення відстрочення початку післяопераційної ПТ.<sup>8</sup> Аутологічні реконструктивні методи на основі власних тканин зазвичай краще толерують післяопераційну ПТ, ніж реконструкція на основі грудних імплантатів, проведена як до, так і після постмастектомічної ПТ.<sup>9</sup>

Для реконструкції молочних залоз доступно багато негайних та відстрочених хірургічних операцій. Імпланти на основі силіконового гелю загалом безпечні, але пацієнтів слід проінформувати про невеликий ризик виникнення анапластичної великоклітинної лімфоми при певних імплантах.<sup>10</sup>

Оптимальну техніку реконструкції слід обговорювати індивідуально, враховуючи анатомічні, лікувальні та пов'язані з пацієнтом фактори та переваги.

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо режимів променевої терапії

Хвороба Педжета	T1-3, N0-1, M0 Хвороба Педжета та інвазивний рак молочної залози Лампектомія; Хірургічне пахвове стадіювання I-3 позитивних пахвових вузла -Не відповідає ВСІМ критеріям	1	3D конформна EBRT, IMRT, Електрони	Не відповідає ВСІМ критеріям, Позитивні пахвові вузли, Після лампектомії	ПТ всієї молочної залози ± буст на ложе пухлини + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невідалених аксиллярних лімфатичних вузлів	Якщо регіональні вузли не включати в опромінюючий об'єм: WBR: від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр, або від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр, Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій Якщо регіонарні вузли включати в опромінюючий об'єм: WBRT та регіональні вузли: від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр, або від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр, Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій	IIA IIB IIIC	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	T1 T2 T2 T3 T3	N0 N1 N0 N1 N0 N1
-----------------	--	---	------------------------------------	--	--	--	--------------	---	----------------	-------------------

<p><i>Інвазивний рак</i></p>	<p><i>cT1-3, cN0 або cN+, M0</i> Лампектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів ≥ 4 позитивних пахвових вузла рак молочної залози під час вагітності</p>	<p>1</p>	<p>3D конформна EBRT, IMRT, Електрони</p>	<p>Позитивні лімфатичні вузли, Після лампектомії</p>	<p>ПТ всієї молочної залози ± буст на ложе пухлини + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів</p>	<p>WBRT та регіональні вузли: Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр або від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр, Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій</p>	<p>IIA IIB IIIA IIIB</p>	<p>Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне);</p>	<p>T1 T1 T2 T2 T3 T3 N0 N1 N0 N1 N0 N1</p>
<p><i>Інвазивний рак</i></p>	<p><i>cT1-3, cN0 або cN+, M0</i> Лампектомія Хірургічне пахвове стадіювання 1-3 позитивних пахвових вузла Рак молочної залози під час вагітності Не відповідає ВСІМ критеріям Без передопераційної хіміотерапії</p>	<p>1</p>	<p>3D конформна EBRT, IMRT, Електрони</p>	<p>Не відповідає ВСІМ критеріям, Позитивні пахвові вузли, Після лампектомії</p>	<p>ПТ всієї молочної залози з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів ± буст на ложе пухлини Розглянути опромінення регіонарних лімфатичних вузлів</p>	<p>Якщо регіональні вузли не включати в опромінюючий об'єм: WBRT: від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр, або від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр, Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій Якщо регіонарні вузли включати в опромінюючий об'єм: WBRT та регіональні вузли: від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр, або від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр, Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій</p>	<p>IIA IIB IIIA</p>	<p>Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)</p>	<p>T1 T1 T2 T2 T3 T3 N0 N1 N0 N1 N0 N1</p>

<p><i>Інвазивний рак</i></p>	<p><i>cT1-3, cN0, M0; pT1 Лампектомія Хірургічне стадіювання аксіярих лімфатичних вузлів Негативні пахвові вузли Рак молочної залози під час вагітності Пацієнти <math>\geq 70</math> років</i></p>	<p><i>1</i></p>	<p><i>3D конформна EBRT, IMRT, Електрони, Часткове опромінення Брахітерапія</i></p>	<p><i>Негативні лімфатичні вузли, Після лампектомії</i></p>	<p><i>Розгляньте можливість відмови від опромінення молочної залози у пацієнтів віком <math>\geq 70</math> років з ER-позитивними, клінічно негативними пухлинами pT1, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію</i></p>	<p><i>WBRT: Від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр або Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр Ультрагіпофракціонова на WBRT 28,5 Гр у 5 (один раз на тиждень) фракціях може бути розглянута для деяких пацієнтів старше 50 років після Лампектомії з ранньою стадією та N0, особливо тих, у яких не передбачається boost. В якості альтернативи можна розглянути 26 Гр за 5 щоденних фракцій протягом одного тижня, хоча дані про місцеві рецидиви або токсичність за період понад 5 років ще недоступні для цієї схеми. Boost: Від 10 до 16 Гр за 4-8 фракцій Часткове опромінення молочної залози: EBRT: 38,5 Гр/10 фр BID 30 Гр/5 фр QOD (для IMRT) 40 Гр/15 фр Брахітерапія: 34 Гр/10 фр по BID</i></p>	<p><i>I IIА IIВ IIIА</i></p>	<p><i>Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)</i></p>	<p><i>T1 T2 T3</i></p>	<p><i>N0 N0 N0</i></p>
------------------------------	---	-----------------	---	---	--	---	------------------------------	---	------------------------	------------------------

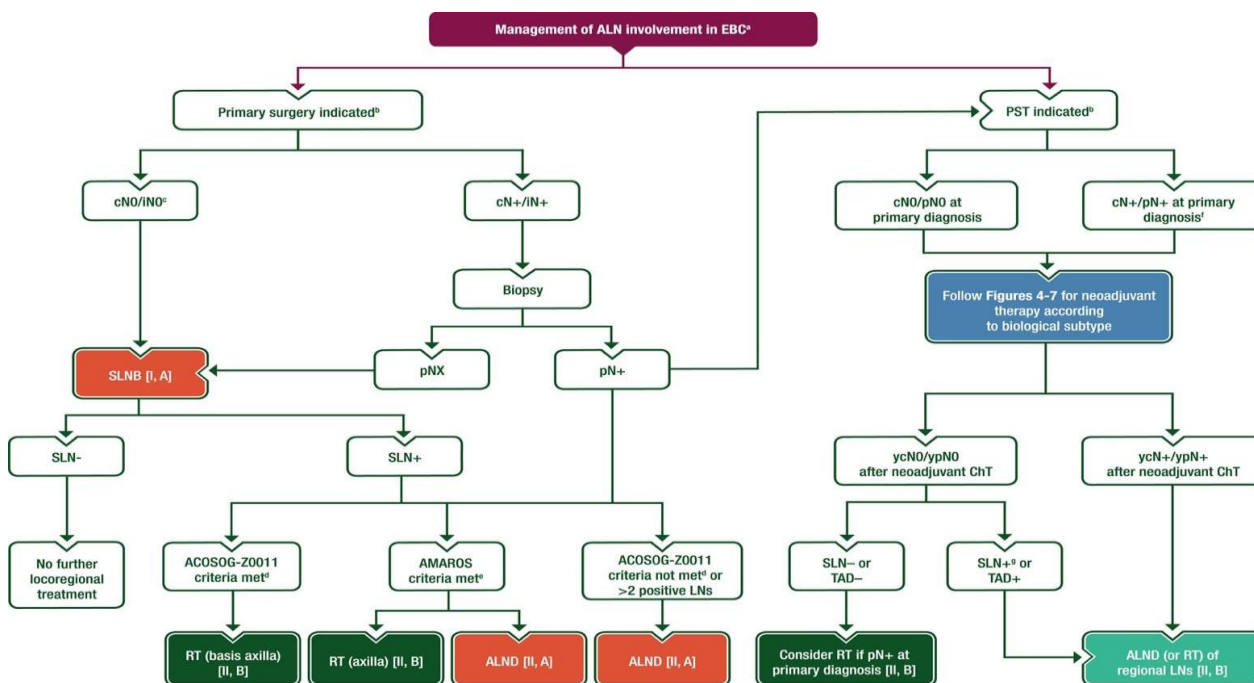
Інвазивний рак	<p>Неоад'ювантна системна терапія Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів сТ3-4 або сN2-3 або стадія III або залишкове захворювання &gt;2 см або будь-який урN+ рак молочної залози під час вагітності</p>	2A	3D конформна EBRT, IMRT, Електрони	<p>Неоад'ювантна хіміотерапія, Позитивні пахові вузли, Після мастектомії</p>	<p>ПТ на грудну стінку + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів</p>	<p>Грудна стінка та регіональні вузли (без реконструкції): Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр або Від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр Грудна стінка та регіональні вузли (з реконструкцією): 45-50,4 Гр при 1,8-2 Гр в 25-28 фракціях Грудна стінка/мастектомія Scar Boost (на рубець): 10-16 Gy/фр в 5-8 фракціях Буст на уражені лімфатичні вузли може бути доданий при великих лімфатичних вузлах (інтрамамарні, надключичні, які не були видалені хірургічним шляхом)</p>	IIA IIB IIIA IIIB	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	
----------------	---	----	------------------------------------	--	---	--	-------------------	---	--

Інвазивний рак	<p>cT1-3, cN0 Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання аксилярних лімфатичних вузлів Негативні пахвові вузли Пухлина ≤5 см з краями &lt; 1 мм Медіальні/центральні пухлини високого ризику або пухлини &gt;2 см з іншими ознаками високого ризику (наприклад, центральні/середні пухлини або пухлини ≥2 см з &lt;10 видаленими пахвовими вузлами та принаймні один із наступних факторів: G3, ER-негативний або LVI). Рак молочної залози під час вагітності</p>	2A	3D конформна EBRT, IMRT, Електрони	Негативні лімфатичні вузли, Після мастектомії	<p>ПТ на грудну стінку. Пацієнтам із факторами високого ризику рецидиву слід розглянути можливість додавання опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксилярних лімфатичних вузлів</p>	<p>Грудна стінка та регіональні вузли (без реконструкції): Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр або Від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр Грудна стінка та регіональні вузли (з реконструкцією): 45-50,4 Гр при 1,8-2 Гр в 25-28 фракціях Грудна стінка/мастектомія Scar Boost (на рубець): 10-16 Gy/фр в 5-8 фракціях Буст на уражені лімфатичні вузли може бути доданий при великих лімфатичних вузлах (інтрамамарні, надключичні, які не були видалені хірургічним шляхом)</p>	I IIА IIВ IIIА	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	T0 T1 T2 T3 T3	N1 N0 N1 N0 N1 N0 N1
----------------	---	----	------------------------------------	---	--	--	----------------	---	----------------	----------------------

Інвазивний рак	cT1-3, cN0 Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання аксілярних лімфатичних вузлів Негативні пахвові вузли Пухлина >5 см або позитивні краї резекції Рак молочної залози під час вагітності	2A	3D конформна EBRT, IMRT, Електрони	Негативні лімфатичні вузли, Після мастектомії	ІПТ на грудну стінку +/- додавання опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксілярних лімфатичних вузлів	Грудна стінка та регіональні вузли (без реконструкції): Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр або Від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр Грудна стінка та регіональні вузли (з реконструкцією): 45-50,4 Гр при 1,8-2 Гр в 25-28 фракціях Грудна стінка/мастектомія Scar Boost (на рубець): 10-16 Gy/фр в 5-8 фракціях Буст на уражені лімфатичні вузли може бути доданий при великих лімфатичних вузлах (інтрамамарні, надключичні, які не були видалені хірургічним шляхом)	I IIA IIB IIIA	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне) T0 T1 T1 T2 T2 T3 T3 N1 N0 N1 N0 N1 N0 N1
----------------	--	----	------------------------------------	---	--	--	----------------	---

### Досягнення в лікуванні аксілярних ЛН

На рисунку 3 відображено алгоритм лікування ураження аксілярних лімфатичних вузлів (АЛВ) за допомогою первинної хірургії або первинної системної/неoad'ювантної терапії.





### Рисунок 3. Управління залученням АЛВ до раннього РМЗ.

Фіолетовий: загальні категорії або стратифікація; червоний: операція; бірюзовий: комбінація лікування або інше системне лікування; синій: системна протипухлинна терапія; темно-зелений: RT; білий: інші аспекти менеджменту. АЛВ - аксілярний лімфатичний вузол; АЛД - аксілярна лімфатична дисекція; у — клінічний; ХТ - хіміотерапія; КТ - комп'ютерна томографія; РРМЗ - ранній рак молочної залози: і - візуалізація; ІТС - ізольована пухлинна клітина; LN - лімфатичний вузол; МДК - мультидисциплінарна команда; МРТ - магнітно-резонансна томографія; N - вузол;

р — патологічний; ПЕТ - позитронно-емісійна томографія; PST - первинна системна терапія; ЛТ - променева терапія; SLN - сторожового(сигнального) лімфатичний вузол; БСЛВ - біопсія сторожового(сигнального) лімфовузла; TAD - прицільна(таргетована) аксілярна дисекція.

А. Обговоріть у МДК, чи важлива кількість ЛВ для розподілу системної терапії.

б Див. мал. 2 для огляду показань первинної хірургії та неоад'ювантної терапії.

с Візуалізація (аксілярне УЗД є кращим, але МРТ і ПЕТ-КТ можуть використовуватися в окремих випадках, коли потрібне більш детальне зображення).

д Посилається на критерії відповідності випробування ACOSOG-Z0011.12

е Відноситься до критеріїв придатності для випробування AMAROS.

Критерії дослідження OTOASOR також можуть бути розглянуті.

ф Запальний рак молочної залози та пацієнти зі стадією N2 або N3 повинні отримувати АЛД, якщо інше не визначено під час клінічного дослідження.

г Якщо виявлені ІТК, розгляньте пахвову та локорегіонарну ПТ як альтернативу АЛПТ, якщо не очікується вплив на ад'ювантне системне лікування.

Регіональний статус LN залишається одним із найсильніших прогностичних показників довгострокового результату при РРМЗ. Біопсія сигнального ЛВ (SLNB) є стандартним підходом для визначення стадії клінічно негативних ЛН на момент встановлення діагнозу або після неоад'ювантної ХТ. SLNB асоціюється з меншою фізичною скутістю плеча, болем і набряком руки, ніж повна дисекція аксілярних лімфовузлів (ALND). При належному навчанні можна досягти високої частоти ідентифікації ( $\geq 97\%$ ), низької частоти хибнонегативних результатів і меншої частоти рецидивів ALN після SLNB.<sup>11</sup> Важливо, що ізольований рецидив ALN виникає в  $<1\%$  негативних SLNB, незважаючи на хибнонегативну частоту 5%-10%.<sup>12</sup>

Мікрометастази (0,2-2,0 мм) (N1mic) або ізольовані пухлинні клітини (N0itc+) у ALN, які раніше не отримували лікування, прогностично еквівалентні захворюванню N0, причому варіанти місцевого та системного лікування вибираються на основі інших параметрів пухлини та пацієнта. Згідно з дослідженням IBCSG 23-01, подальше лікування ALN не потрібне, якщо сигнальний LN (SLN) має мікрометастази, якщо не було проведено неоад'ювантну терапію.<sup>13</sup> Тому рутинна ІГХ або ПЛР для оцінки СЛН у пацієнтів, які не отримували неоад'ювантну ХТ, не рекомендується.<sup>14</sup>

Мікрометастази після неоад'ювантної ХТ вказують на неповну патологічну відповідь (pCR), яка пов'язана з гіршим прогнозом, ніж мікрометастази в нелікованих ЛВ.<sup>15</sup>

Для випадків із макростатистичним поширенням на СЛВ дослідження ACOSOG Z0011 повідомило про подібні результати без ALND для пацієнтів із клінічним інвазивним раком молочної залози T1-T2 cN0, які мали 1-2 СЛВ із метастазами, але не мали великого екстракапсулярного розширення (ліковані

БКС, тангенціальний пост-оперативна ПТ, включаючи частину пахвової западини та ад'ювантну системну терапію).<sup>12</sup> Для пацієнтів, які не відповідають цим критеріям, і для пацієнтів з більш ніж двома позитивними SLN, ALND залишається стандартом лікування. Іншим варіантом для пацієнтів із захворюванням cN0 і метастазами СЛН є пахвова ЛТ, як продемонстрували дослідження AMAROS і OTOASOR.<sup>16, 17</sup> Показання на основі ураження вузлів для варіантів системної терапії (наприклад, абемацикліб, олапариб) повинні розглядатися мультидисциплінарною командою при виборі між ALND і RT у разі позитивних СЛВ. Питання про те, чи можуть пацієнти, які перенесли мастектомію з показаннями до PMRT або без нього (пухлини низького ризику, T<5 см), відмовитися від ALND після позитивного SLNB, залишається невирішеним.<sup>18</sup> Переваги ALND у пацієнтів з мікрометастатичними та макрометастатичними СЛВ після неоад'ювантної ХТ наразі досліджуються. Таким чином, поки не буде повідомлено про результати рандомізованих досліджень, ALND рекомендується для урN1mi, а також будь-якого макрометастатичного захворювання (урN+), незалежно від інших ознак. Наразі немає доступних даних про ізольовані пухлинні клітини при ALND після неоад'ювантної ХТ.

Прихований рак молочної залози проявляється у вигляді регіональних метастазів ЛВ без ідентифікованого первинного ураження в грудях. Він становить <0,5% усіх нових випадків раку молочної залози. Рутинна діагностика вимагає МРТ молочної залози та системного визначення стадії, бажано за допомогою ФДГ-ПЕТ-КТ. ALND з ПТ всієї молочної залози (WBRT) і регіональною ПТ є кращим лікуванням. Системна терапія, включаючи неоад'ювантну терапію, повинна відповідати рекомендаціям за підтипом і стадією.<sup>19</sup>

### ***Операція після первинної системної/неоад'ювантної терапії***

Перед первинною системною терапією рекомендується позначити первинне місце (за допомогою маркерної кліпси або карбонової), щоб полегшити точну операцію, коли очікується ВКС. У разі позитивного ALN (cN1) маркування позитивного аксілярного ЛВ дозволить уникнути ALND для пацієнтів, у яких cN0 після системної терапії. Незважаючи на те, що МРТ молочної залози не є обов'язковим, він є найточнішим способом оцінки ступеня залишкового захворювання після первинної системної терапії, але лише в поєднанні з базовою МРТ перед лікуванням.

Після системної терапії операція на молочній залозі повинна відповідати тим самим принципам онкологічної безпеки, низької захворюваності та хорошого косметичних засобів, що й первинна хірургія молочної залози. Зменшення розмірів великої уніфокальної первинної пухлини за допомогою системної терапії дозволить виконати ВКС у значної частини пацієнтів. Навіть у випадках мультифокального захворювання або коли зменшення пухлини обмежене, пацієнти все ще можуть мати право на ВКС. Хірургічне втручання після системної терапії зазвичай слід планувати відповідно до нової пухлини, а не початкового ложа пухлини.<sup>20</sup>

У пацієнтів із клінічно негативними результатами дослідження аксілярної зони SLNB після системної терапії є методом вибору. У пацієнтів із підтвердженим біопсією обмеженим початковим ураженням вузлів (pN1), у якого клінічно негативний (усN0), SLNB можна проводити безпечно, як свідчать результати досліджень SENTINA, ACOSOG Z1071, SN FNAC і GANEA 2.<sup>21, 22, 23, 24</sup> У цих дослідженнях хибнонегативні показники SLN після PST становили від 8% до 14%. Рівень хибнонегативних результатів можна зменшити до <5%, позначивши позитивні вузли під час біопсії, щоб підтвердити їх видалення, а також використавши подвійний індикатор і видаливши  $\geq 3$  SLNs — порівнянно з цілеспрямованою пахвовою дисекцією, що передбачає видалення обрізаного вузла плюс  $\geq 1$  SLN. Згідно з поточними даними, будь-яке відкладення пухлини в SLNs після PST викликає ALND. Крім того, наявні дані випробувань не підтверджують рутинне використання SLNB у пацієнтів із початковим об'ємним ураженням вузлів [cN2-3 (виявлене клінічно або на ПЕТ-КТ)] або при запальному раку молочної залози, навіть якщо він переведений на усN0 після системної терапії.

### ***WBRT після BCS***

WBRT після BCS призводить до абсолютного зниження 10-річного ризику будь-якого першого рецидиву (локорегіонального або віддаленого) і 15-річного ризику смертності, пов'язаної з раком молочної залози, на 15,7% і 3,8% відповідно.<sup>25</sup> Буст ПТ знижує частоту місцевих рецидивів порівняно з відсутністю буст (відносне зниження на 41% і 35% через 10 і 20 років відповідно) і показаний пацієнтам із несприятливими факторами ризику для місцевого контролю.<sup>26</sup>

Повідомляється про чудові результати, еквівалентні WBRT після прискореного часткового опромінення грудей для добре відібраних пацієнтів із захворюванням низького ризику відповідно до консенсусних рекомендацій Європейського товариства радіотерапії та онкології (ESTRO).<sup>27,28,29</sup> Характеристики з низьким рівнем ризику можливі для часткового опромінення молочної залози, це: підтипи гормопозитивного Люмінального А та В, невелика пухлина ( $\leq 3$  см), відсутність інвазії в лімфосудинний простір, нелобулярна інвазивна карцинома, пухлина 1-2 ступеня, протокова пухлина від низького до середнього ступеня карцинома in situ (DCIS) (розмір  $\leq 2,5$  см з чіткими хірургічними краями  $\geq 3$  мм), вік на момент встановлення діагнозу  $\geq 50$  років, уніцентричне або однофокальне ураження, чіткі хірургічні поля ( $> 2$  мм), вузли негативні (включаючи ізольовані пухлинні клітини) та без використання PST. Підходить будь-яка методика, включаючи зовнішню променеви ПТ, брахітерапію, внутрішньопорожнинне та інтраопераційне ПТ з електронними методами, що дозволяє повністю охопити весь цільовий об'єм.<sup>28,30</sup>

***Коментар робочої групи:*** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо Сурогатного визначення внутрішніх підтипів раку

молочної залози (Джерело даної інформації є ESMO настанови - [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/fulltext)  
<https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2023.11.016/attachment/aeb50dfd-cedf-47e9-b303-96d0d731b1b0/mmc1.pdf>)

<b>Внутрішній підтип</b>	<b>Клініко-патологічне сурогатне визначення</b>
Люмінальний А	«Люмінальний А-подібний» ER-позитивний HER2-негативний Кі67 низький* PgR високий** Молекулярна сигнатура із низьким рівнем ризику (за наявності)
Люмінальний В-подібний (HER2-негативний)	«Люмінальний В-подібний (HER2-негативний)» ER-позитивний HER2-негативний і будь-який Кі67 високий або PgR низький Молекулярна сигнатура високого ризику (за наявності)
Люмінальний В-подібний (HER2-позитивний)	«Люмінальний В-подібний (HER2-позитивний)» ER-позитивний HER2-позитивний Будь-який Кі67 Будь-який PgR
HER2	«HER2-позитивний (нелюмінальний)» HER2-позитивний ER та PgR відсутні
«Базальноподібний»	«Тричі негативний»*** ER та PgR відсутні HER2-негативний

\*Показники Кі67 слід інтерпретувати в розрізі місцевих лабораторних значень: наприклад, якщо лабораторія має середній бал Кі67 при рецепторно-позитивному захворюванні 20%, значення 30% або вище можна вважати явно високими; 10% або менше явно низькими.

\*\*Пропоноване граничне значення становить 20%; програми забезпечення якості є важливими для лабораторій, які повідомляють про ці результати.

\*\*\*Існує приблизно 80% співпадіння між «тричі негативним» і внутрішнім «базальним» підтипами, але «тричі негативний» також включає деякі спеціальні гістологічні типи, такі як карцинома з багатою лімфоцитарною стромою (попередня назва медулярна), секреторна карцинома, метастатична карцинома із низьким ступенем злоякісності та аденоїдно-кістозна карцинома.

ER - рецептор естрогену; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2;

PgR - рецептор прогестерону.

Відсутність РТ після БКС залишається дослідженою. Однак жінки похилого віку та/або із супутніми захворюваннями, які мають намір приймати ад'ювантну ендокринну терапію (ЕТ) протягом  $\geq 5$  років, можуть відмовитися від ПТ, якщо вони визнають підвищений ризик місцевих рецидивів, особливо в довгостроковій перспективі, а також можливих побічних ефекти ЕТ.

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію, що відповідно до вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я: 75-90 років – старечий вік.

### **Променева терапія після мастектомії (PMRT)**

Для пацієнтів із ураженням вузлів PMRT призводить до абсолютного зниження першого рецидиву на 10,6% через 10 років і абсолютного зниження смертності, пов'язаної з раком молочної залози, на 8,1% через 20 років.<sup>31</sup> PMRT рекомендована для захворювань високого ризику (включаючи залучені краї резекції,  $\geq 4$  залучені ALN та пухлини T3-T4) незалежно від стану вузлів. Це також слід враховувати у пацієнтів із ознаками проміжного ризику (наприклад, лімфосудинна інвазія, вік), у тому числі з 1-3 позитивними ALN.<sup>31</sup>

### **Регіональний ПТ**

Використання комплексної локорегіонарної ПТ, що охоплює грудну стінку та всі регіонарні ЛВ, покращує результати, особливо для пацієнтів із ураженням АЛВ. Сучасна локорегіональна ПТ, заснована на запланованих КТ локорегіональних цілях, призведе до зниження частоти рецидивів з основним впливом на віддалені рецидиви. Показано, що ПТ значно знижує смертність від раку молочної залози [коефіцієнт частоти 0,87, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80-0,94,  $P = 0,0010$ ], без істотного впливу на смертність, не пов'язану з раком молочної залози (0,97, 0,84-1,11,  $P = 0,63$ ), що призвело до значного зниження смертності від усіх причин (0,90, 0,84-0,96,  $P = 0,0022$ ).<sup>32</sup>

У випадку системної терапії показання та цільові об'єми можна індивідуалізувати на основі клінічної стадії пухлини в поєднанні з відповіддю пухлини. Рекомендації ESTRO щодо визначення цільового об'єму при раку молочної залози точно описують локалізацію ЛВ, яку потрібно лікувати, уточнюючи, що при регіонально поширеному захворюванні необхідна індивідуалізація.<sup>33</sup>

Після ALND не слід опромінювати резецовану частину пахвової западини, за винятком випадків явного залишкового захворювання після операції. Після позитивного результату SLNB без подальшого ALND рекомендується регіональна ПТ, ступінь якої визначається іншими факторами ризику (наприклад, найнижчий ризик: відсутність ПТ; проміжний ризик: виключний рівень 1-2 ПТ; найвищий ризик: повний рівень 1-4 ПТ, включаючи внутрішні молочні вузли).<sup>25,31,34</sup>

### **ПТ і реконструкція грудей**

PMRT можна проводити після негайної реконструкції грудей. Кращі результати зазвичай досягаються при реконструкції аутологічними тканинами.<sup>9</sup>

### **RT дози та фракціонування**

Дози, що використовуються для місцевого та/або регіонального ад'ювантного опромінення, історично становили 45-50 Гр у 25-28 фракціях по 1,8-

2,0 Гр із типовою буст-дозою 10-16 Гр в одноразових дозах 2 Гр. Помірне гіпофракціонування (наприклад, 15-16 фракцій одноразової дози 2,50-2,67 Гр) продемонструвало еквівалентну ефективність і порівнювані побічні ефекти. Дослідження FAST-Forward продемонструвало, що після середнього спостереження протягом 6 років ультрагіпофракціонування 26 Гр у п'яти фракціях протягом 1 тижня призводить до таких самих онкологічних та безпечних результатів для опромінення грудей і грудної стінки.<sup>35</sup>Що стосується результатів після ультрагіпофракціонування для локорегіональної РТ, очікуються дані проспективного піддослідження. Консенсус Консультативного комітету ESTRO з практики радіаційної онкології рекомендує коротші схеми, коли це показано.<sup>29</sup> Інший режим ультрагіпофракціонування з використанням фракцій розміром 5,7-6,0 Гр, який проводиться раз на тиждень протягом 5 тижнів, може бути використаний для ослаблених пацієнтів із труднощами щоденного транспортування.<sup>36</sup>

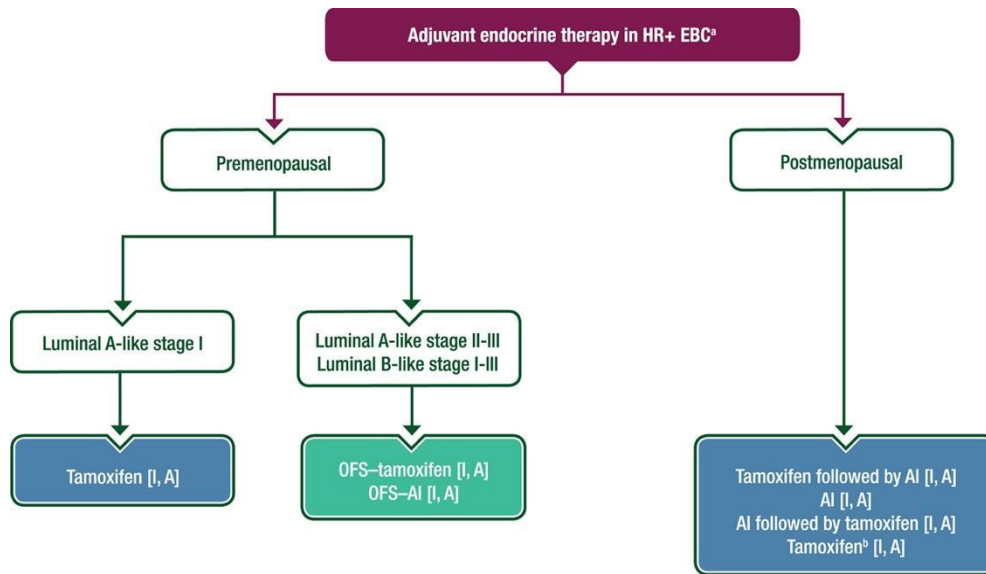
### **(Нео)ад'ювантне системне лікування**

#### ***Загальні аспекти системної терапії***

Рішення про (нео)ад'ювантну системну терапію має ґрунтуватися на прогнозованій чутливості до певних типів лікування, користі від їх застосування та індивідуальному ризику рецидиву. Остаточне рішення також має включати прогнозовану коротко- та відтермінову токсичність, а також біологічний вік пацієнта, загальний стан здоров'я, супутні захворювання та переваги. Неоад'ювантну терапію слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу та встановлення стадії (в ідеалі протягом 2-4 тижнів). Ад'ювантну системну терапію слід розпочинати без зайвих затримок (в ідеалі протягом 4-6 тижнів), оскільки дані показують зниження ефективності при її застосуванні через >12 тижнів після операції.<sup>37</sup> Кожного разу, коли показана системна ад'ювантна ХТ, можна також розглянути неоад'ювантне застосування тієї ж схеми. ЕТ слід застосовувати всім пацієнтам із HR-позитивним раком молочної залози, якщо немає протипоказань.<sup>38</sup>

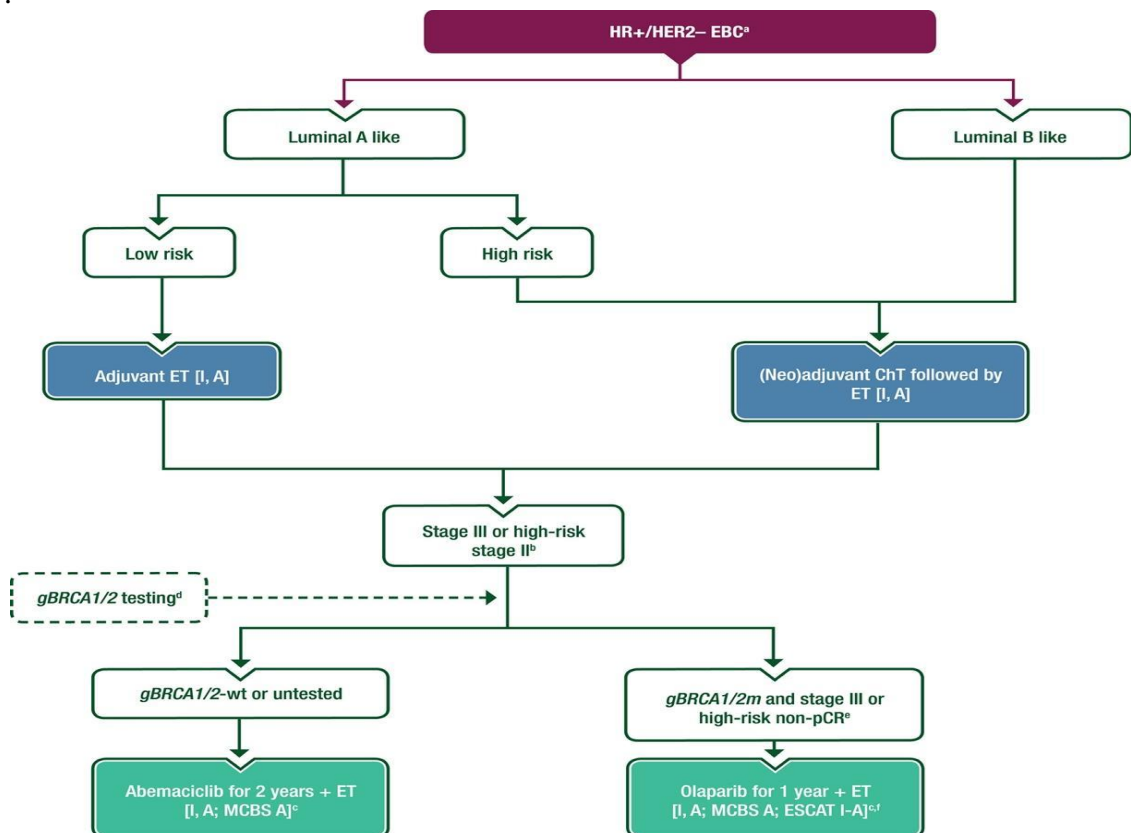
#### ***HR-позитивний, HER2-негативний PPM3***

На рисунках 4 і 5 наведено алгоритми лікування, для пацієнтів із HR-позитивним, HER2-негативним PPM3.



**Рисунок 4. Роль ад'ювантної ендокринної терапії при HR-позитивному PPM3.** Фіолетовий - загальні категорії або стратифікація; бірюзовий - комбінація лікування або інше системне лікування; білий - інші аспекти управління; синій: системна протипухлинна терапія. AI - інгібітор ароматази; EBC - ранній рак молочної залози; HER2 - рецептор людського епідермального фактора росту 2; HR - гормональний рецептор; OFS - пригнічення функції яєчників.

a Див. рис. 2 щодо ролі хірургічного втручання при HR-позитивному, HER2-негативному PPM3.  
b Тамоксифен можна призначати при пухлинах із меншим ризиком або при непереносимості AI [I, A].



**Рисунок 5. Системне лікування HR-позитивного, HER2-негативного PPM3.**

Фіолетовий - загальні категорії або стратифікація; бірюзовий - комбінація лікування або інше системне лікування; білий - інші аспекти управління; синій: системна протипухлинна терапія; пунктирна лінія: необов'язкова рекомендація.

ХТ - хіміотерапія; CPS + EG - клінічна стадія до лікування та патологічна стадія після лікування, рецептор естрогену та ступінь оцінки; EBC - ранній рак молочної залози; ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT - шкала ESMO для клінічної дії молекулярних мішеней; ЕТ - ендокринна терапія; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; gBRCA1/2 - зародкова лінія BRCA1/2; HER2, рецептор людського епідермального фактора росту 2; HR - гормональний рецептор; т - мутація; N - вузол; pCR - патологічна повна відповідь; вага, дикий тип.

а мал. 2 ролі хірургічного втручання при HR-позитивному, HER2-негативному EBC.

б Стадія N1 з первинною рослиною >5 см та/або ступенем 3 та/або Ki-67  $\geq 20$  %. с ESMO-MCBS v1.1115 використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA. Оцінки були розраховані та підтверджені робочою групою ESMO-MCBS та переглянуті авторами (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

д Якщо тестування gBRCA1/2 є доречним і можливим. е Пацієнтам із HR-позитивними кандидатами та не-pCR після неоад'ювантної ХТ потрібен показник CPS + EG  $\geq 3$  для отримання оланарибу.<sup>118</sup>

ф Оцінки ESCAT застосовуються лише до змін в результаті геномного аналізу. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і для потреби надання

HR-позитивні, HER2-негативні пухлини є найпоширенішим типом EBC, на них припадає >70% усіх випадків у світі. Фактори ризику рецидиву HR-позитивного раку добре встановлені.

Лікування підбирається індивідуально залежно від стадії та біології пухлини (підтип, стан менопаузи та кілька класи доступних терапевтичних втручань, включаючи ЕТ, ХТ та таргетну терапію. Хоча відносна користь ХТ і ЕТ може бути однаковою в різних підгрупах, абсолютна користь залежить від індивідуального ризику рецидиву. Абсолютну користь слід розглядати в поєднанні з побічними ефектами кожного лікування в процесі прийняття інформованого рішення з пацієнтом.

### Рекомендації щодо системного лікування ранніх підтипів раку молочної залози

Субтип	Рекомендована терапія	Коментарі
Люмінальний А-подібний	Лише ЕТ переважно	Розглянути ХТ, якщо великий пухлинний об'єм ( $\geq 4$ ЛВ, Т3 або вище)
Люмінальний В-подібний (HER2-негативний)	ХТ з подальшою ЕТ переважно	



Люмінальний В-подібний (HER2-позитивний)	ХТ+анти-HER2 потім ЕТ у всіх пацієнтів	При наявності протипоказань до застосування ХТ можна розглянути ЕТ+анти-HER2 терапію, хоча ніяких рандомізованих даних не існує
HER2-позитивний (не люмінальний)	ХТ+ анти-HER2	
Тричі негативний (протоковий)	ХТ	
Для особливих гістологічних типів автори рекомендують дотримуватися рекомендацій Санкт-Галлена <sup>23</sup> , які пропонують ЕТ для ендокринно-чутливих гістологій (крибриформна, тубулярна і муциозна), ХТ для ендокринно-нечутливих гістологій з високим ризиком (медулярна, метапластична) і без системної терапії для ендокринних гістологій низького ризику, які не реагують (аденоїдної кісти та апокринної).		
ХТ, хіміотерапія; ЕТ, ендокринна терапія; HER2, рецептор епідермального фактора росту людини 2; ЛВ, лімфатичний вузол		

Анатомічні змінні ризику (розмір пухлини, стан вузлів) не впливають на чутливість до лікування або відносну користь від ад'ювантної терапії; однак, керуючи вибором терапії, вони можуть мати великий вплив на абсолютне зниження ризику. HR-позитивні пухлини високого ризику зазвичай вимагають терапії на основі інгібіторів ароматази (AI), розгляду ХТ, цільового лікування, розширеної ад'ювантної ЕТ і, для жінок у пременопаузі, пригнічення функції яєчників (OFS) і ХТ.

Для більшості HR-позитивних, HER2-негативних раків молочної залози, виявлених під час скринінгу, хірургічне втручання є початковим методом лікування. Для жінок з більшими пухлинами або клінічним ураженням вузлів неoad'ювантна системна терапія може бути перевагою. Неoad'ювантна ХТ може бути ефективною для хірургічного зниження стадії HR-позитивних, HER2-негативних ракових захворювань; однак рСR зустрічається рідко, хоча частіше зустрічається у молодих пацієнтів та/або пацієнтів з пухлинами високого ступеня злості.<sup>39</sup> Для вибору відповідного неoad'ювантного лікування застосовуються такі ж міркування, як і для ад'ювантної терапії.

Ад'ювантний ХТ знижує відносний ризик рецидиву та покращує виживаність у жінок на 25%-30% незалежно від підтипу.<sup>40,41,42,43,44</sup> Визначення груп, яким необхідна ХТ, все більше залежить від класифікації пухлин на основі геномних ознак, а також інших біологічних факторів (наприклад, ER, PgR, HER2 і Ki-67), які покращують прогноз за межами лише патології. Поєднання низького ступеня та/або низького рівня Ki-67 із сильною експресією ER/PgR та ендокринною відповіддю на короткий курс передопераційної ЕТ може слугувати сурогатами для достатньо сприятливої біології.<sup>45,46</sup> Серед жінок у постменопаузі з негативними вузлами або з 1-3 позитивними вузлами та оцінками геномної

сигнатури низького ризику/біологічними показниками з низьким ризиком ад'ювантна ХТ не зменшувала частоту рецидивів порівняно з монотерапією ЕТ.<sup>47,48,49</sup> Серед жінок у пременопаузі з негативними вузлами або 1-3 позитивними вузлами та оцінками геномної сигнатури низького ризику ад'ювантна ХТ справді знижувала частоту рецидивів порівняно з монотерапією ЕТ.<sup>47,49</sup> Частково ця перевага може бути пов'язана з аменореєю, спричиненою ХТ, хоча точно не ясно, яка саме різниця пояснюється прямою цитотоксичністю проти мікрометастатичного раку порівняно з вторинними ендокринними ефектами ХТ. Оцінка ендокринної відповіді за допомогою відповіді Ki-67 ( $Ki-67 \leq 10\%$ ) після 4-тижневої передопераційної схеми ЕТ може бути використана для оцінки користі від ад'ювантної ХТ у пацієнтів з 0-3 залученими ЛВ.<sup>45,46</sup> Для жінок з HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози, що вимагає ХТ, схеми ХТ на основі антрацикліну, таксану та алкілатора є стандартними, але схеми без антрациклінів можуть бути доцільними для раку I та II стадії з обмеженим ураженням вузлів.

Ад'ювантна ЕТ є майже універсальною для пацієнтів із HR-позитивним інвазивним раком молочної залози будь-якої стадії та статусом HER2 і знижує ризик локорегіонарного рецидиву, віддаленого метастатичного рецидиву та контралатерального раку молочної залози, одночасно покращуючи загальну виживаність (ЗВ).<sup>50,51</sup>

Серед жінок у пременопаузі з HR-позитивним раком високого ризику OFS у поєднанні з АІ або тамоксифеном знижує ймовірність рецидиву та покращує OS порівняно з одним тамоксифеном. OFS з АІ зменшує рецидиви порівняно з OFS з тамоксифеном.<sup>51</sup> У жінок у постменопаузі протизапальні препарати, які використовуються або спочатку, або послідовно після 2-3 років прийому тамоксифену, забезпечують менший ризик рецидиву порівняно з монотерапією тамоксифеном, особливо на вищих стадіях раку.<sup>51</sup> Стандартна тривалість лікування становить 5 років, але подовжена тривалість до 7 або 10 років ще більше знижує ризик рецидиву та збільшує виживаність, особливо при раку на вищих стадіях.<sup>52,53</sup>

Застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами у жінок у постменопаузі з РРМЗ, а також жінок у пременопаузі, які отримують OFS, може знизити ризик рецидиву пухлини та пом'якшити побічні ефекти остеопенії/остеопорозу, які спостерігаються при АІ. Мета-аналіз, опублікований The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, вказує на переваги незалежно від статусу HR та типу бісфосфонату чи режиму. Великі рандомізовані дослідження ад'ювантного застосування деносумабу дали неоднозначні результати щодо впливу на рак молочної залози, тому його не рекомендують.<sup>54,55</sup>

Таргетну терапію інгібіторами циклінзалежної кінази 4/6 (CDK4/6) на додаток до ЕТ широко вивчали в РРМЗ. Додавання абемациклібу протягом 2 років знизило абсолютний ризик рецидиву через 4 роки на 6,4% (співвідношення

ризиків 0,664, 95% ДІ 0,578-0,762,  $P < 0,0001$ ) у когорті жінок з HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози. з  $\geq 4$  залученими LN, 1-3 позитивними вузлами з пухлинами T3 ( $> 5$  см) або гістологією 3 ступеня або експресією Ki-67  $\geq 20\%$ .<sup>56</sup> Дослідження NATALEE оцінювало додавання рибоциклібу в дозі 400 мг/добу (1-21 дні кожного 28-денного циклу) протягом 3 років до ад'ювантної ET у жінок із II стадією Американського об'єднаного комітету з раку (восьме видання) (або N0 зі ступенем 2-3 та/або Ki-67  $\geq 20\%$  або N1) або HR-позитивний, HER2-негативний рак молочної залози III стадії. Він досяг своєї первинної кінцевої точки з покращенням на 3,3% 3-річної інвазивної виживаності без захворювання (iDFS) (коефіцієнт ризику 0,748, 95% ДІ 0,618-0,906,  $P=0,0014$ ).<sup>57</sup> Очікуючи на схвалення Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) або Європейського агентства з лікарських засобів, це потенційно може бути ще одним варіантом для захворювання середнього та високого ризику.

У пацієнтів з gBRCA1/2m і HER2-негативними пухлинами високого ризику ад'ювантне застосування олапарібу протягом 1 року покращує DFS (коефіцієнт ризику 0,63, 95% ДІ 0,5-0,78) і OS (коефіцієнт ризику 0,68, 95% ДІ 0,47-0,97,  $P=0,009$ ) незалежно від кадрового статусу. Через 4 роки абсолютна різниця в IDFS та віддаленій DFS становила 7,3% (95% ДІ від 3,0% до 11,5%) та 7,4% (95% ДІ від 3,6% до 11,3%) відповідно. Пацієнти з HR-позитивними пухлинами повинні були мати  $\geq 4$  залучених LN на момент встановлення діагнозу або клінічну та патологічну стадію, а також оцінку ER та ядерної оцінки (CPS + EG)  $\geq 3$ , щоб мати право на включення до дослідження.<sup>58</sup>

Хоча підтримуючі втручання можуть зменшити багато побічних ефектів, пов'язаних з терапією, враховуючи помірне зниження частоти рецидивів або покращення OS при багатьох поширених методах лікування ER-позитивного раку молочної залози, особливо при пухлинах із меншим ризиком, переваги пацієнта є важливою частиною рівняння. Рекомендації щодо допоміжного лікування

### ***HER2-позитивний PPM3***

Додавання трастузумабу до ChT покращує OS приблизно на одну третину. Відносна величина переваги виживання пацієнтів з HR-позитивним ЕБС така ж, як і для пацієнтів з HR-негативним ЕБС після 10 років спостереження; однак у останніх спостерігаються більш ранні рецидиви.<sup>59</sup>

На рисунку 6 наведено алгоритм лікування пацієнтів з HER2-позитивним PPM3.

Рису

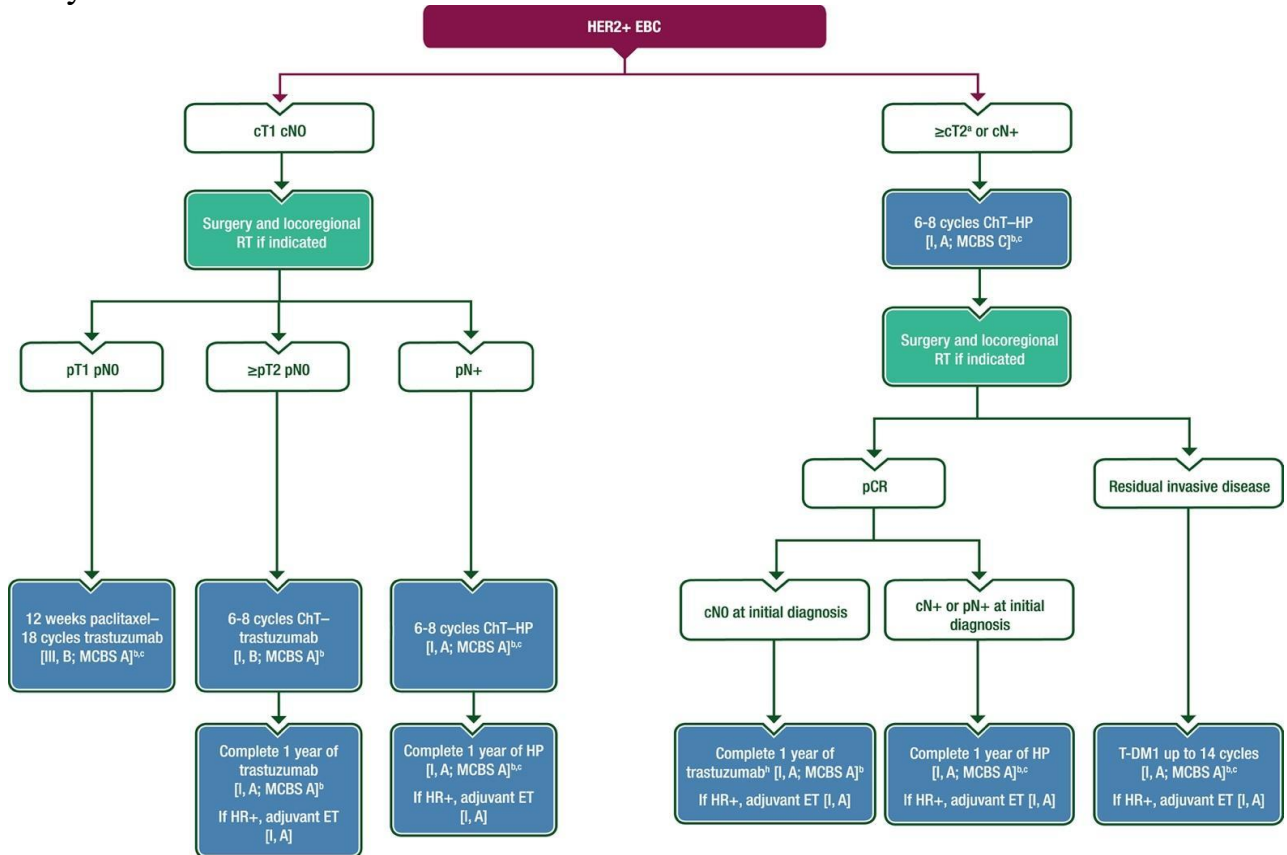


Рисунок 6. Лікування HER2-позитивного РРМЗ.

Фіолетовий - загальні категорії або стратифікація; бірюзовий - комбінація лікування або інше системне лікування; білий - інші аспекти управління; синій - системна протипухлинна терапія. у - клінічний; CISH - хромогенна гібридизація in situ; ХТ - хіміотерапія; EBC - ранній рак молочної залози; EMA - Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT - шкала ESMO для клінічної дії молекулярних мішеней; ET - ендокринна терапія; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; HER2 - рецептор людського епідермального фактора росту 2; HP, трастузумаб - пертузумаб; HR - гормональний рецептор; MCBS - ESMO-шкала клінічної користі; N - вузол; p - патологічний; pCR - патологічна повна відповідь; ЛТ - променева терапія; Т - пухлина; Т-DM1 - трастузумаб емтанзин.

а Пухлини <2 см можна розглянути для неoad'ювантної терапії.

б ESMO-MCBS v1.1115 використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених EMA або FDA. Оцінки були розраховані та підтверджені робочою групою ESMO-MCBS та переглянуті авторами (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

с Оцінка ESCAT IA, якщо ампліфікація гена HER2 за допомогою FISH/CISH. Оцінки ESCAT застосовуються лише до змін в результаті геномного аналізу. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і за потреби надані Робочою групою трансляційних досліджень і прецизійної медицини ESMO.114 Дивіться Додаткову таблицю S7, доступну за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>, щоб дізнатися більше про бали ESCAT

### Неoad'ювантне та постнеoad'ювантне системне лікування на основі pCR

У пацієнтів із клінічною стадією захворювання II-III кращим варіантом є початкова передопераційна системна терапія з наступною місцевою терапією з

метою оцінки ефективності лікування шляхом оцінки патологічної відповіді, визначення стратифікації ризику, зменшення обсягу хірургічної необхідності та визначення ад'ювантного лікування. планувати. Пацієнти з pCR після неоад'ювантного лікування демонструють значно менший ризик рецидиву захворювання.<sup>39</sup> Однак пацієнти з високим початковим тягарем пухлини все ще мають підвищений ризик рецидиву навіть за допомогою pCR.<sup>60,61</sup> Наявність залишкової інвазивної пухлини в грудях або вузлах свідчить про гірші результати.<sup>39</sup> Комбінації на основі антрацикліну та таксану з препаратами, націленими на HER2, були основою (нео)ад'ювантною ХТ у пацієнтів із HER2-позитивним захворюванням<sup>62</sup>, але пов'язані з дуже низьким, але потенційно серйозним ризиком кардіотоксичності та вторинного гострого мієлоїдного лейкозу (один додатковий лейкоз, спричинений лікуванням, на 400-500 пацієнтів).<sup>63,64</sup> Схеми без антрациклінів, які включають карбоплатин із таксанами, були протестовані у фазі II (PREDIX HER2, TRAIN2, TRYPHAENA) та III (BCIRG-006) клінічних випробувань, повідомляючи про результати, подібні до схем, що містять антрацикліни, і покращену серцеву безпеку.<sup>65,66,67,68</sup> Неоад'ювантна ХТ у поєднанні з подвійною блокадою HER2 [трастузумаб–пертузумаб (HP)] призводить до вищих показників pCR порівняно з монотерапією трастузумабом, що призводить до покращення результатів, особливо серед пацієнтів із LN-позитивним раком.<sup>69</sup> У HER2-позитивних, HR-негативних захворюваннях із низьким або середнім ризиком 12-тижневий прийом паклітакселу в комбінації з HP без післяопераційних антрациклінів продемонстрував рівень pCR >90% та iDFS через 5 років ~98% у високо відібраних пацієнтів у дослідженні II фази з однією групою.<sup>70</sup> Цей режим зараз оцінюється в інших дослідженнях оптимізації.<sup>71</sup>

Пацієнти з pCR після стандартної неоад'ювантною системної терапії повинні продовжувати терапію анти-HER2 протягом загального періоду 1 рік.<sup>70</sup> Дослідження III фази KATHERINE повідомило про покращення результатів у пацієнтів із залишковим інвазивним раком, які отримували ад'ювант трастузумаб емтанзин (T-DM1) замість трастузумабу; частка пацієнтів без інвазивного захворювання через 3 роки становила 88,3% проти 77,0% відповідно.<sup>72</sup> T-DM1 значно знизив ризик рецидиву інвазивного раку молочної залози або смерті (коефіцієнт ризику 0,50, 95% ДІ 0,39-0,64, P<0,001). T-DM1 був ефективним незалежно від статусу HER2 у зразку без pCR.<sup>73</sup> Ад'ювантна RT і ET можна безпечно призначати одночасно з T-DM1, але дані обмежені для пацієнтів, які мають інтенсивне опромінення вузлів, включаючи внутрішні вузли молочної залози.<sup>74</sup> Для пацієнтів з pCR, які були клінічно негативними на вузли під час початкового діагнозу, додавання пертузумабу до трастузумабу не слід розглядати на рутинній основі в умовах постнеоад'ювантного лікування. Існує потенційна користь для пацієнтів, у яких є підозра на наявність позитивних вузлів на початковому етапі (приблизно 30% пацієнтів).<sup>75</sup>

### **Ад'ювантна терапія HER2-позитивного раку молочної залози**

Пацієнти з HER2-позитивним раком молочної залози, які пройшли початкове хірургічне лікування, повинні отримувати ад'ювантну терапію HER2-спрямованою терапією плюс ХТ і ЕТ, якщо HR позитивний. Оцінки ESCAT застосовуються лише у випадку ампліфікації гена HER2 за допомогою FISH/хромогенної гібридизації *in situ*.

Деінтенсифікацію ад'ювантної терапії можна розглядати для патологічної стадії захворювання pT1 pN0, використовуючи схему щотижневого прийому паклітакселу до 12 доз разом із 12-місячним прийомом трастузумабу. Цей деінтенсифікований режим забезпечив низьку частоту рецидивів у проспективному дослідженні фази II з однією групою, повідомляючи про 10-річну iDFS, специфічну виживаність при раку молочної залози та показники OS 91,3%, 98,8% і 94,3% відповідно.<sup>76</sup>

У дослідженні APHINITY порівнювали ад'ювантну ХП з трастузумабом-плацебо, обидва в поєднанні з ХТ на основі антрациклінів (78%) або не на основі антрациклінів. Початковий звіт продемонстрував, що HR значно покращив 3-річний iDFS (коефіцієнт ризику 0,81, 95% ДІ 0,66-1,00, P=0,045).<sup>77</sup> При більш тривалому спостереженні підгрупа N+ зберегла явну користь від iDFS на користь HR, з 8-річним iDFS 86% проти 81% (коефіцієнт ризику 0,72, 95% ДІ 0,60-0,87) без суттєвого покращення ОС; жодної користі не спостерігалось в підгрупі з негативними вузлами. HR-позитивна когорта отримала принаймні таку ж користь, як і HR-негативна група.<sup>75</sup>

### ***Тривалість ад'ювантного лікування при HER2-таргетній терапії***

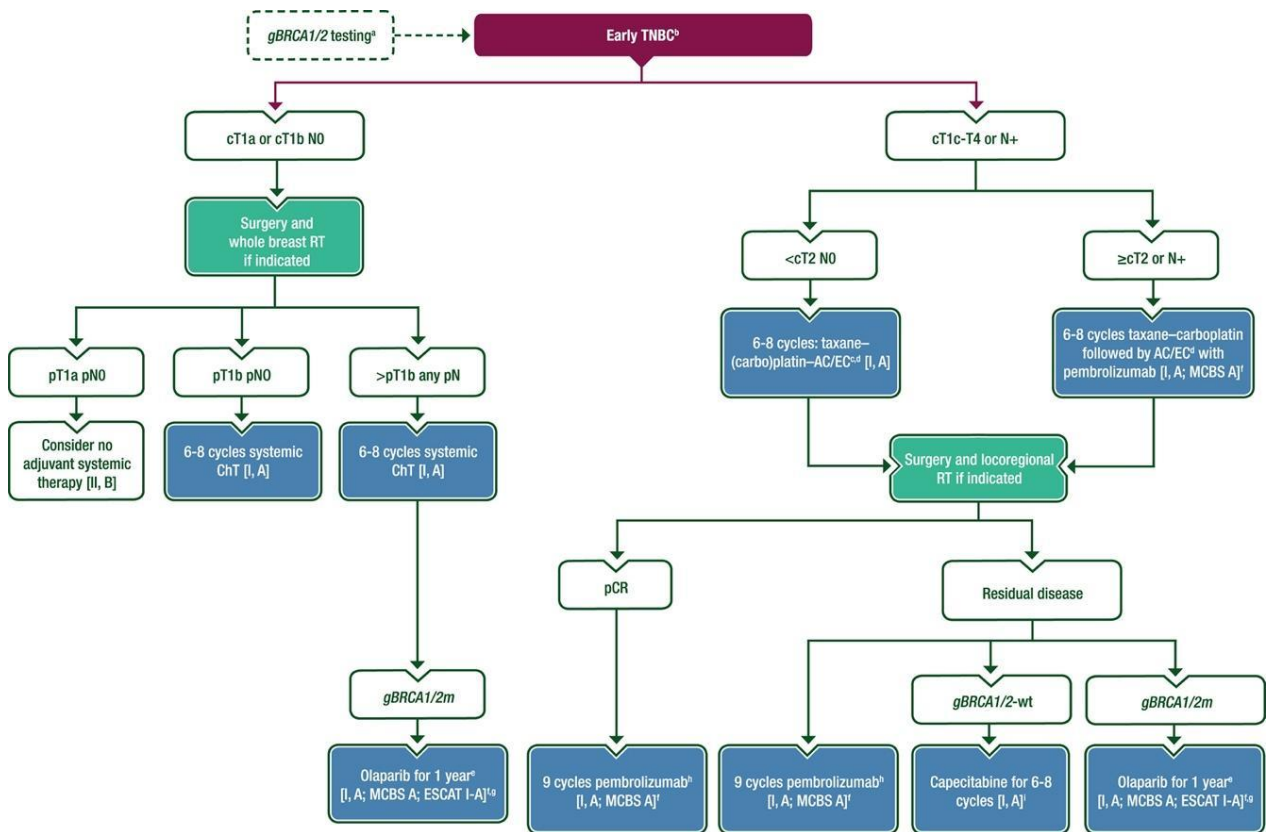
Тривалість застосування трастузумабу в ад'ювантній терапії була встановлена на основі результатів базових досліджень, у яких довільно обрали тривалість 12 місяців.<sup>59</sup> Дослідження HERA не показало жодної додаткової користі від 2 років лікування.<sup>78</sup> Клінічні дослідження вивчили ефективність меншої тривалості лікування трастузумабом – 6 місяців порівняно з 12 місяцями. Дослідження PERSEPHONE стверджувало про меншу ефективність протягом 6 місяців проти 12 місяців лікування трастузумабом,<sup>79</sup> тоді як інші не могли виключати не меншовартівність.<sup>80</sup> Хоча ці результати вважаються непереконливими, користь від 12 місяців проти 6 місяців лікування трастузумабом може знадобитися збалансувати з базовим ризиком рецидиву в умовах обмежених ресурсів та обмеженою з обмеженою можливістю забезпечити 12 місяців лікування.<sup>81</sup> Залишається невідомим, чи потрібно пацієнтам, які досягли повної відповіді на неoad'ювантну терапію ХТ плюс HER2-таргетну терапію, завершити 12-місячне лікування трастузумабом.

### ***Інгібітори тирозинкінази як допоміжна терапія***

Ад'ювантні інгібітори тирозинкінази оцінювали в клінічних дослідженнях у HER2-позитивних РРМЗ. Жодне з досліджень, у яких оцінювали лапатиніб при РРМЗ, не дало значного покращення результатів. Дослідження III фази ExteNET

оцінювало 1 рік розширеної терапії нератинібом після завершення 1 року ад'ювантної терапії трастузумабом. Це дослідження показало, що нератиніб значно покращив iDFS загалом (коефіцієнт ризику 0,73, 95% ДІ 0,57-0,92,  $P=0,0083$ ), але переважно в підгрупі HR-позитивних пухлин (коефіцієнт ризику 0,60, 95% ДІ 0,43-0,83,  $P=0,063$ ).<sup>82,83</sup> Дослідження проводилося до появи терапій на основі пертузумабу або T-DM1, які зараз є стандартними. Нератиніб асоціюється з високою частотою помірної та тяжкої діареї; однак впровадження графіка збільшення дози та оптимізація профілактичних втручань може призвести до зниження частоти діареї 3 ступеня, кращого дотримання терапевтичного курсу та зниження частоти припинення лікування.<sup>84</sup>

На рисунку 7 наведено алгоритм лікування пацієнтів з ранньою формою TNBC



**Рисунок 7 Управління раннім TNBC.**

Фіолетовий - загальні категорії або стратифікація; бірюзовий - комбінація лікування або інше системне лікування; білий - інші аспекти управління; синій - системна протипухлинна терапія; пунктирна лінія - необов'язкова рекомендація. AC - доксорубіцин-циклофосфамід; в - клінічний; ХТ - хіміотерапія; СРГ - Настанова з клінічної практики; ЕС - епірубіцин-циклофосфамід; ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів; ER - рецептор естрогену; ESCAT - шкала ESMO для клінічної дії молекулярних мішеней; ET - ендокринна терапія; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; gBRCA1/2 - зародкова лінія BRCA1/2; G-CSF - гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; HER2 - рецептор людського епідермального фактора росту 2; HR - гормональний рецептор; ICI - інгібітор імунної контрольної точки; m - мутація; MCBS - ESMO-шкала клінічної користі; N - вузол; p -

патологічний; pCR - патологічна повна відповідь; PgR - рецептор прогестерону; ЛТ - променева терапія; Т - пухлина; TNBC - потрійний негативний рак молочної залози; вага - дикий тип.

- a Див. СРG ESMO щодо зниження ризику та скринінгу раку при спадкових синдромах раку молочної залози та яєчників.<sup>4</sup>
- b HER2– пухлини з 1%-9% експресією ER та/або PgR (ER-low/PgR-low) є гетерогенною групою, деякі з яких біологічно подібні до TNBC; терапевтичні стратегії повинні бути адаптовані до цієї конкретної ситуації, оскільки це може призвести до вищої відповіді на ХТ і до зниження ефективності ЕТ порівняно з класичним HR+ раком молочної залози [II, B].
- c Ці засновані на доказах схеми без ІСІ є послідовними: терапія на основі антрациклінів, а потім таксан або таксан-карбоплатин або навпаки.
- d Слід розглянути використання схем ХТ з високою дозою з підтримкою G-CSF, враховуючи їх документально підтверджену перевагу порівняно зі схемами без високої дози [I, A].
- e Показано як допоміжна терапія для пацієнтів з пухлинами gBRCA1/2m і не-pCR або  $\geq$ pT2 або  $\geq$ pN1, якщо лікування проводилося шляхом первинної операції.
- f ESMO-MCBS v1.1115використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA. Оцінки були розраховані та підтверджені робочою групою ESMO-MCBS та переглянуті авторами (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).
- g Оцінки ESCAT застосовуються лише до змін в результаті геномного аналізу. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і за потреби надані Робочою групою трансляційних досліджень і прецизійної медицини ESMO<sup>114</sup>.

Неoad'ювантна ХТ є стандартом для T1c/N0 або більшого TNBC. Більшість пацієнтів із захворюванням pT1a pN0 не отримують користі від ад'ювантної ХТ, тоді як дані щодо ефективності ад'ювантної ХТ при pT1b pN0 невідомі. Пацієнти з низькодиференційованим TNBC специфічної гістології (наприклад, аденоїдно-кістозний, секреторний, медулярний), здається, отримують незначну користь або не отримують жодної користі від ад'ювантної ХТ, особливо у пацієнтів із клінічними ознаками низького ризику, хоча впевненість у цих результатах обмежена невеликою кількістю та ретроспективний характер даних.<sup>85,86</sup>

Засоби в схемах лікування ХТ не відрізняються між неoad'ювантним і ад'ювантним лікуванням, за винятком використання пембролізумабу в неoad'ювантному режимі для пацієнтів із високим ризиком. Однак неoad'ювантне лікування дозволяє проводити ад'ювантне лікування, кероване патологічною реакцією, яке може покращити виживаність, і тому є кращою стратегією. Схеми, засновані на доказах, без інгібіторів імунних контрольних точок (ІСІ) є послідовними: терапія на основі антрациклінів, а потім таксан або таксан-карбоплатин або навпаки. Користь карбоплатину не залежить від статусу gBRCA1/2m.<sup>87,88</sup> Стандартними схемами на основі антрациклінів є доксорубіцин-циклофосфамід (АС) або епірубіцин-циклофосфамід (ЕС), які призначають протягом чотирьох циклів протягом 8 або 12 тижнів, після чого вводиться таксан протягом чотирьох циклів протягом 8 або 12 тижнів. Перевага надається терапії із щільною дозою, включаючи АС або ЕК із щільною дозою та паклітаксел щотижня.<sup>41</sup> Шість циклів неантрациклінової схеми на основі таксанів, наприклад доцетаксел-циклофосфамід або таксан плюс карбоплатин, можна



використовувати як альтернативу у пацієнтів, яким антрацикліни протипоказані. Додавання карбоплатину до таксану покращує показники pCR і безрецептивну виживаність (EFS), але його вплив на OS менш певний. Пацієнти з gBRCA1/2m дуже добре реагують на стандартну ХТ на основі антрациклінів і таксанів незалежно від застосування платини. Однокомпонентні інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) індукують високі (>40%) показники pCR, але не вважаються стандартом лікування як неoad'ювантна терапія та можуть бути найкраще зарезервовані для ад'ювантної терапії для пацієнтів із залишковою хворобою після PST. pCR залишається прогностичним фактором незалежно від статусу gBRCA1/2m.<sup>87,88, 89</sup>

У пацієнтів зі стадією II-III TNBC схема ChT з чотирьох препаратів таксан-карбоплатин з подальшим AC або EC, усі в поєднанні з пембролізумабом, покращила швидкість pCR та EFS через 3 роки (співвідношення ризиків 0,63, 95% ДІ 0,48-0,82, P<0,001). Пембролізумаб продовжувався після операції протягом дев'яти 3-тижневих циклів. Користь пембролізумабу не залежала від статусу PD-L1.<sup>90</sup> У дослідженні III фази з використанням основи наб-паклітаксел-антрациклін неoad'ювантний атезолізумаб також покращив швидкість pCR незалежно від статусу PD-L1.<sup>91</sup> Рандомізоване дослідження фази II з використанням наб-паклітакселу та EC як основи ChT з або без дурвалумабу (лише в рамках неoad'ювантної терапії) призвело до чисельного незначного покращення частоти pCR, але значно покращило EFS та OS.<sup>92</sup>

### **Резидуальна хвороба після неoad'ювантної терапії**

У дослідженні CREATE-X ад'ювантний капецитабін покращив DFS (коефіцієнт ризику 0,70, 95% ДІ 0,53-0,92, P=0,01) і OS (коефіцієнт ризику 0,59, 95% ДІ 0,39-0,90, P=0,01); ця користь була значущою лише у пацієнтів з пухлинами TNBC.<sup>93</sup> У двох недавніх оглядах було виявлено, що ад'ювантне застосування капецитабіну покращує OS шляхом відносного зниження на 12–30 % у пацієнтів із TNMЦ, але мало доказів впливу на пацієнтів із HR-позитивним захворюванням.<sup>94,95</sup> Низькі дози капецитабіну також покращують результати після стандартної неплатиномісної ад'ювантної ХТ.<sup>96</sup>

Невідомо, чи додає капецитабін користь після неoad'ювантної терапії пацієнтам, які отримують постнеoad'ювантну терапію ICI або олапариб (вказаний як допоміжна терапія для пацієнтів з пухлинами gBRCA1/2m і не-pCR або  $\geq$ pT2 або  $\geq$ pN1, якщо лікування проводилося шляхом первинної операції). Немає результатів щодо ефективності жодної з цих комбінацій у ад'ювантному режимі. Розуміння безпеки олапарибу-капецитабіну також недостатнє для підтримки використання цієї комбінації.

### **Особливі ситуації**

Зверніться до додаткових матеріалів, доступного за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>, щоб отримати додаткові відомості

про літніх пацієнтів, рак молочної залози у чоловіків та інші особливі групи населення.

### **Ад'ювантна терапія DCIS**

#### **Хірургія**

Хірургія молочної залози з приводу DCIS має відповідати рекомендаціям щодо інвазивної карциноми. Для захворювання *in situ* краї межі  $\geq 2$  мм.<sup>6</sup>

Оцінка ALN за допомогою SLNB зазвичай не потрібна в DCIS. Щоб виключити мікроінвазивне захворювання, SLNB слід розглянути, якщо проводиться мастектомія або при великому (>5 см) або високому ризику DCIS. Імовірність позитивного SLN з чистим DCIS низька (~5%).<sup>97</sup>

#### **RT**

WBRT після BCS для DCIS удвічі знижує ризик місцевого рецидиву без впливу на виживання.<sup>98</sup> Тотальна мастектомія з чіткими краями при DCIS є лікувальною.<sup>99</sup> Молодий вік, неадекватні межі та більший обсяг захворювання асоціюються з вищим ризиком місцевого рецидиву після БКС з або без ПТ, тоді як молодий вік, високий ступінь та мікроінвазія асоціюються з вищим ризиком місцевого рецидиву після мастектомії. У пацієнтів із DCIS низького ризику (розмір пухлини <10 мм, ядерний ступінь низького або середнього ступеня, адекватні хірургічні межі) можна відмовитися від ПТ.<sup>100</sup> Гіпофракціоновані схеми можна використовувати замість більш тривалих схем лікування; у пацієнтів із проміжним/високим ризиком додавання підвищувальної дози до основного ложа пухлини знижує частоту рецидивів.<sup>101</sup> АРВІ є альтернативою WBRT для DCIS з низьким ризиком.<sup>29</sup>

### **Системна терапія**

У пацієнтів, які отримували ВСТ з приводу HR-позитивного DCIS, як тамоксифен, так і AI (тільки для пацієток у постменопаузі) знижують ризик інвазивних і неінвазивних рецидивів і знижують частоту другого первинного (контралатерального) раку молочної залози, хоча і без впливу на ЗВ.<sup>102, 103, 104</sup> У дослідженні TAM-01 низькі дози тамоксифену (5 мг на день) також знижують ризик рецидиву після DCIS.<sup>105</sup>

### **Рекомендації**

#### **Загальні принципи лікування**

- Там, де це можливо, лікування має проводитись у спеціалізованих відділеннях/центрах грудей спеціалізованим медичним лікарем, який може направити пацієнтів до інших спеціальностей [III, A].
- Рекомендується участь у клінічних дослідженнях [V, A].
- Стратегія лікування для кожного пацієнта повинна ґрунтуватися на індивідуальному аналізі ризику та користі з урахуванням пухлинного тягаря (розмір і розташування первинної пухлини, кількість уражень і ступеня

ураження LN) і біології (патологія, включаючи біомаркери та експресію генів), а також вік, стан менопаузи, загальний стан здоров'я та переваги пацієнта [I, A].

- Вік слід розглядати у зв'язку з іншими факторами, і він не повинен бути основним визначальним фактором для прийняття рішень щодо лікування [IV, A].
- Фертильність і збереження фертильності слід обговорити з молодшими пацієнтками в пременопаузі (незалежно від стадії захворювання) перед початком будь-якого системного лікування [V, A].<sup>106</sup>

### ***Спілкування з пацієнтом і спільне прийняття рішень***

- Інформацію про діагноз і вибір лікування слід надавати неодноразово (як усно, так і письмово) у вичерпній та зрозумілій формі [V, A].
- Рекомендується використовувати надійні веб-сайти, орієнтовані на пацієнтів, або подібні джерела інформації [V, A].
- Пацієнтки повинні брати активну участь у прийнятті всіх терапевтичних рішень і мати справедливий доступ до повного спектру можливостей репродуктивної допомоги, включаючи консультування щодо вагітності, контрацепцію та збереження фертильності [V, A].

### ***Локорегіонарне лікування***

- BSLN з післяопераційною ПТ є кращим варіантом місцевого лікування для більшості пацієнтів з PPM [I, A].
- Якщо мастектомія показана/бажана, слід запропонувати реконструкцію молочної залози, за винятком первинних запальних пухлин та інших пухлин високого ризику, де затримка системного/променевого лікування може поставити під загрозу лікування [V, A].
- SLNB є стандартною аксиллярною операцією у всіх пацієнтів з cN0 [I, A].
- За відсутності попереднього PST пацієнти з мікрометастатичним поширенням та ті, хто має обмежене ураження SLN (1-2 уражені SLN) у cN0, після BCS з подальшою WBRT, зрештою включаючи нижню частину пахвової западини та ад'ювантне системне лікування, не потребують подальшої аксиллярної дисекції [II, A].
- ALND після позитивного SLNB з <3 залученими SLNs зазвичай рекомендується лише у випадку очікуваного високого тягаря аксиллярної хвороби або впливу на подальші рішення щодо ад'ювантного системного лікування [II, A].
- Планування хірургічного втручання після PST має враховувати ситуацію після PST [II, A].
- WBRT рекомендується після BCS [I, A].
- Рекомендуються гіпофракціоновані схеми: помірні (тобто 15-16 фракцій  $\leq 3$  Гр на фракцію щодня для всіх показань післяопераційної ЛТ) та

ультрагіпофракціоновані [тобто 26 Гр у п'яти добових фракціях для всієї молочної залози або грудної стінки (без реконструкції) опромінення] [I, A].

- Прискорена ПТ є альтернативою WBRT у пацієнтів з інвазивним та in situ раком молочної залози з низьким місцевим ризиком рецидиву [I, A].
- PMRT рекомендована для високого ризику PPMЗ, включаючи залучені краї резекції,  $\geq 4$  заражені ALN, пухлини T3-T4 та за наявності комбінацій інших факторів ризику [I, A].
- PMRT слід розглядати у пацієнтів із ознаками середнього ризику (наприклад, лімфосудинна інвазія, вік), у тому числі з 1-3 позитивними ALN [I, A].
- Вузлова ЛТ рекомендована пацієнтам із залученими ЛВ (ступінь цільових об'ємів залежить від факторів ризику, включаючи кількість залучених ЛН, N-стадію та відповідь на ПСТ) [I, B].
- Якщо є показання, ПСТ можна призначати після негайної реконструкції молочної залози [III, A].

### ***HR-позитивний, HER2-негативний PPMЗ***

- Усі раки, Люмінального підтипу, слід лікувати ET [I, A].
- Більшість люмінальних А-подібних пухлин не потребують ХТ, за винятком тих, що мають високий тягар захворювання [I, A].
- У випадках невизначеності щодо показань до ад'ювантної ХТ (після розгляду всіх клінічних і патологічних факторів), аналізи експресії генів або оцінка ендокринної відповіді можуть бути використані для прийняття рішень щодо ад'ювантної ХТ [I, A].
- Люмінальні В-подібні HR-позитивні, HER2-негативні пухлини слід лікувати ХТ з наступною ET. ХТ слід розглядати у випадках високого клінічного ризику (наприклад, багатовузловий позитивний, передменопаузальний позитивний вузловий стан, локально поширений) і 0-3 залучених LN з ознаками високого ризику (наприклад, результат аналізу експресії генів високого ризику) [I, A].
- Пацієнтки в пременопаузі повинні отримувати або тільки тамоксифен (просвіт А, стадія I) [I, A], або, у разі високого ризику рецидиву, пригнічення функції яєчників OFS-тамоксифеном [I, A] або OFS-AI [I, A].
- Пацієнтки в постменопаузі повинні отримувати AI або тамоксифен, а потім AI [I, A].
  - Тамоксифен можна призначати при пухлинах із меншим ризиком або при поганий переносимості AI [I, A].
- Бісфосфонати (до 5 років) рекомендуються жінкам без функції яєчників (у постменопаузі або при оваріальній супресії), особливо якщо існує високий ризик рецидиву [I, A] або пов'язаної з лікуванням втрати кісткової маси [I, A].

- Абемацикліб протягом 2 років на додаток до ЕТ після завершення локорегіональної терапії слід розглянути у пацієнтів із стадією III або стадією високого ризику II PPM3 [I, A; ESMO-(ESMO-MCBS) v1.1 A].
- Розширену ЕТ понад 5 років слід розглядати при високому ризику PPM3 [I, A]; Тривалість лікування 7-8 років здається достатньою для більшості пацієнтів з високим ризиком [I, A].
- Після завершення (нео)ад'ювантної та місцево-регіональної терапії рекомендується 1 рік ад'ювантної терапії олапарибом для пацієнтів з gBRCA1/2m і HER2-негативним, HR-позитивним PPM3 з кількома позитивними LNs після первинної операції або залишковим PPM3 високого ризику після неoad'ювантної ChT [ I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A; ESCAT: IA].
- ЕТ слід призначати одночасно з ад'ювантом олапарибу носіям gBRCA1/2m [I, A].
- Олапариб і абемацикліб не слід комбінувати через перекривання токсичності, але їх можна розглядати послідовно з олапарибом спочатку [V, A].

### ***HER2-позитивний PPM3***

- HER2-спрямовану терапію (з початковою одночасною ХТ) слід проводити протягом 12 місяців, охоплюючи як неoad'ювантну, так і/або ад'ювантну фази лікування [I, A; Оцінка ESCAT: IA].
  - Введення можна поєднувати — за показаннями — з ЛТ та ПТ [I, A]. У окремих ситуаціях з низьким ризиком 6 місяців анти-HER2 терапії може бути не менш ефективним.
  - Рекомендується регулярне обстеження серця (до, під час і після терапії) з можливістю додаткових обстежень перед початком будь-якого лікування ХТ [II, B].
- Для пацієнтів із клінічною стадією HER2-позитивного раку молочної залози II-III (наприклад, T >2 см або позитивний вузол) неoad'ювантна системна ХТ з анти-HER2 терапією, що включає НР, є кращим варіантом [I, A; Оцінка ESCAT: IA].
- Для ХТ схема антрациклін-таксан або таксан-карбоплатин базується на доказах незалежно від використання неoad'ювантів або ад'ювантів [I, A].
- Подвійна блокада з пертузумабом (порівняно з трастузумабом окремо) у поєднанні з ХТ досягає вищих показників pCR і рекомендована для неoad'ювантної терапії [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: C; Оцінка ESCAT: IA].
- Пацієнти із залишковою інвазивною хворобою (не-pCR після неoad'ювантної ХТ та анти-HER2 терапії) повинні отримувати ад'ювантне лікування T-DM1 протягом до 14 циклів [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A; Оцінка ESCAT: IA].

- Для пацієнтів із стадією I (T1a-b N0) HER2-позитивного PPMЗ може бути проведена первинна операція [III, B] з наступним ад'ювантним введенням паклітакселу протягом 12 тижнів плюс 1 рік трастузумабу, якщо клінічна стадія підтверджена патологією [III, B; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A; Оцінка ESCAT: IA].
- Пацієнтам із патологічною стадією раку II або III, яких лікували за допомогою початкової операції, слід призначати ад'ювантну ХТ у поєднанні з однорічною анти-HER2 терапією [I, A; трастузумаб ESMO-MCBS v1.1 бал: A; Оцінка НР ESMO-MCBS v1.1: A; Оцінка ESCAT: IA].
- У пацієнтів із ураженням вузлів додавання пертузумабу до трастузумабу слід наполегливо розглянути в рамках ад'ювантної терапії, незалежно від статусу серцевого ритму [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A; Оцінка ESCAT: IA].
- Пацієнти з HR-позитивними пухлинами високого ризику можуть бути розглянуті для продовження лікування нератнібом (одночасно з ЕТ) протягом 1 року після завершення 1 року трастузумабу або терапії на основі у [I, B; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: немає оцінюваної переваги; Оцінка ESCAT: IA].

### ***TNBC***

- HER2-негативні пухлини з 1%-9% експресією ER та/або PgR (ER-/PgR-low) є гетерогенною групою, деякі з яких поведуться біологічно подібно до TNBCs; терапевтичні стратегії повинні бути адаптовані до цієї конкретної ситуації, оскільки це може призвести до вищої відповіді на ХТ і до зниження ефективності ЕТ порівняно з класичним HR-позитивним раком молочної залози [II, B].
- Пухлини TNBC слід лікувати ХТ з або без ІТ(пембролізумаб) [I, A], за винятком деяких спеціальних гістологічних підтипів з негативними вузлами, таких як секреторні або аденоїдно-кістозні карциноми або пухлини дуже низького клінічного ризику (pT1a pN0) [II, B].
- ХТ слід призначати протягом 12-24 тижнів (4-8 циклів) залежно від стадії захворювання, типу обраної схеми та незалежно від того, чи додається ІСІ [I, A].
- Слід розглянути використання схем ХТ із щільною дозою з підтримкою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, враховуючи їх документально підтверджену перевагу порівняно зі схемами без щільної дози [I, A].
- Для cT1c-4 N0 або будь-якого N-позитивного TNBC неоад'ювантне лікування є кращим [I, A].
- cT2-4 N0 або будь-який N-позитивний (стадія II-III) TNBC слід лікувати неоад'ювантною СhТ плюс пембролізумаб, якщо немає факторів ризику надмірної імунотоксичності, пов'язаної з ІТ [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A].

- Пембролізумаб слід вводити кожні 3 тижні протягом неоад'ювантної фази [I, A] і протягом дев'яти 3-тижневих циклів під час ад'ювантної фази, незалежно від статусу pCR [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A].
- Пацієнти, які отримують пембролізумаб, повинні перебувати під дуже ретельним наглядом щодо ризику імунозалежних побічних реакцій під час лікування та дотримання ESMO CPG для лікування токсичності імунотерапії [V, A].<sup>107</sup>
- ICI не слід призначати виключно в рамках ад'ювантної терапії без попереднього неоад'ювантного лікування ICI [V, D].
- Пацієнтам із gBRCA1/2m і TNBC високого ризику (не pCR або патологічна стадія II-III) слід призначати 1 рік ад'ювантної терапії олапарибом [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A; ESCAT: IA].
  - Комбінація ICI та олапарибу може бути розглянута на індивідуальній основі [V, C].
- Пацієнтам із залишковою хворобою, які не отримували ІКІ, слід запропонувати ад'ювантну терапію капецитабіном протягом 6-8 циклів [I, A].
  - Комбінацію олапарибу та капецитабіну пацієнтам із gBRCAm не слід застосовувати [V, C].
  - Комбінація ICI та капецитабіну може бути розглянута на індивідуальній основі [V, C].

### ***Особливі ситуації***

- Лікування пацієнтів похилого віку слід адаптувати до біологічного (а не хронологічного) віку з урахуванням менш агресивних схем для ослаблених пацієнтів. У пацієнтів, які підходять для стандартної ХТ, слід застосовувати стандартну схему лікування з кількома препаратами [II, B].
- Перед прийняттям рішення про лікування слід провести геріатричну оцінку [II, A].
- Тамоксифен є стандартним ад'ювантом ЕТ для пацієнтів чоловічої статі з раком молочної залози [IV, A].
- Як і у жінок у пременопаузі з раком молочної залози, агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHа) може бути доданий пацієнтам із раком молочної залози чоловічої статі з вищим ризиком, а також слід розглянути комбінацію AI–GnRHа у випадках, коли тамоксифен протипоказаний [IV, B ].
- AI необхідно вводити разом з GnRHа, якщо він використовується як ад'ювант ЕТ у пацієнтів чоловічої статі з раком молочної залози [IV, A].
- У пацієнтів чоловічої статі з раком молочної залози показання та схеми терапії ChT, ЕТ, анти-HER2, ICI, інгібіторами CDK4/6 та інгібіторами PARP мають відповідати тим самим рекомендаціям, що й для пацієнтів з раком молочної залози [IV, A].
- DCIS слід переважно лікувати BCS і WBRT або, у випадках обширного або мультицентричного DCIS, мастектомією [I, A].

- Як тамоксифен, так і АІs можна використовувати після місцевої ВСТ для DCIS, щоб запобігти місцевому рецидиву та знизити ризик розвитку другого первинного раку молочної залози [I, B].
- Після мастектомії з приводу DCIS тамоксифен або інгібітори інгібіторів можна розглянути як засіб зниження ризику контралатерального раку молочної залози у пацієнок із високим ризиком нових пухлин молочної залози [II, B].

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію (NCCN 2024, ESMO 2023, яка доступна за адресою: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)05104-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)05104-9/fulltext))

Пацієнтам з гормонозалежним НЕ метастатичним РМЗ після завершення комплексного або комбінованого лікування (або в поєднанні з таргетною терапією в ад'ювантному режимі, ПТ) призначають АІ (летрозол, анастрозол, стероїдні АІ екземестан) або тамоксифен в дозі 20мг в комбінації з аналогами ГнРГ в пременопаузальному статусі (залежно від ризиків), та як монотерапія у пацієнтів зі стійкою менопаузою (2 роки).

Тактика та терміни ГТ (5, 7,5 або 10 років) призначаються з врахуванням ризиків, менопаузального статусу та супутньої патології. Вибір тактики системної терапії МРМЗ залежить від оцінки вісцерального кризу та біологічного статусу пухлини з урахуванням ефективності та впливу на якість життя пацієнта.

### **Характеристика вісцерального кризу**

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**

<b>Орган</b>	<b>Критерії дисфункції, що відповідають вісцеральному кризу</b>
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



<b>Орган</b>	<b>Критерії дисфункції, що відповідають вісцеральному кризу</b>
	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 <sub>2</sub> <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.
Синдром верхньої порожнистої вени	Компресія шийних лімфатичних вузлів.
Очеревина	Карциноматоз з симптомами кишкової непрохідності.
Інші	СВПВ, тампонада серця, злоякісна гіперкальціємія.

АСТ - аспартатамінотрансфераза; АЛТ - аланінамінотрансфераза; СВПВ - синдром верхньої порожнистої вени.

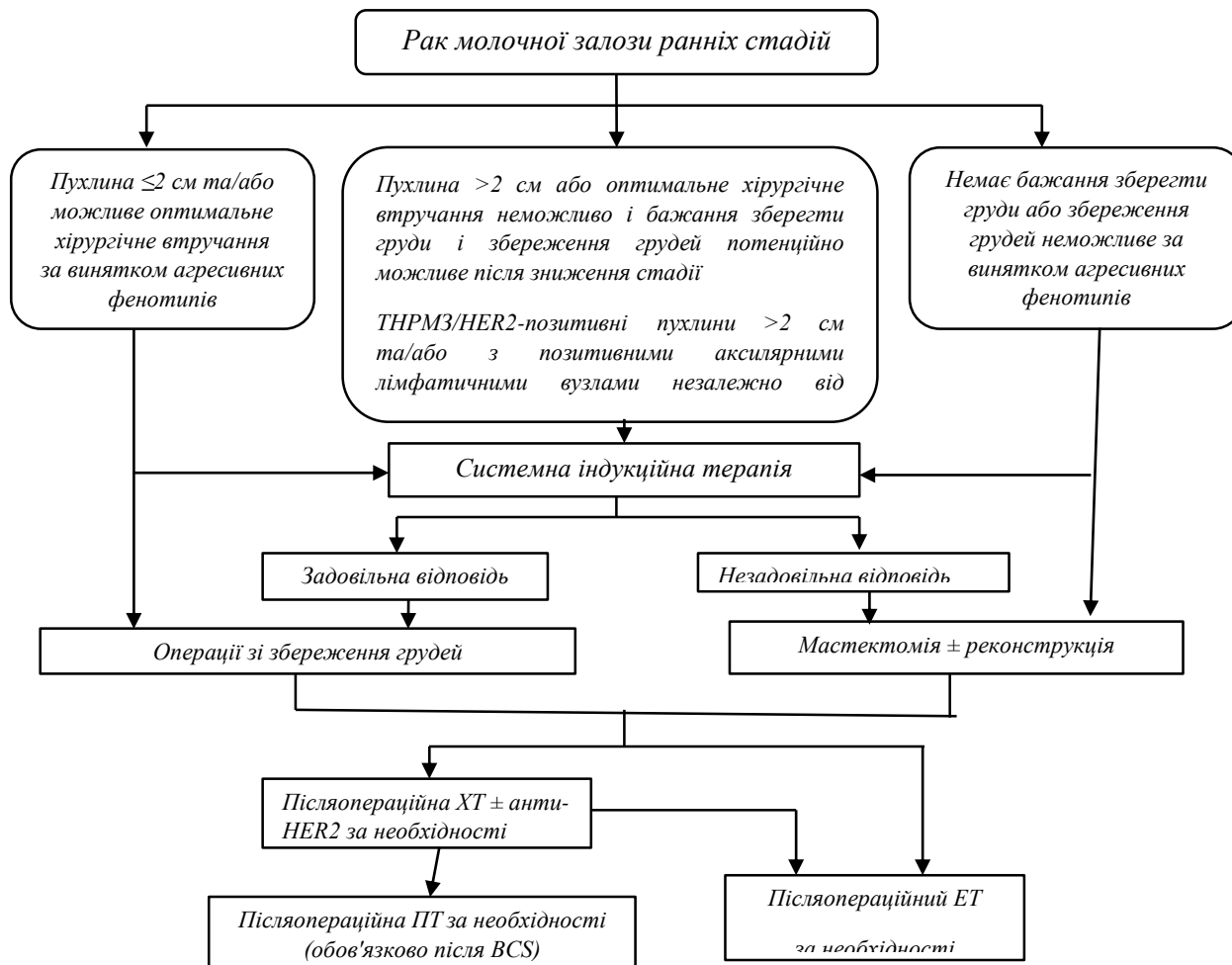
Пацієнтам з люмінальним РМЗ за відсутності вісцерального кризу призначається лікування гормонотерапією (АІ або фулвестрант) в комбінації з інгібіторами CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб).

### **Рекомендації щодо системного лікування раних підтипів РМЗ**

<b>Субтип</b>	<b>Рекомендована терапія</b>	<b>Коментарі</b>
Люмінальний А-подібний	Лише ЕТ переважно	Розглянути ХТ, якщо великий пухлинний об'єм ( $\geq 4$ ЛВ, Т3 або вище)
Люмінальний В-подібний (HER2-негативний)	ХТ з подальшою ЕТ переважно	
Люмінальний В-подібний (HER2-позитивний)	ХТ+анти-HER2, потім ЕТ у всіх пацієнтів	За наявності протипоказань до застосування ХТ можна розглянути ЕТ+анти-HER2 терапію
HER2-позитивний (не люмінальний)	ХТ+ анти-HER2	
ТНРМЗ (протоковий)	ХТ	

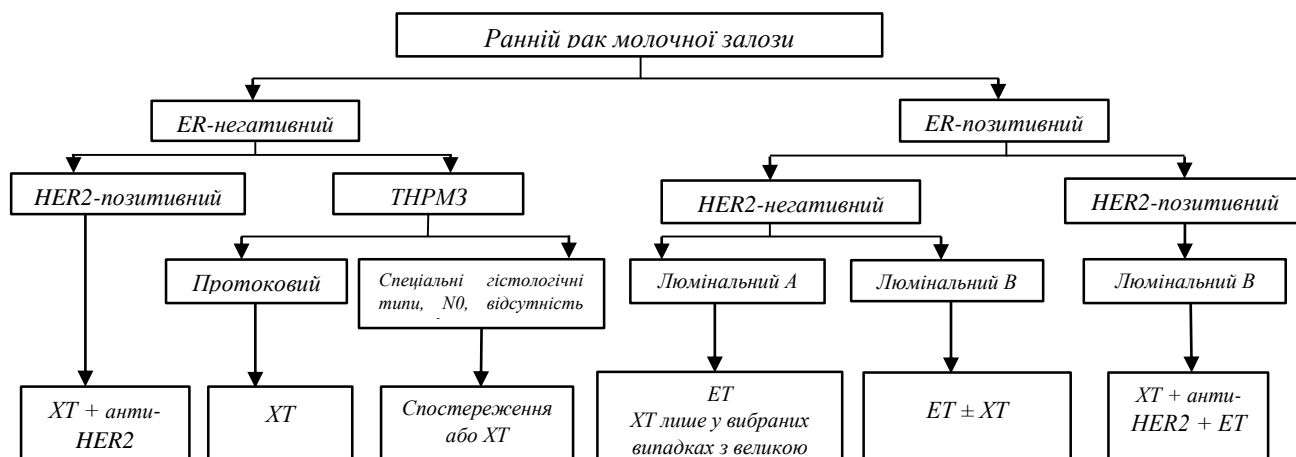
Субтип	Рекомендована терапія	Коментарі
<i>ХТ - хіміотерапія; ЕТ - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2; ЛВ - лімфатичний вузол</i>		

### Алгоритм лікування раку молочної залози ранніх стадій



*BCS - органозберігаюча операція; ХТ - хіміотерапія; ЕТ - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; ПТ - променева терапія, ТНPMЗ - тричі негативний рак молочної залози.*

### Алгоритм (не)ад'ювантного системного лікування за експресією маркера та внутрішнім фенотипом



*ХТ - хіміотерапія; ER - рецептор естрогену; ET - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2; N0 - вузол негативний; PgR - рецептор прогестерону; ТНPMЗ - тричі негативний рак молочної залози.*

*Первинне лікування пацієнтам з інфільтративно-набряковою формою РМЗ розпочинається із системної терапії з наступною оцінкою відповіді, за умови неможливості досягти відповіді розглянути проведення ПТ.*

## **Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання**

### **Загальні міркування щодо подальшого спостереження**

#### ***Цілі подальшого спостереження:***

- Для виявлення місцевих та/або регіональних рецидивів або раку контралатеральної молочної залози, які потенційно виліковні
- Для оцінки та лікування побічних ефектів і ускладнень, пов'язаних з терапією
- Сприяти прихильності до ад'ювантного системного лікування
- Надати підтримку для повернення до нормального життя після раку молочної залози
- Для виявлення вторинного первинного раку

Навіть незважаючи на відсутність даних з нещодавніх рандомізованих досліджень із застосуванням сучасної візуалізації для підтримки будь-якої конкретної послідовності чи протоколу спостереження, спостереження має збалансувати потреби пацієнтів, витрати на подальше спостереження та навантаження на систему охорони здоров'я. Стратегія подальшого спостереження повинна враховувати диференційовані моделі рецидивів, як це визначено біологією пухлини.

### **Питання репродуктивного та сексуального здоров'я**

Кількість тих, хто вижив після лікування з приводу первинної маніфестації, зростає. Таким чином, довгострокові наслідки, пов'язані з різними методами лікування, повинні бути визнані та дотримані (додаткова таблиця S6, доступна за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016> ).

Передчасна менопауза та безпліддя є надзвичайно важливими потенційними наслідками лікування РРМЗ, особливо впливаючи на жінок у пременопаузі та суттєво впливаючи на якість життя (QoL). Побічні ефекти ET і статева дисфункція впливають на жінок будь-якого віку, і їх слід розглядати для покращення якості життя та забезпечення прихильності до лікування. Незважаючи на те, що у кількох пацієнток спостерігається тимчасова аменорея, у деяких пацієнтів спостерігатиметься пов'язана з лікуванням постійна дисфункція яєчників, ризик якої зростає з віком.<sup>108</sup> Навіть у пацієнтів, які відновлюють функцію яєчників,

передчасна менопауза та безпліддя викликають серйозне занепокоєння. Вивчення цих можливостей перед терапією та залучення фахівця з фертильності для розгляду стратегій збереження показано всім жінкам у пременопаузі, які планують майбутню вагітність. Наявні дані свідчать про те, що після лікування раку молочної залози вагітність безпечна.<sup>109</sup>

### **Психосоціальні міркування**

Питання довгострокового виживання потребують особливої уваги та включають усі наслідки життя після діагностики раку молочної залози. Пацієнтів слід заохочувати до здорового способу життя, регулярних фізичних вправ і уникнення надмірної ваги. Психологічні та інші практичні наслідки хвороби та її лікування є надзвичайно важливою частиною довгострокового догляду. За пацієнтами слід спостерігати та лікувати такі проблеми, як тривога, депресія, невпевненість у майбутньому, порушення сну, сексуальність, хронічна втома, нейрокогнітивна дисфункція та прямі чи опосередковані наслідки для їх здатності працювати та піклуватися про своїх сімей. Розглядаючи питання довгострокового догляду та подальшого спостереження, слід враховувати ширші виміри культури та контексту, які впливають на впровадження стратегій подальшого спостереження. Розгляд довгострокового виживання має включати всі психосоціальні потреби пацієнтів після закінчення лікування.

Зрештою, ці питання мають значний вплив на якість життя окремих пацієнтів і заслуговують на організацію діагностичної, освітньої та управлінської інфраструктури з достатніми людськими ресурсами та ретельним мультидисциплінарним спостереженням.

### **Рекомендації**

#### ***Загальні міркування щодо подальшого спостереження***

- Регулярні наступні візити рекомендовані кожні 3 місяці протягом перших 3 років після лікування (кожні 6 місяців для низького ризику РРМЗ), кожні 6 місяців від 4 до 5 років і щорічно після цього. Інтервал візитів можна адаптувати до ризику рецидиву та потреб пацієнта [V, A].
- Рекомендується щорічна двостороння (після ВСТ) або контралатеральна мамографія (після мастектомії), плюс УЗД і МРТ молочної залози, якщо це необхідно [II, A].
- Люди, які перенесли рак молочної залози, повинні брати участь у національних програмах скринінгу на інші види раку [V, B].
- У безсимптомних пацієнтів лабораторні тести (наприклад, підрахунок крові, звичайна хімія, оцінка пухлинних маркерів) або інші візуалізації не рекомендуються [I, D].<sup>110</sup>
- Симптомо-спрямовані дослідження слід розглядати як зазначено [V, B].
- Пацієнтам, які приймають AI або проходять OFS, рекомендується регулярна оцінка щільності кісткової тканини [I, A].

- У безсимптомних пацієнтів із нормальною серцевою функцією, які отримували потенційно кардіотоксичну терапію, за клінічними показаннями слід проводити кардіологічне спостереження [III, B].111,112
- Пацієнтам, які приймають тамоксифен, рекомендовано проходити щорічний гінекологічний огляд [V, B]; однак рутинне трансвагінальне УЗД не рекомендується [V, D].2

### ***Репродуктивні та сексуальні міркування***

- Передчасна менопауза, безпліддя та потенційна сексуальна дисфункція повинні бути обговорені та розглянуті з кожним пацієнтом, якщо це доцільно, перед початком ад'ювантної терапії [V, A].
- Жінки в пременопаузі, які планують завагітніти, повинні бути проінформовані про те, що наявні дані свідчать про те, що вагітність після лікування раку молочної залози є безпечною [III, A].
- Для жінок, які бажають завагітніти, тимчасове переривання ад'ювантної ЕТ після 18-30 місяців ЕТ, надання періоду виведення протягом 3 місяців і спроба завагітніти протягом періоду до 2 років з подальшим відновленням ЕТ не впливають на короткострокові результати раку молочної залози у хворих із HR-позитивним, HER2-негативним РРМЗ із нижчим ризиком [III, A].113

### ***Психосоціальні міркування***

- Пацієнтів слід заохочувати до здорового способу життя, регулярних фізичних вправ, уникнення надмірної ваги та мінімізації споживання алкоголю [II, A].
- Необхідно розглянути довгострокові міркування щодо виживання, включаючи психологічні потреби та проблеми, пов'язані з роботою, сім'єю та сексуальністю [V, A].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *Br Med J.* 2010;341:c3620.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
4. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(1):33-47.
5. Jوسفeld L, Keinki C, Pammer C, et al. Cancer patients' perspective on shared decision-making and decision aids in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1725-1732.
6. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016;34(33):4040-4046.
7. Aznar MC, Meattini I, Poortmans P, et al. "To clip or not to clip. That is no question!". *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1145-1147.
8. Nair AG, Giannakeas V, Semple JL, et al. Contemporary trends in breast reconstruction use and impact on survival among women with inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(13):8072-8082.
9. Wu ZY, Han J, Kim HJ, et al. Breast cancer outcomes following immediate breast reconstruction with implants versus autologous flaps: a propensity score-matched study. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;191(2):365-373.
10. Cardoso MJ, Wyld L, Rubio IT, et al. EUSOMA position regarding breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the use of textured implants. *Breast.* 2019;44:90-93.
11. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933.
12. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-926.
13. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305.

14. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561-564.
15. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-1494.
16. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-1310.
17. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):672-679.
18. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, et al. POSNOC-POSitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open*. 2021;11(12): e054365.
19. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, et al. Factors influencing management and outcome in patients with occult breast cancer with axillary lymph node involvement: analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2907-2914.
20. Dubsy P, Pinker K, Cardoso F, et al. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. *Lancet Oncol*. 2021;22(1): e18-e28.
21. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-618.
22. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
23. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary lymph node ultrasound following neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: results from the SN FNAC study. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4337-4345.
24. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343-352.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716.
26. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
27. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a

- multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1048-1060.
28. Strnad V, Yashar C. Breast brachytherapy. *Brachytherapy*. 2021;20(5): 976-983.
29. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):e21-e31.
30. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol*. 2020;149:150-157.
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Cutter D, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-2135.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data S. Loibl et al. *Annals of Oncology Volume 35 - Issue 2 - 2024* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016> 179 meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet*. 2023;402(10416): 1991-2003.
33. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):205-208.
34. de Wild SR, de Munck L, Simons JM, et al. De-escalation of radiotherapy after primary chemotherapy in cT1-2N1 breast cancer (RAPCHEM; BOOG 2010-03): 5-year follow-up results of a Dutch, prospective, registry study. *Lancet Oncol*. 2022;23(9):1201-1210.
35. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5- year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10237):1613-1626.
36. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3261-3272.
37. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4888-4894.
38. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-1505.
39. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.
41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-



- analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-444.
  43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1277- 1292.
  44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.
  45. Smith I, Robertson J, Kilburn L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1443-1454.
  46. Nitz UA, Gluz O, Kummel S, et al. Endocrine therapy response and 21- gene expression assay for therapy guidance in HRp/HER2- early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2557-2567.
  47. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-2347.
  48. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476-488.
  49. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121.
  50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001): 1341-1352.
  51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):382-392.
  52. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(5):395-405.
  53. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1458-1467.
  54. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):60-72.
  55. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(12): EVIDoA2200162.
  56. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer

- (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
57. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR $\beta$ /HER2- early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 17):LBA500.
  58. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-1268.
  59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139-1150.
  60. Huober J, van Mackelenbergh M, Schneeweiss A, et al. Identifying breast cancer patients at risk of relapse despite pathological complete response after neoadjuvant therapy. *NPJ Breast Cancer.* 2023;9(1):23.
  61. van Mackelenbergh MT, Loibl S, Untch M, et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2998-3008.
  62. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. NAB-paclitaxel improves disease-free survival in early breast cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2226-2234.
  63. Praga C, Bergh J, Bliss J, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4179-4191.
  64. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-3799.
  65. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018;89:27-35.
  66. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 $\beta$  early breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76(suppl 4):S5-S04.
  67. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Threeyear follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(7):978-984.
  68. Matikas A, Johansson H, Gryback P, et al. Survival outcomes, digital TILs, and on-treatment PET/CT during neoadjuvant therapy for HER2- positive breast cancer: results from the randomized PREDIX HER2 trial. *Clin Cancer Res.* 2023;29(3):532-540.

69. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
70. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in
  1. HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSGADAPT-HER2p/HR-): survival outcomes from a multicentre, openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):625-635.
71. Piccart MJ, Hilbers FS, Bliss JM, et al. Road map to safe and welldesigned de-escalation trials of systemic adjuvant therapy for solid tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4120-4129.
72. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.
73. Loibl S, Huang CS, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2- negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPI Breast Cancer.* 2022;8(1):106.
74. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-1014.
75. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):986-987.
76. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10- year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):273-285.
77. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131.
78. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9897): 1021-1028.
79. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4- year disease-free survival results of a randomised phase 3 noninferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2599-2612.
80. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2591-2598.
81. Gulia S, Kannan S, Badwe R, et al. Evaluation of 1-year vs shorter durations of adjuvant trastuzumab among patients with early breast cancer: an individual participant data and trial-level meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2011777.
82. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumabbased adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5- year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-1700.
83. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):80-91. e87.

84. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1223-1230.
85. Kulkarni N, Pezzi CM, Greif JM, et al. Rare breast cancer: 933 adenoid cystic carcinomas from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2236-2241.
86. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: a National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018;98:48-58.
87. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):384-394.
88. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triplenegative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-1385.
89. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):497-509.
90. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567.
91. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracyclinebased chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257): 1090-1100.
92. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol.* 2022;33(11):1149-1158.
93. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22): 2147-2159.
94. Hoon SN, Lau PK, White AM, et al. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD011220.
95. van Mackelenbergh MT, Seither F, Mobus V, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - a meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer.* 2022;166:185-201.
96. Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(1):50-58.
97. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, et al. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2017;213(1):171-180.
98. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast—a systematic review of the randomised trials. *Breast.* 2009;18(3):143-149.
99. Montero-Luis A, Aristei C, Meattini I, et al. The Assisi Think Tank Meeting Survey of post-mastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ: suggestions for routine practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:207-213.

100. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011987.
101. Chua BH, Link EK, Kunkler IH, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2022;400(10350):431-440.
102. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in S. Loibl et al. *Annals of Oncology Volume 35 - Issue 2 - 2024* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016> 181 postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-873.
103. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10021):849-856.
104. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007847.
105. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent recurrence in breast noninvasive neoplasia: a 10-year follow-up of TAM-01 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(17):3116-3121.
106. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097-1118.
107. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-1238.
108. Poorvu PD, Hu J, Zheng Y, et al. Treatment-related amenorrhea in a modern, prospective cohort study of young women with breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):99.
109. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3293-3305.
110. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD001768.
111. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190.
112. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465.
113. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1645-1656.
114. 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.
115. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-2366.

116. 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;18(3):421].
117. Comparison of complete axillary lymph node dissection with axillary radiation therapy in treating women with invasive breast cancer (AMAROS). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0014612>. Accessed March 23, 2023.
118. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15): 1956-1962.