

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
_____ № _____

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

2024

Загальна частина**Діагноз:** Рак молочної залози**Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:****C50** Злоякісне новоутворення молочної залози**D05** Карцинома in situ молочної залози**Розробники:**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Смоланка Іван Іванович	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	представниця громадської організації «Афіна. Жінки проти раку»;
Зотов Олексій Сергійович	доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Кошик Олена Олександрівна	керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (товариство з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб») (за згодою);
Кротевич Михайло Станіславович	лікар-патолог 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 науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії 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 дистанційної 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 стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	---

Рецензенти:

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

Чешук Валерій
Євгенович

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

Перегляд стандарту медичної допомоги заплановано на 2029 рік

Список скорочень

AJCC	Американський об'єднаний комітет з онкології
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene, окремі гени, що розташовані на 2-х різних хромосомах, які є генами-супресорами пухлинного росту, відповідають за підтримання геномної стабільності
CDK 4/6	cyclin-dependent kinases, циклін-залежні кінази 4/6
CEA	carcinoembryonic antigen, раково-ембріональний антиген
DCIS	ductal carcinoma in situ, протокова карцинома in situ
ER	estrogen receptor, рецептор естрогену
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2, епідермальний фактор росту людини 2 типу
Ki67	маркер проліферації
PALB2	partner and localizer of BRCA2, ген-партнер та локалізатор BRCA2
PARP	полі (АДФ-рибоза) полімераза
PR	progesterone receptor, рецептор прогестерону
TNM	tumor, nodus, metastasis; класифікація пухлини, вузлів, метастазів
TP53	tumor protein, ген супресор пухлинного росту
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспаратамінотрансфераза
ГнРГ	гонадотропін-релізінг-гормон
ЕТ	ендокринна терапія
ЗВ	загальна виживаність
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ІА	інгібітори ароматази
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
КМП	клінічний маршрут пацієнта
КТ	комп'ютерна томографія

ЛВ	лімфатичний вузол
МРМЗ	метастатичний рак молочної залози
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НАХТ	неoad'ювантна хіміотерапія
ПТ	променева терапія
РМЗ	рак молочної залози
ТНРМЗ	тричі негативний рак молочної залози
УЗД	ультразвукове дослідження
ФДГ-ПЕТ-КТ	позитронно-емісійна комп'ютерна томографія з фтордезоксиглюкозою
ХТ	Хіміотерапія
Форма № 030-6/о	форма первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення №_» та інструкція щодо заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736

Розділ І. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з раком молочної залози

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з раком молочної залози (далі – РМЗ) надається в закладах охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу, та потребує співпраці та інтегрованого ведення мультидисциплінарною командою фахівців, до якої мають бути включені лікарі: онколог, гінеколог-онколог, хірург-онколог, радіолог, рентгенолог, патологоанатом, лікар з променевої терапії та лікар загальної практики-сімейний лікар.

Лікарі різних спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів РМЗ з метою раннього виявлення та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Інформація про усі можливі варіанти лікування РМЗ повинна надаватись пацієнтам в зрозумілій формі, з урахуванням індивідуального культурного та освітнього рівня, з обговоренням мети при виборі відповідної тактики лікування.

2. Обґрунтування

РМЗ є однією з найбільш поширених форм раку серед жінок у світі та основною причиною смерті від раку серед жінок: щороку діагностують майже 1,7 мільйона випадків і понад півмільйона смертей щороку. У розвинених країнах 1 з 8 жінок протягом життя хворіє на РМЗ. У Європі кожні 2 хвилини діагностують РМЗ, а кожні 6 хвилин - смерть від РМЗ. РМЗ в основному вражає літніх жінок, більшість пацієнтів у віці старше 50 років, хоча приблизно 1 з 5 випадків РМЗ діагностується до 50 років. РМЗ у чоловіків зустрічається не часто і становить близько 1% випадків РМЗ.

Найважливіші фактори ризику включають: генетичну схильність, вплив естрогенів (ендогенних та екзогенних, включаючи тривалу замісну гормональну терапію (далі - ЗГТ)), іонізуюче випромінювання, низьку народжуваність, високу щільність грудей та атипову гіперплазію в анамнезі. Дієта західного типу, ожиріння та споживання алкоголю також сприяють зростанню захворюваності на РМЗ.

РМЗ може значно вплинути на якість життя та психічний стан пацієнтів. Процес лікування, включаючи хірургічні втручання, системну терапію та радіотерапію, може бути фізично та емоційно виснажливим.

Досягнення в області діагностики та лікування РМЗ дозволяють виявляти захворювання на ранніх стадіях та забезпечувати більш ефективне лікування. Розуміння генетичних факторів, які сприяють розвитку РМЗ, є ключовим для розвитку стратегій профілактики та індивідуалізованого лікування.

Залучення спільноти та надання інформації щодо факторів ризику розвитку РМЗ, профілактики, ранньої діагностики та лікування допомагають підвищити обізнаність, знизити відсоток виявлення РМЗ на пізніх стадіях та покращити показники виживаності в Україні.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнти з підозрою на РМЗ направляються у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, з метою встановлення діагнозу та призначення лікування.

2) Існує локально узгоджений клінічний маршрут пацієнта, що координує та інтегрує медичну допомогу для забезпечення своєчасного направлення, діагностики та лікування пацієнток з РМЗ.

3) Існує задокументований індивідуальний план обстеження та лікування, узгоджений з пацієнтом та/або членами сім'ї/особи (за згодою), які здійснюють догляд.

4) З метою виявлення факторів ризику первина профілактика РМЗ проводиться пацієнтам у віці:

21-29 років - опитування стосовно факторів ризику (далі - ФР) та симптомів, що можуть свідчити про РМЗ, кожні 3 роки (при виявленні 2 симптомів – направлення на мамографію);

30-39 років - опитування стосовно ФР чи симптомів, що можуть свідчити про РМЗ, кожні 2 роки (при виявленні симптомів – направлення на мамографію),

40-49 років - за наявності ФР проводиться огляд та направлення на мамографію кожні 2 роки

50-69 років - обов'язковий періодичний медичний огляд та направлення на мамографію кожні 2 роки

70 років і далі – регулярно проводити клінічні обстеження та самообстеження молочної залози (мамографія - в залежності від показань).

5) Пацієнтам з обтяженим сімейним анамнезом РМЗ, з підтвердженими мутаціями *BRCA* або без них, щорічно проводиться магнітно-резонансна томографія (далі – МРТ) молочних залоз та мамографія (супутні або по черзі).

6) При встановленій герміногенній мутації в генах *BRCA 1/2* розглядається виконання МРТ молочних залоз із контрастуванням з настанням повнолітнього віку.

7) Пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються інформацією у доступній формі щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування і подальшого спостереження, навчання навичок, необхідних для покращення результатів медичної допомоги, контакти для отримання додаткової інформації та консультації.

8) Надання інформації пацієнтам щодо ФР захворювання на РМЗ, пов'язаних з віком та спадковістю, наведеної у додатку 2 до цього Стандарту.

Бажані:

9) Проведення скринінгу на поширені генетичні мутації *BRCA 1/2*, *PALB2*, *TP53*, особливо для пацієнтів у віці молодше 50 років та з обтяженим сімейним онкологічним анамнезом молодше 50 років.

Розділ II. Діагностика раку молочної залози

1. Положення стандарту медичної допомоги

РМЗ може бути запідозрений на підставі скарг пацієнта, при обстеженні молочних залоз пальпаторно, проведеної мамографії (під час виконання обов'язкових скринінгових програм РМЗ) та ультрасонографічного дослідження.

Діагноз РМЗ встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на підставі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, клінічних ознак в поєднанні з візуалізацією та підтверджується патологоанатомічним обстеженням. Візуалізація включає двосторонню мамографію та ультразвукове дослідження (далі – УЗД) молочних залоз із регіонарними лімфовузлами. МРТ рекомендується у разі невизначеності після стандартної візуалізації та в особливих клінічних ситуаціях.

Окрім візуалізації, оцінка захворювання перед лікуванням включає патоморфологічне дослідження первинної пухлини та цитологію/гістологію аксиллярних вузлів, якщо є підозра на їх ураження.

Клінічне обстеження включає бімануальну пальпацію молочних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів та оцінку віддалених метастазів (кістки, печінка та легені; неврологічне обстеження потрібне лише за наявності симптомів). З метою визначення стратегії лікування проводиться всебічне обстеження пацієнта для правильного встановлення ознак злоякісного пухлинного росту, стадії захворювання, огляд лікаря-онколога, лікаря з променевої терапії та інших фахівців за необхідності.

2. Обґрунтування

Патологічний діагноз повинен ґрунтуватися на товстоголковій біопсії, бажано проведеної за допомогою УЗД або стереотаксичного наведення. Товстоголкову біопсію (за неможливості, принаймні тонкоголкову аспіраційну біопсію, що ідентифікуватиме карциному) необхідно виконати перед початком будь-якого типу лікування. Якщо планується передопераційна системна терапія, пункційна біопсія є обов'язковою для встановлення діагнозу інвазивного захворювання/інвазивної карциноми та оцінки біомаркерів, перелік яких наведено у додатку 12 до цього Стандарту. При мультифокальних і мультицентричних пухлинах необхідно провести біопсію всіх новоутворень. Як мінімум тонкоголкова аспірація під контролем УЗД або товстоголкова біопсія підозрілого лімфовузла повинні бути виконані після маркування біоптату лімфовузлів.

Калькулятори ризику, що включають в себе клінічні дані, вік, результати преімплантаційної генетичної діагностики, імуногістохімічне (далі – ІГХ), дослідження можуть бути корисними на індивідуальній основі, для зниження гіпердіагностичних процедур для пацієнтів з РМЗ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Рак молочної залози на ранніх стадіях

1) Проведення діагностичного обстеження на РМЗ ранніх стадій з оцінкою загального стану пацієнта, первинної пухлини, регіонарних лімфовузлів, метастатичного захворювання відповідно додатку 3 до цього Стандарту.

2) Пацієнтам перед початком системного лікування надати консультацію щодо можливих проблем з фертильністю та рекомендації щодо її збереження.

3) Проведення візуалізації молочних залоз, що включає двосторонню мамографію та УЗД молочних залоз і пахвових западин.

4) МРТ молочних залоз виконується у наступних випадках:
спадкового РМЗ, асоційованого з мутаціями *BRCA*;

долькового раку;

підвищеної щільності тканини молочних залоз;

підозри на мультифокальність/мультицентричність (особливо при дольковому РМЗ);

наявності розбіжностей між традиційною візуалізацією та клінічним обстеженням;

перед неоад'ювантною системною терапією та для оцінки відповіді на терапію;

якщо результати традиційної візуалізації є непереконливими (наприклад, позитивний статус аксиллярних лімфатичних вузлів з прихованою/окультною первинною пухлиною молочної залози);

наявності грудних імплантів.

5) Проведення патоморфологічної оцінки, що включає гістологію з первинної пухлини та цитологію/гістологію пахвових вузлів (при підозрі на ураження).

6) Патоморфологічний висновок повинен містити гістологічний тип, ступінь злоякісності, ІГХ оцінку статусу рецептора естрогену (далі - ER), для інвазивного раку – рецептора прогестерону (далі - PgR), рецептора епідермального фактору росту людини 2 (далі - HER2) та деякі форми маркерів проліферації (наприклад, Ki67).

7) З метою прогнозування та призначення лікування пухлини слід згрупувати в сурогатні внутрішні підтипи РМЗ, визначені гістологічною оцінкою та даними ІГХ, відповідно до додатку 4 до цього Стандарту.

8) Оцінка лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, має прогностичну цінність та застосовується для доповнення інформації щодо прогнозу для пацієнта, але її не слід використовувати для прийняття рішень щодо лікування, а також для посилення чи послаблення лікування.

9) Пацієнтам з РМЗ високого ризику генетичне консультування та тестування на зародкову лінію *BRCA1* і мутації *BRCA2* проводиться якщо:

обтяжений сімейний анамнез щодо злоякісних новоутворень молочної залози, яєчників, підшлункової залози та/або раку простати високого ступеня злоякісності/метастатичного;

встановлений діагноз РМЗ до 50 років;

тричі негативний РМЗ (далі - ТНРМЗ);

особистий анамнез раку яєчників або другого/іншого РМЗ;

чоловіча стать.

10) Проведення оцінки стадії захворювання відповідно до класифікації восьмого видання TNM Американського об'єднаного комітету з питань раку

(AJCC) системи стадіювання первинної пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів, віддалених метастазів, наведеної у додатку 1 до цього Стандарту.

11) Перед хірургічним втручанням та системною (нео)ад'ювантною терапією лабораторне дослідження включає: загальний аналіз крові, дослідження функції печінки та нирок (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, ГГТ, креатинін, глюкоза, рівні лужної фосфатази та кальцію).

12) комп'ютерна томографія (далі - КТ) грудної клітки, візуалізація черевної порожнини (УЗД, КТ або МРТ) та сканування кісток проводиться пацієнтам з:
клінічно позитивними пахвовими вузлами,
великими пухлинами ≥ 5 см,
агресивною природою/агресивним молекулярним підтипом,
клінічними ознаками, симптомами або лабораторними показниками, що вказують на наявність метастазів.

13) Пацієнтам, яким планується (нео)ад'ювантне системне лікування антрациклінами та/або трастузумабом, проводиться оцінка серцевої функції за допомогою ультразвукового сканування або багаторазового сканування серця.

14) При проведенні оперативного втручання проводиться післяопераційна патологоанатомічна оцінка хірургічних зразків відповідно до патологічної системи TNM, яка включає:

кількість, розташування та максимальний діаметр видалених пухлин;
загальну кількість видалених і позитивних лімфовузлів, ступінь поширення метастазів у лімфатичні вузли (ізолювані пухлинні клітини, мікрометастази (0,2–2 мм), макрометастази);

гістологічний тип і ступінь злоякісності пухлини (пухлин) за допомогою стандартної системи оцінювання;

оцінку країв резекції, місце розташування і мінімальну відстань поля;

інвазію судин;

аналіз біомаркерів.

15) При проведенні біопсії виконується маркування пухлини для забезпечення резекції ураженої ділянки та майбутньої оцінки патоморфологічної відповіді.

Метастатичний рак молочної залози (далі – МРМЗ)

16) Проводиться діагностичне обстеження та визначення стадії МРМЗ відповідно алгоритму, наведеного у додатку 5 до цього Стандарту.

17) Пацієнтам з первинним діагнозом МРМЗ проводиться біопсія для підтвердження гістології та повторної оцінки біології пухлини (*ER*, *PgR*, *HER2*).

18) Проводиться оцінка інших терапевтично значущих біомаркерів, що включають:

статус мутації *BRCA1/2* (*gBRCAm*) зародкової лінії при *HER2*-негативному МРМЗ;

статус *PD-L1* при ТНМЗ та каталітичну субодиницю альфа фосфатидилінозитол-4, 5-бісфосфат 3-кінази (*PIK3CA*) при *ER/PgR* позитивному, *HER2*-негативному МРМЗ.

19) Мінімальна візуалізація для стадіювання включає КТ органів грудної клітки й черевної порожнини та сцинтиграфію кісток. Інтервал між візуалізацією та початком лікування повинен бути ≤ 4 тижні.

20) Повторне сканування кісток є основою оцінки метастазів лише в кістки/переважно в кістки, але інтерпретація результату може бути ускладнена можливим загостренням протягом перших кількох місяців лікування. Ризик загрози перелому оцінюють за допомогою КТ або рентгенологічного дослідження.

21) Пацієнтам з симптомами МРМЗ проводиться МРТ головного мозку.

22) набряково-інфільтративна форма РМЗ трактується лише при набряку більше 1/3 молочної залози. Існує вирогідність відсутності солідної пухлини (істина набрякова форма). Гістологічне підтвердження - біопсія регіонарних лімфатичних вузлів (далі – ЛВ) та товщі дерми в зоні набряку.

Бажані:

23) ПЕТ-КТ сканування для визначення стадії проводиться пацієнтам з високим ризиком.

24) З метою отримання додаткової прогностичної та/або предикторної інформації, для доповнення оцінки патології та допомоги в прийнятті рішень щодо ад'ювантної хіміотерапії (далі – ХТ), рекомендовано використовувати перевірені профілі експресії генів.

25) При підготовці до потенційного таргетованого видалення лімфатичних вузлів проводиться маркування уражених лімфатичних вузлів кліпсою.

26) Пацієнтам з ТНРМЗ або HER2-позитивним РМЗ проводиться оцінка лімфоцитів, що інфільтрують пухлину.

Розділ III. Лікування пацієнтів з раком молочної залози.

1. Положення стандарту медичної допомоги

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з РМЗ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, після якого, за необхідності, пацієнтів направляють на консультації до лікарів: пластичних/реконструктивних хірургів, психологів, фізіотерапевтів і генетиків.

Лікування РМЗ ранніх стадій є комплексним і передбачає поєднання локальних методів (хірургічного, променевої терапії (далі - ПТ)), системних протипухлинних методів лікування (ХТ, ЕТ, таргетної терапії, імунотерапії) і підтримуючих методів, що здійснюються в різній послідовності та комбінаціях, залежно від стану пацієнта, морфології пухлини та стадії захворювання.

Ведення лікувального процесу пацієнтів з МРМЗ потребує ефективних підходів системного лікування з максимальним збереженням якості життя.

2. Обґрунтування

Вибір стратегії лікування має ґрунтуватися на пухлинній масі/локалізації пухлини (розмір і локалізація первинної пухлини, кількість уражень, ступінь ураження лімфатичних вузлів) і природі пухлини (патологія, включаючи біомаркери та експресію генів), а також з урахуванням віку, стану менопаузи та загального стану здоров'я пацієнта.

Методи збереження фертильності з урахуванням ризиків слід обговорити перед початком будь-яких системних методів лікування. Органозберігаюче оперативне втручання є кращим варіантом місцевого лікування для більшості пацієнтів з РМЗ ранньої стадії, з використанням технік онкопластики для підтримки хороших косметичних результатів у технічно складних випадках.

Особливу увагу необхідно приділити лікуванню РМЗ ранніх стадій в особливих популяціях - дуже молодих або літніх пацієнтів. У молодших пацієнтів не слід допускати гіперлікування, тому що вони молоді, так само як у старших пацієнтів не слід допускати гіполікування виключно на основі їх віку. Вік слід враховувати в поєднанні з іншими факторами, який не має бути єдиним визначальним фактором для утримання від лікування або рекомендацій лікування.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Лікування РМЗ ранніх стадій здійснюється відповідно до алгоритму, що наведено у додатку 6 до цього Стандарту.

2) Всім пацієнтам, за винятком тих, хто має запальний рак, необхідно запропонувати реконструкцію власними тканинами для досягнення бажаного косметичного ефекту, при технічній неможливості відповідного виконання органозберігаючої операції. Реконструкція може бути негайною (власними тканинами/імплантами корегувати при плановій ПТ) та відстроченою (1-2 роки) з урахуванням ризиків ПТ і можливого прогресування хвороби.

3) Оптимальна методика реконструкції обговорюється для кожного пацієнта індивідуально з урахуванням анатомічних факторів, факторів і переваг пацієнта, пов'язаних з лікуванням.

4) Для визначення метастатичного ураження аксилярних ЛВ та встановлення стадії при ранньому РМЗ з клінічно негативними лімфатичними вузлами пацієнтам проводиться біопсія сторожових лімфатичних вузлів (далі - СЛВ), а не їх повне видалення.

5) У разі незначного пахвового ураження (мікрометастази або 1-2 СЛВ, що містять метастази, які піддаються лікуванню післяопераційною тангенціальною ПТ молочної залози), подальша аксилярна лімфодисекція після отримання позитивного результату біопсії СЛВ не є необхідною.

6) Пацієнтам з позитивним результатом біопсії СЛВ, незалежно від типу хірургічного втручання на молочній залозі, проводиться опромінення пахвових ділянок.

7) Пацієнтам з дуже високим ризиком (у носіїв мутації *BRCA1* або *BRCA2* або у тих, хто раніше проходив ПТ грудної клітки в молодому віці) пропонують профілактичну двосторонню мастектомію та реконструкцію. Ретельна генетична оцінка та психологічне консультування є обов'язковими перед проведенням такої операції, а також обговорення можливості спостереження.

8) При плануванні органозберігаючої операції виконується маркування ділянки пухлини та МРТ молочної залози до та після лікування.

9) ПТ проводиться:

пацієнтам групи високого ризику після мастектомії,
пацієнтам із залученими краями резекції, ураженими пахвовими ЛВ та пухлинами Т3-Т4,
пацієнтам з наявністю 1-3 позитивних пахвових ЛВ.

Післяопераційна ПТ за показаннями може бути призначена негайно після реконструкції молочної залози.

10) Після органозберігаючої операції проводиться післяопераційна ПТ, пацієнтам з вищим ризиком місцевого рецидиву - бустерна ПТ, а для лікування пацієнтів з низьким ризиком місцевого рецидиву - часткове опромінення молочних залоз. Для рутинної післяопераційної ПТ пацієнтам з РМЗ призначаються помірні схеми гіпофракціонування (15-16 фракцій $\leq 3\text{Гр/фракція}$).

11) Ад'ювантну системну терапію розпочинають протягом 3-6 тижнів після операції, неоад'ювантну системну терапію - як тільки встановлено діагноз і стадію (впродовж 2-4 тижнів). Рекомендації щодо (нео)ад'ювантного системного лікування за експресією маркера та внутрішнім фенотипом наведено у додатку 7 до цього Стандарту.

12) Проведення неоад'ювантної та ад'ювантної системної терапії для HER2-негативного та HER2-позитивного РМЗ, схеми яких наведено у додатку 8 до цього Стандарту, ґрунтується на індивідуальному ризику рецидиву (залежно від об'єму та біології пухлини), прогнозованій чутливості до видів лікування, користі від їх використання та пов'язаної з ними короткострокової та довгострокової токсичності, біологічного віку пацієнта, загального стану здоров'я та супутніх захворювань.

13) За відсутності повної патоморфологічної відповіді після неоад'ювантної хіміотерапії (далі – НАХТ), залежно від біологічного підтипу РМЗ та з урахуванням ризиків, призначаються ад'ювантні стратегії системної терапії.

14) ХТ не призначають пацієнтам з люмінальними А-подібними пухлинами, за винятком пухлин з об'ємом більше 2 см або/та ураженістю регіонарних ЛВ.

15) Лікування за допомогою ХТ, ЕТ та анти-HER2 терапії призначають пацієнтам з люмінальними В-подібними HER2-позитивними пухлинами, а пацієнтам з низьким ризиком - комбінацію терапії анти-HER2 та ЕТ.

16) З метою лікування HER2-позитивного раку, алгоритм якого наведено у додатку 8 до цього Стандарту, призначають ХТ плюс анти-HER2 терапію, за винятком випадків з дуже низьким ризиком пухлини.

17) ХТ не призначають одночасно з ЕТ, за винятком застосування аналогів гонадотропін-релізінг гормону (далі - ГнРГ), що застосовується для захисту яєчників. Анти-HER2 терапію можна поєднувати з ХТ, ЕТ та ПТ без антрациклінів.

18) ПТ проводиться під час анти-HER2 терапії, ЕТ та неантрациклінової, нетаксанової ХТ, режими проведення якої наведено у додатку 9 до цього Стандарту.

19) Для пацієнтів у пременопаузі лікування здійснюють призначенням тамоксифену впродовж 5-10 років. Пацієнтам у постменопаузі після прийому

тамоксифену впродовж перших 5 років розглядається можливість призначення летрозолу, залежно від прогнозованого ризику пізнього рецидиву.

20) Пацієнтам, які потребують ХТ та у яких відновлюється менструація (протягом першого року, але прийнятно протягом перших 2 років), призначають ЕТ та пригнічення функції яєчників.

21) Пацієнтам у постменопаузі призначаються попередньо нестероїдні інгібітори ароматази (далі - ІА) та екземестан, після 2-3 років тамоксифен (нестероїдні ІА та екземестан) або в якості розширеної ад'ювантної терапії через 5 років прийому тамоксифену - летрозол та анастрозол.

22) Пацієнтам, які проходять пригнічення функції яєчників, і тим, хто приймає ІА, надається інформація щодо споживання достатньої кількості кальцію, вітаміну D3 та періодичної оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (за рентгенівським скануванням абсорбції подвійної енергії).

23) Пацієнтам з РМЗ призначається ХТ на основі антрацикліну/таксану впродовж 12-24 тижнів (4-8 циклів), пацієнтам з меншим ризиком можна використовувати схему з 4 циклів ХТ або схему циклофосфамід/метотрексат/фторурацил.

24) Всім HER2-позитивним пацієнтам на ранніх стадіях РМЗ, які не мають протипоказань до його застосування, призначають (нео)ад'ювантний трастузумаб впродовж 1 року, пацієнтам з низьким ризиком, які отримують ХТ на основі антрацикліну/таксану, скорочують тривалість лікування трастузумабом до 6 місяців.

25) Для пацієнтів з високим ризиком, визначених як N-позитивні або ER-негативні, починаючи до або після операції протягом 1 року, розглядається призначення подвійної блокади трастузумабом/пертузумабом.

26) У випадках залишкової інвазивної хвороби після завершення неoad'ювантної ХТ у поєднанні з анти-HER2 терапією, призначають ад'ювантну терапію трастузумабом емтансином.

27) Для зменшення обсягу хірургічного втручання застосовують первинну системну терапію при місцево поширеному раку та якщо необхідна мастектомія через розмір пухлини, а також для всіх пацієнтів з пухлинами розміром >2 см, для яких ХТ є необхідною, зокрема з тричі негативним і HER2-позитивним підтипами.

28) Пацієнтам групи високого ризику з тричі негативним підтипом, які не досягли pCR після стандартної неoad'ювантної ХТ, додатково призначається 6-8 циклів капецитабіну.

29) Пацієнтам із мутаціями BRCA1/2 та/або тричі негативним підтипом пухлин рекомендовано розглянути призначення сполуки платини.

30) Пацієнтам у постменопаузі з ER-позитивними/HER2-негативними онкологічними захворюваннями, які потребують первинної системної терапії, та без чітких показань до ХТ, слід призначити передопераційну ЕТ (4-8 місяців або до максимальної відповіді) та продовжити після операції.

31) З метою лікування втрати кісткової маси, пов'язаної з лікуванням метастатичних уражень в кістках, призначають бісфосфонати або деносумаб

пацієнтам на ранніх стадіях РМЗ з низьким рівнем естрогену, особливо з високим ризиком рецидиву, а також пацієнтам, які отримують ІА або з групи ризику розвитку остеопорозу, призначають препарати кальцію та вітаміну D.

32) Лікування пацієнтів у віці 75-90 років з ранньою стадією РМЗ має бути адаптовано до біологічного (а не хронологічного) віку, з урахуванням менш агресивних схем для ослаблених пацієнтів.

33) Лікування гормон рецепторного ER-позитивного, HER2-негативного МРМЗ здійснюється відповідно до алгоритму, що наведено у додатку 10 до цього Стандарту.

34) Для пацієнтів з ER-позитивним, люмінальним РМЗ високого ризику розвитку рецидиву та HER2-негативним МРМЗ, терапією першої лінії є призначення інгібітору CDK4/6 у поєднанні з ET.

35) Вибір терапії другої лінії (ХТ проти подальшої ET) ґрунтується на агресивності захворювання, ступені та функції органів і відповідному профілі токсичності.

36) Пацієнтам, у яких потрібна швидка відповідь через неминучу органну недостатність, призначають комбіновану ХТ, усім іншим - послідовну ХТ з одним лікарським засобом (антрацикліни, таксани, капецитабін, вінорельбін, сполуки платини та інші засоби) відповідно до додатку 14 до цього Стандарту.

37) Лікування першої, другої, третьої лінії та подальше лікування HER2-позитивного МРМЗ здійснюється відповідно до алгоритмів, що наведено у додатку 11 до цього Стандарту.

38) Пацієнтам з HER2-негативним МРМЗ та зародковою лінією патогенних або ймовірно патогенних варіантів BRCA1 або BRCA2 слід запропонувати лікування із застосуванням інгібітора PARP (олапариб або талазопаріб), незалежно від статусу HR, як альтернатива ХТ.

39) Пацієнтам, які є кандидатами на лікування інгібітором PARP, проводиться генетичне тестування на патогенні варіанти BRCA1 і BRCA2 незалежно від віку, сімейного анамнезу або підтипу РМЗ.

40) Для пацієнтів з метастазами лише в кістки, HR-позитивними пухлинами, HER2-негативними пухлинами, віком <55 років та у тих у кого хороша відповідь на початкову системну терапію, розглядається можливість проведення хірургічного втручання щодо первинної пухлини.

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

42) Тактика та терміни ГТ (5, 7,5 або 10 років) призначаються з врахуванням ризиків, менопаузального статусу та супутньої патології.

43) Вибір тактики системної терапії МРМЗ залежить від оцінки вісцерального кризу, інформацію щодо якого наведено в додатку 3 до цього

Стандарту, та біологічного статусу пухлини з урахуванням ефективності та впливу на якість життя пацієнта.

44) Пацієнтам з люмінальним РМЗ за відсутності вісцерального кризу призначається лікування гормонотерапією (ІА або фулвестрант) в комбінації з інгібіторами CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб). Схеми системного лікування МРМЗ наведені в додатках 6, 7 та 13 до цього Стандарту.

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

Бажані:

46) У випадках невизначеності щодо показань до ад'ювантної ХТ (після розгляду всіх клінічних і патологічних факторів), рекомендовано використовувати післяопераційне обстеження матеріалу OncotypeDX (з відповідними вимогами в пременопаузальних та менопаузальних жінок та відповідним обмеженням кількості уражених ЛВ).

47) Всім жінкам, які потребують мастектомії, надається інформація та пропозиції щодо проведення реконструкції грудей.

48) Всім пацієнтам після НАХТ рекомендовано проведення таргетованого видалення ЛВ з відповідними маркованими ЛВ до початку НАХТ.

49) Для підвищення патоморфологічної відповіді у пацієнтів високої групи ризику із ТНРМЗ в комбінації із НАХТ рекомендовано проведення імунотерапії.

Розділ IV. Подальше спостереження

1. Положення стандарту медичної допомоги

Після спеціального лікування РМЗ пацієнти мають перебувати під спостереженням з плановими оглядами в ЗОЗ, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації. Лікарі загальної практики-сімейної медицини сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців, в тому числі виконання плану спостереження.

2. Обґрунтування

Десятирічна виживаність при РМЗ в більшості випадків перевищує 70% у більшості європейських регіонів, з 89% виживаністю при локальних і 62% при регіональних захворюваннях. Щорічний ризик рецидиву досягає свого піку на другий рік після встановлення діагнозу, але залишається на рівні 2-5% і через 5-20 років.

Пацієнти з ураженням вузлів переважно мають вищий ризик рецидиву, ніж пацієнти з раком з негативними вузлами. У перші роки ризик рецидиву вищий у пацієнтів з ER-негативними раковими пухлинами, але через 5-8 років після встановлення діагнозу їх річний ризик рецидиву падає нижче рівня ER-позитивних пухлин. Рецидив РМЗ може виникнути через 20 років після первинного діагнозу, особливо у пацієнтів з ER/PgR-позитивним захворюванням.

При МРМЗ регулярні оцінки стану захворювання та токсичності терапії повинні включати клінічні оцінки, аналізи крові, візуалізацію та результати, що повідомлені пацієнтами.

Медіана загальної виживаності (далі – ЗВ) пацієнтів з МРМЗ збільшується із запровадженням нових методів лікування і у пацієнтів з більшою ймовірністю можуть виникати метастази в багатьох частинах тіла. Окрім отримання найкращого доступного лікування, пацієнтам слід запропонувати оптимальний контроль симптомів, психологічну, соціальну та духовну підтримку.

3.Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнтам проводяться контрольні візити кожні 3-4 місяці у перші 2 роки (кожні 6 місяців для пацієнтів низького ризику та наявністю/відсутністю протокової карциноми *in situ*), кожні 6-8 місяців від 3 до 5 років і щорічно після цього (залежно від ризику рецидиву і потреб пацієнтів).

2) Щорічно пацієнтам виконується двостороння (після органозберігаючої операції) та/або контралатеральна мамографія (після мастектомії) з УЗД та МРТ молочної залози.

3) У безсимптомних пацієнтів лабораторні або візуалізаційні тести (аналіз крові, рентген грудної клітки, сканування кісток, УЗД печінки, КТ, ФДГ-ПЕТ-КТ) або будь-які пухлинні маркери як СА15-3 або СЕА, призначати не рекомендовано.

4) З метою контролю потенційних побічних ефектів безсимптомним пацієнтам, які приймають ЕТ, призначають лабораторні дослідження крові (Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, креатинін, лужна фосфатаза, ГГТ, білок), Са15-3. Узд, якщо не можливо клінічно оглянути пацієнта).

5) Пацієнтам, які приймають ІА або проходять пригнічення функції яєчників, регулярно проводиться визначення щільності кісткової тканини.

6) Пацієнтам з МРМЗ контроль лікування проводиться залежно від біології пухлини, клінічних даних, отриманої терапії та поширеності метастатичного процесу.

7) Пацієнтам з генетично зумовленим РМЗ потребують особливої уваги та спостереження. Залежно від визначеної мутації потребують консультацій та спостереження гінекологів, онкологів з урахуванням можливого ризику розвитку іншого онкологічного захворювання.

Бажані:

8) Надається консультація пацієнтам щодо здорового способу життя, включаючи модифікацію дієти та фізичні вправи, довгострокові проблеми виживаності, включаючи психологічні проблеми та проблеми, пов'язані з роботою, сім'єю та сексуальністю.

9) За потреби пацієнти направляються до спеціалізованих реабілітаційних установ і послуг.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта (далі - КМП) з РМЗ.
2. Відсоток випадків РМЗ, виявлених впродовж звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
3. Виживаність пацієнтів з РМЗ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, КМП з РМЗ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги (далі - СМД) «Рак молочної залози».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік – 90%;

2025 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію щодо кількості ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ, зареєстрованих на території

обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з РМЗ. Джерелом інформації є КМП, наданий ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з РМЗ.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток випадків РМЗ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічний заклад, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру. Індикатор обчислюється онкологічним закладом за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків РМЗ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о та база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків РМЗ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є: форма №030-6/о та база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

3. Вживаність пацієнтів з раком молочної залози.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної вживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного

забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-о, 2-о, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності в залежності від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У випадку значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загалом недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів з РМЗ, встановлені в 2016-2020 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташовані на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під спостереження (відсутні відомості щодо життєвого стану пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), перевіряються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з РМЗ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнти, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з РМЗ, зареєстрованих протягом звітної періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронні документи: Клінічна настанова, заснована на доказах «Метастатичний рак молочної залози»; Клінічна настанова, заснована на доказах «Рак молочної залози на ранніх стадіях», 2024, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2002 року № 117 «Про впровадження випуску Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 "Охорона здоров'я"».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 грудня 2009 року № 954 «Про затвердження Примірною табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 за № 77/24854.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**Директор Департаменту
медичних послуг**

Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 10 пункту 3 розділу II)

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)

Категорія T	Критерії T
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Відсутність ознак первинної пухлини
Tis (DCIS)*	Протокова карцинома in situ (Ductal carcinoma in situ, DCIS)
Tis (Paget)	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 Педжета, класифікуються на основі розміру та характеристик паренхіматозного захворювання, хоча наявність хвороби Педжета все одно слід зазначити.
T1	Пухлина ≤ 20 мм у найбільшому розмірі T1mi - Пухлина ≤ 1 мм у найбільшому розмірі T1a - Пухлина > 1 мм, але ≤ 5 мм у найбільшому розмірі (округлення будь-якого вимірювання від $>1,0$ - $1,9$ мм до 2 мм) T1b - Пухлина > 5 мм, але ≤ 10 мм у найбільшому розмірі T1c - Пухлина > 10 мм, але ≤ 20 мм у найбільшому розмірі
T2	Пухлина > 20 мм, але ≤ 50 мм у найбільшому розмірі
T3	Пухлина > 50 мм у найбільшому розмірі
T4	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 іпсилатеральні 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

Примітка: 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)

Категорія	Критерії
cN	<p>cNX* - Регіонарні лімфовузли неможливо оцінити (наприклад, попередньо видалені)</p> <p>cN0 - Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (дані візуалізації або клінічного обстеження)</p> <p>cN1 - Метастази до рухливих іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлів I та II рівня</p> <p>cN1mi** - Мікрометастази (приблизно 200 клітин, розміром більше 0,2 мм, але не більше 2,0 мм)</p> <p>cN2 - Метастази в іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах I та II рівнів, клінічно фіксовані або злиті; або у іпсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах</p> <p>cN2a - Метастази в іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах I та II рівнів, фіксовані один до одного (злиті) або до інших структур</p> <p>cN2b - Метастази лише у іпсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози за відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах</p> <p>cN3 - Метастази в іпсилатеральних підключичних (пахвових лімфатичних вузлах рівня III) з ураженням пахвових лімфатичних вузлів рівня I та II або без нього; або в іпсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози з метастазами в пахвових лімфатичних вузлах I та II рівня; або метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах з або без ураження пахвових або внутрішніх лімфатичних вузлів молочної залози</p> <p>cN3a - Метастази в іпсилатеральних підключичних лімфатичних вузлах</p> <p>cN3b - Метастази у іпсилатеральних внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози та пахвових лімфатичних вузлах</p> <p>cN3c - Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах</p>
pN	<p>pNX – Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити (наприклад, не відбиралися для патологічного дослідження або видалені раніше)</p> <p>pN0 – Метастази в регіонарні лімфовузли, не виявлені або виявлені лише ІПК (ізольовані пухлинні клітини)</p> <p>pN0(i+) – Лише ІПК (скупчення злоякісних клітин розміром не більше 0,2 мм) у регіонарних лімфатичних вузлах</p> <p>pN0(mol+) – Позитивні результати молекулярного дослідження (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (RT-PCR)); ІТК не виявлено</p> <p>pN1 - Мікрометастази; або метастази в 1-3 пахвові лімфовузли; та/або клінічно негативні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози з</p>

Категорія	Критерії
	<p>мікрометастазами або макрометастазами, виявленими за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла</p> <p>pN1mi - Мікрометастази (приблизно 200 клітин, розміром більше 0,2 мм, але не більше 2,0 мм)</p> <p>pN1a - Метастази в 1-3 пахвових лімфатичних вузлах, принаймні один метастаз розміром понад 2,0 мм</p> <p>pN1b - Метастази в іпсилатеральних внутрішніх сторожових лімфатичних вузлах молочної залози, за винятком ІПК</p> <p>pN1c - Комбінація pN1a і pN1b</p> <p>pN2 - 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>pN2a - Метастази в 4-9 пахвових лімфатичних вузлах (принаймні одне пухлинне утворення більше 2,0 мм)</p> <p>pN2b - 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>Примітки: <i>Суфікси (sn) і (f) слід додати до категорії N для позначення підтвердження наявності метастазів за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла або тонкогальної пункційної/пункційної біопсії відповідно.</i> <i>*Категорія cNX використовується помірковано у пацієнтів з раніше видаленими регіонарними лімфатичними вузлами, або якщо немає документації фізикального обстеження пахової западини.</i> <i>**cN1mi 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.</i></p> <p>pN3 - Метастази в 10 і більше пахвових лімфовузлах; або в підключичних (пахвових III рівня) лімфовузлах; або позитивні іпсилатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози (за даними візуалізаційних досліджень) за наявності одного або кількох позитивних пахвових лімфатичних вузлів I та II 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>pN3a - Метастази в 10 або більше пахвових лімфатичних вузлах (принаймні один пухлинний депозит розміром більше 2,0 мм); або метастази в підключичні (пахвові лімфовузли III рівня).</p> <p>pN3b - pN1a або pN2a за наявності cN2b (позитивні за даними візуалізаційних досліджень внутрішні лімфатичні вузли молочної залози); або pN2a у присутності pN1b</p>

Категорія	Критерії
	<p>pN3c - Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфовузлах <i>Примітка:</i> Суфікси (sn) і (f) слід додати до категорії N для позначення підтвердження наявності метастазів за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла або тонкоглкової аспіраційної/корголкової біопсії, відповідно, без подальшої резекції лімфатичних вузлів.</p>
Визначення наявності віддалених метастазів (M)	
M0	<p>Відсутність клінічних або рентгенографічних ознак наявності віддалених метастазів^a сM0(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</p>
M1	<p>Віддалені метастази, виявлені клінічно та рентгенографічно (сM) та/або гістологічно підтверджені метастази розміром більше 0,2 мм (pM)</p>

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 8 пункту 3 розділу I)

СПАДКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (PMЗ)

<i>Пенетрантність генів</i>	<i>Висока</i>		<i>Помірна</i>		<i>Низька</i>	
Відношення шансів розвитку РМЗ	> 3		2-3		1-2	
Приклад генів	BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53		BARD1, CHEK2, CDH1, STK11		ATM, BRIP1, RADS1C, RAD51D, FANCC	
Рекомендації щодо ведення	профілактична мастектомія	Спостереження	профілактична мастектомія	Спостереження	профілактична мастектомія	Спостереження
Пацієнти до 40 років	+++	+	+	+++	-	++++
Пацієнти до 60 років	++	++	-	++++	-	++++

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 1 пункту 3 розділу II)

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

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

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

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 7 пункту 3 розділу II)

Сурогатні визначення внутрішніх підтипів раку молочної залози

Внутрішній підтип	Клініко-патологічне сурогатне визначення
Люмінальний А	«Люмінальний А-подібний» ER-позитивний HER2-негативний Ki67 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 Ki67 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 Ki67 Будь-який PgR
HER2	«HER2-позитивний (нелюмінальний)» HER2-позитивний ER та PgR відсутні
«Базальноподібний»	«Тричі негативний»*** ER та PgR відсутні HER2-негативний

Примітки:

*Показники Ki67 слід інтерпретувати в розрізі місцевих лабораторних значень: наприклад, якщо лабораторія має середній бал Ki67 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.

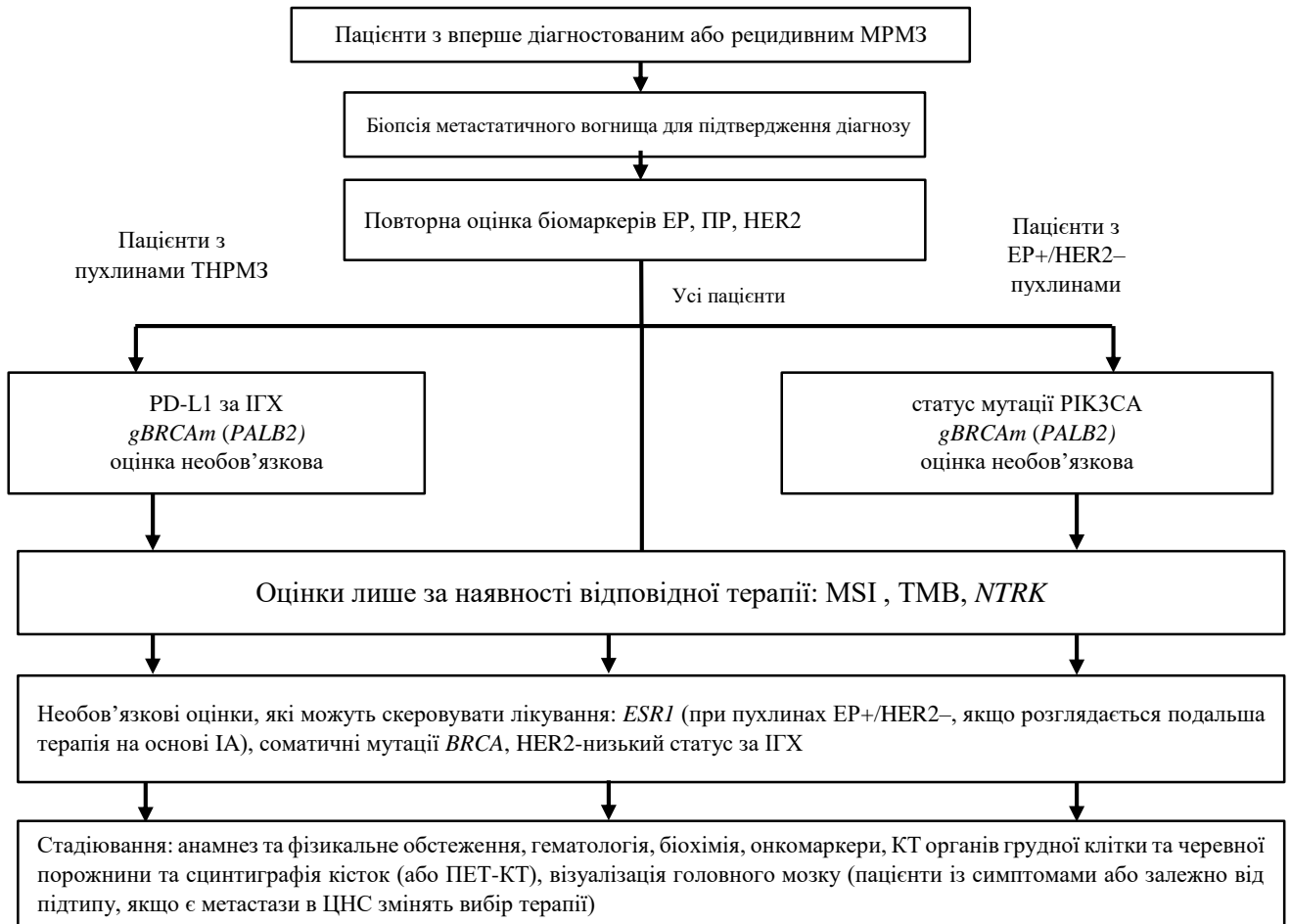
*** Існує приблизно 80% співпадіння між «тричі негативним» і внутрішнім «базальним» підтипами, але «тричі негативний» також включає деякі спеціальні гістологічні типи, такі як карцинома з багатою лімфоцитарною стромою (попередня назва медулярна), секреторна карцинома, метастатична карцинома із низьким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

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

PgR - рецептор прогестерону.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 16 пункту 3 розділу II)

Діагностичне обстеження та визначення стадії МРМЗ

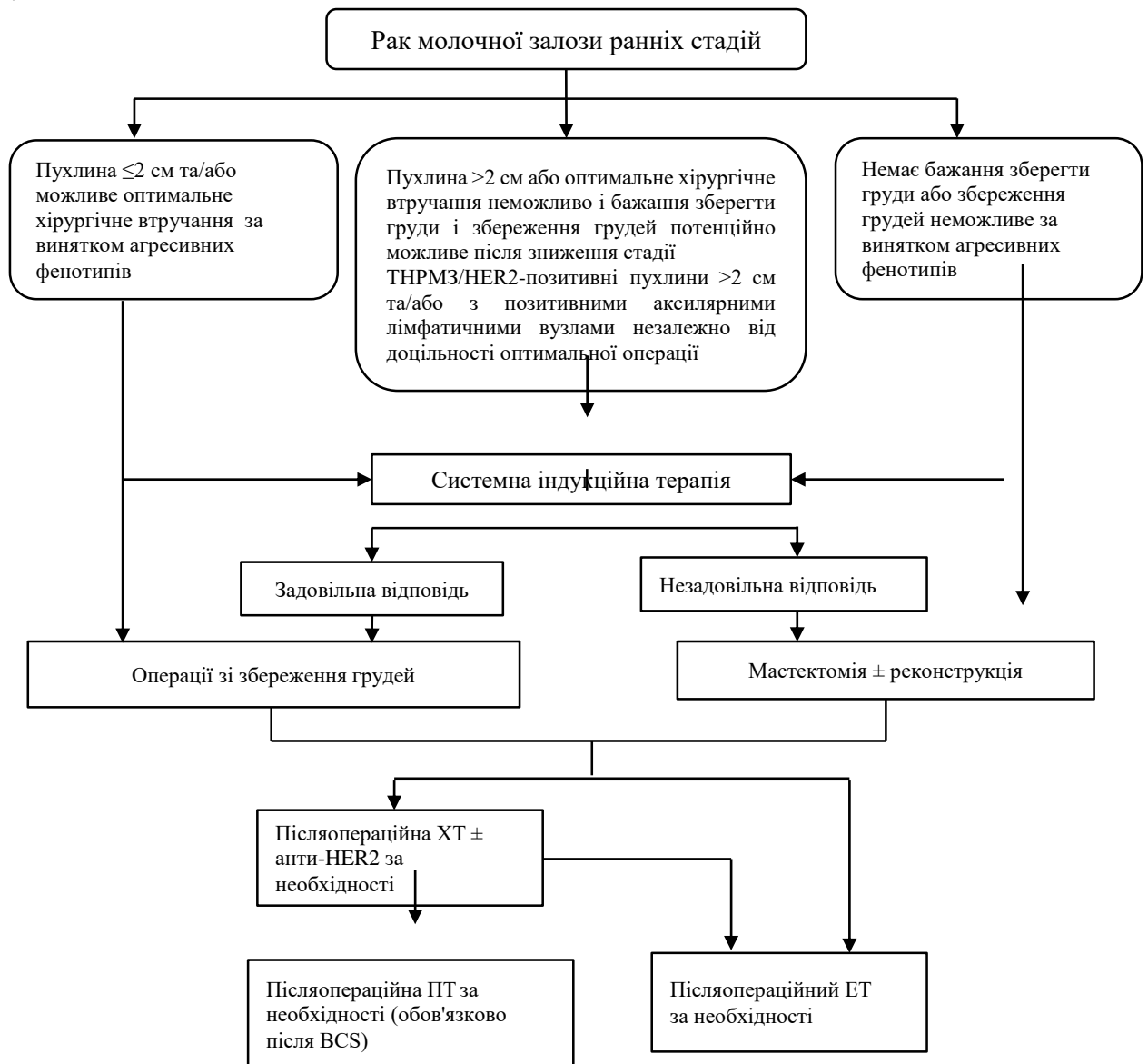


Примітки:

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

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 1 пункту 3 розділу III)

Алгоритм лікування раннього раку молочної залози



Примітки:

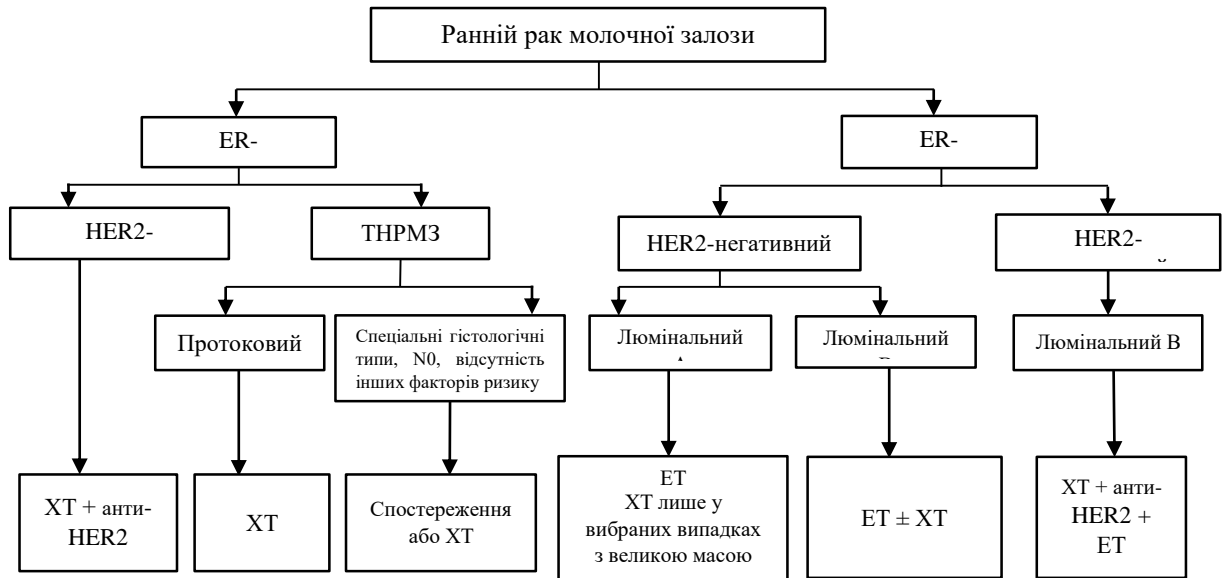
BCS - органозберігаюча операція; ХТ - хімотерапія; ЕТ - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; ПТ - променева терапія, ТНPMЗ - трічі негативний рак молочної залози.

Рекомендації щодо системного лікування раних підтипів РМЗ

Субтип	Рекомендована терапія	Коментарі
Люмінальний А-подібний	Лише ЕТ переважно	Розглянути ХТ, якщо великий пухлинний об'єм (≥ 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	
ТНPMЗ (протоковий)	ХТ	
<p>Примітки: <i>ХТ - хіміотерапія; ЕТ - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2; ЛВ - лімфатичний вузол</i></p>		

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 11 пункту 3 розділу III)

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



Примітки:

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

СХЕМИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТА АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ HER2-НЕГАТИВНОГО РМЗ

HER2-негативний	
<p><u>Пріоритетні схеми</u> АС (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел один раз на 2 тижні АС (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел щотижня ТС (доцетаксел і циклофосфамід) Олапариб за наявності мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i> ТНРМЗ із високим ризиком: пембролізумаб, карбоплатин і паклітаксел перед операцією, потім пембролізумаб, циклофосфамід і доксорубіцин або епірубіцин перед операцією, а потім пембролізумаб як ад'ювантна терапія ТНРМЗ та залишкова пухлина після передопераційної хіміотерапії на основі таксану, алкілюючої сполуки та антрацикліну: капецитабін</p>	
<p><u>Корисні за певних обставин</u> АС (доксорубіцин / циклофосфамід) АС (доксорубіцин / циклофосфамід) один раз на 3 тижні (категорія 2В) СМФ (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил) АС, а потім паклітаксел щотижня Капецитабін (підтримувальна терапія для ТНРМЗ після ад'ювантної хіміотерапії)</p>	<p><u>Інші рекомендовані схеми</u> АС, а потім доцетаксел один раз на 3 тижні ЕС (епірубіцин / циклофосфамід) ТАС (доцетаксел / доксорубіцин / циклофосфамід) Для пацієнтів з ТНРМЗ Паклітаксел + карбоплатин (різний графік застосування) Доцетаксел + карбоплатин (лише в передопераційному періоді)</p>

СХЕМИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТА АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ HER2-ПОЗИТИВНОГО РМЗ

HER2-позитивний
<p><u>Пріоритетні схеми</u> Паклітаксел + трастузумаб ТСН (доцетаксел / карбоплатин / трастузумаб) ТСНР (доцетаксел / карбоплатин / трастузумаб / пертузумаб) Якщо після передопераційної терапії залишкової пухлини немає або якщо передопераційну терапію не проводили: анти-HER2 таргетна терапія трастузумабом (категорія 1) ± пертузумаб тривалістю до одного року. Якщо після передопераційної терапії є залишкова пухлина: трастузумаб емтансин (категорія 1) окремо. Якщо лікування трастузумаб емтансином було припинено через токсичність, тоді - трастузумаб (категорія 1) ± пертузумаб до завершення одного року терапії</p>

<u>Корисні за певних обставин</u>	<u>Інші рекомендовані схеми</u>
<p>Доцетаксел + циклофосфамід + трастузумаб</p> <p>АС, а потім Т + трастузумаб, (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім паклітаксел + трастузумаб, різний графік застосування)</p> <p>АС, а потім Т + трастузумаб + пертузумаб (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб, різний графік застосування)</p> <p>Паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб</p> <p>Трастузумаб (тільки ад'ювантна терапія)</p>	<p>АС, а потім доцетаксел + трастузумаб (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім доцетаксел + трастузумаб)</p> <p>АС, а потім доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб)</p> <p>Паклітаксел/карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб)</p>

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 18 пункту 3 розділу III)

РЕЖИМИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.

Хвороба Педжета	T1-3, N0-1, M0 Хвороба Педжета та інвазивний рак молочної залози Лампектомія; Хірургічне пахвове стадіювання 1-3 позитивних пахвових вузла - Не відповідає BCIM критеріям	1	3D конформна EBRT IMRT Електрони	Не відповідає BCIM критеріям Позитивні пахвові вузли Після лампектомії	ПТ всієї молочної залози ± буст на ложе пухлини + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених 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 IIIA	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	T1 T1 T2 T2 T3 T3	N0 N1 N0 N1 N0 N1
--------------------	--	---	---	--	---	--	--------------------	---	----------------------------------	----------------------------------

Інвазивний рак	cT1-3, cN0 або cN+, M0, pN2a, pN3a Лампектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів ≥ 4 позитивних пахвових вузла рак молочної залози під час вагітності	1	3D конформна EBRT IMRT Електрони	Позитивні лімфатичні вузли Після лампектомії	ПТ всієї молочної залози ± буст на ложе пухлини + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів	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 IIIA IIIB	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне);	T1 T1 T2 T2 T3 T3	N0 N1 N0 N1 N0 N1
Інвазивний рак	cT1-3, cN0 або cN+, M0 Лампектомія Хірургічне пахвове стадіювання 1-3 позитивних пахвових вузла Рак молочної залози під час вагітності Не відповідає ВСІМ критеріям Без передопераційної хіміотерапії	1	3D конформна EBRT IMRT Електрони	Не відповідає ВСІМ критеріям Позитивні пахвові вузли Після лампектомії	ПТ всієї молочної залози з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів ± буст на ложе пухлини Розглянути опромінення регіонарних лімфатичних вузлів	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	IIA IIB IIIA	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	T1 T1 T2 T2 T3 T3	N0 N1 N0 N1 N0 N1

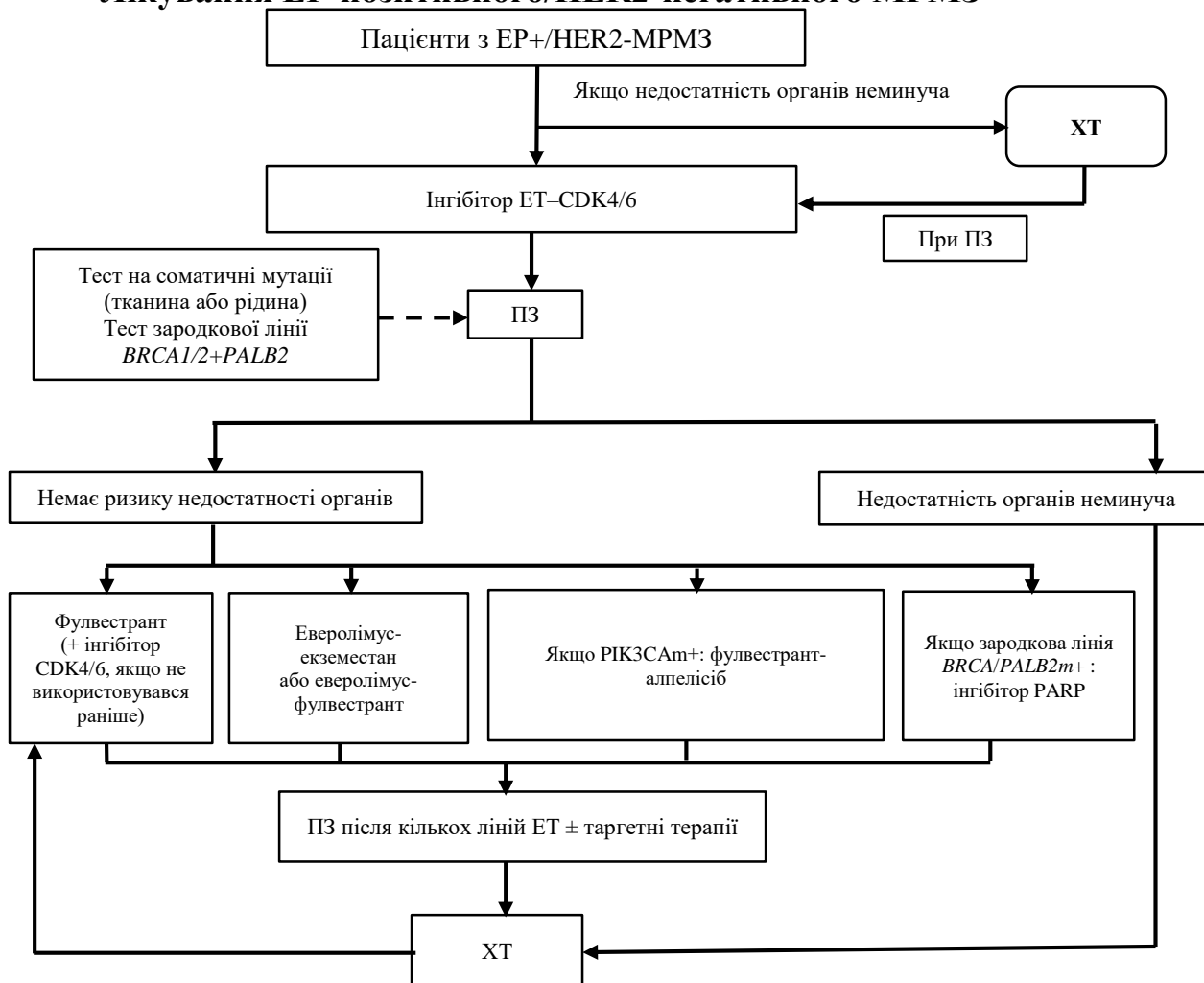
Інвазивний рак	cT1-3, cN0, M0; pT1 Лампектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів Негативні пахвові вузли Рак молочної залози під час вагітності Пацієнти ≥ 70 років	1	3D конформна EBRT IMRT Електрони Часткове опромінення Брахітерапія	Негативні лімфатичні вузли Після лампектомії	Розгляньте можливість відмови від опромінення молочної залози у пацієнтів віком ≥ 70 років з ER- позитивними, клінічно негативними пухлинами pT1, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію	WBRT: Від 40 до 42,5 Гр в 15-16 фр або Від 45 до 50,4 Гр в 25-28 фр Ультрагіпофракціонована 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 IIA IIB IIIA	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)	T1 T2 T3	N0 N0 N0
Інвазивний рак	Неoad'ювантна системна терапія Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання	2A	3D конформна EBRT IMRT Електрони	Неoad'ювант на хіміотерапія Позитивні пахвові вузли	ПТ на грудну стінку + опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з	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-	IIA IIB IIIA IIIB	Ад'ювантне (профілактичне, післяопераційне)		

	аксиллярних лімфатичних вузлів сT3-4 або сN2-3 або стадія III або залишкове захворювання >2 см або будь-який урN+ рак молочної залози під час вагітності			Після мастектомії	включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних лімфатичних вузлів	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)				
Інвазивний рак	сT1-3, сN0 Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів Негативні пахвові вузли Пухлина ≤5 см з краями < 1 мм Медіальні/центральні пухлини високого ризику або пухлини >2 см з іншими ознаками високого ризику (наприклад, центральні/серед	2A	3D конформна EBRT IMRT Електрони	Негативні лімфатичні вузли Після мастектомії	ПТ на грудну стінку. Пацієнтам із факторами високого ризику рецидиву слід розглянути можливість додавання опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних 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

	ні пухлини або пухлини ≥ 2 см з <10 видаленими пахвовими вузлами та принаймні один із наступних факторів: G3, ER-негативний або LVI). Рак молочної залози під час вагітності									
Інвазивний рак	cT1-3, cN0 Тотальна мастектомія Хірургічне стадіювання аксиллярних 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	ПТ на грудну стінку +/- додавання опромінення регіонарних лімфатичних вузлів з включенням будь-якої групи невидалених аксиллярних 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

Додаток 10
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 33 пункту 3 розділу III)

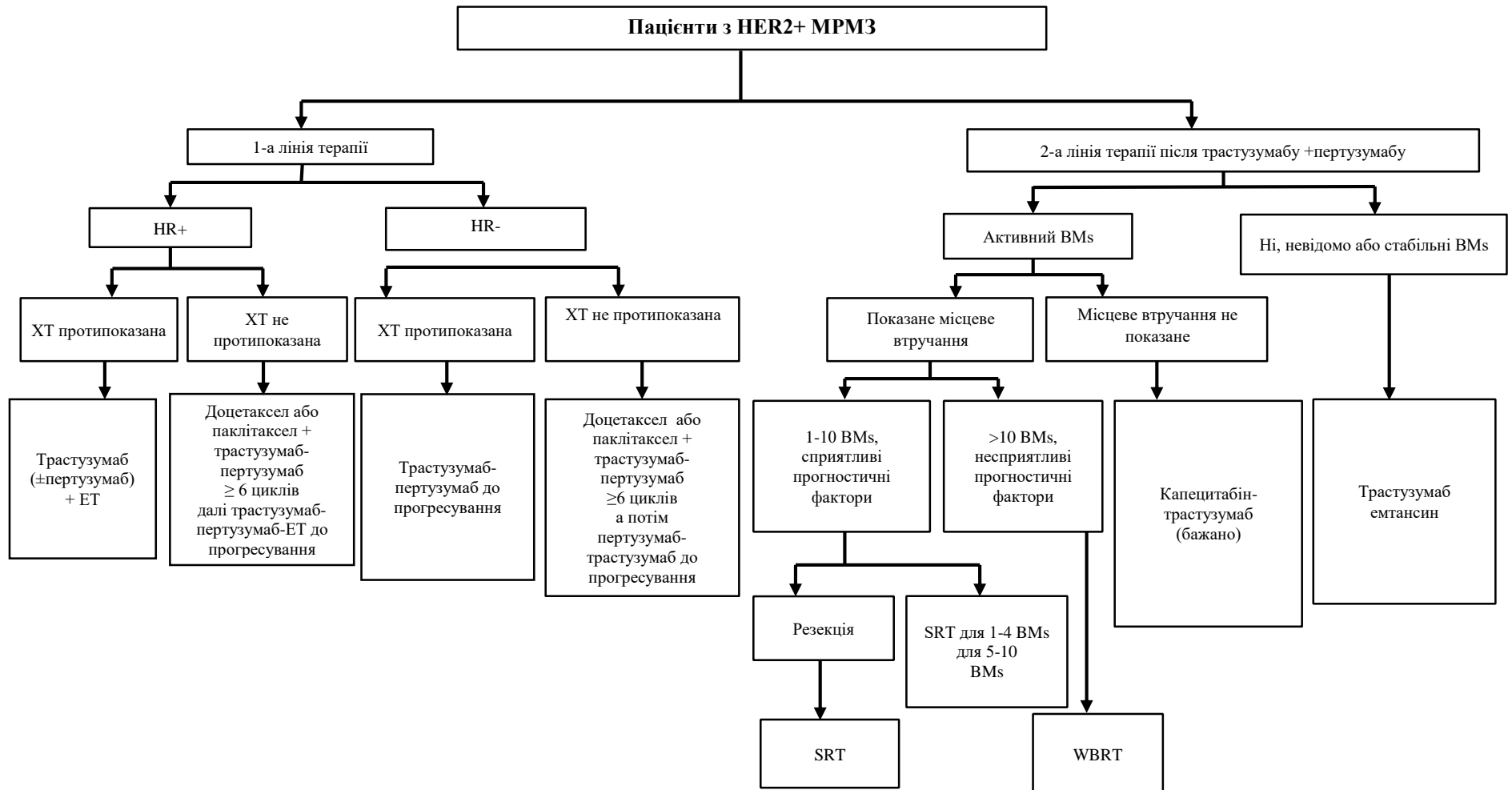
Лікування ER-позитивного/HER2-негативного МРМЗ



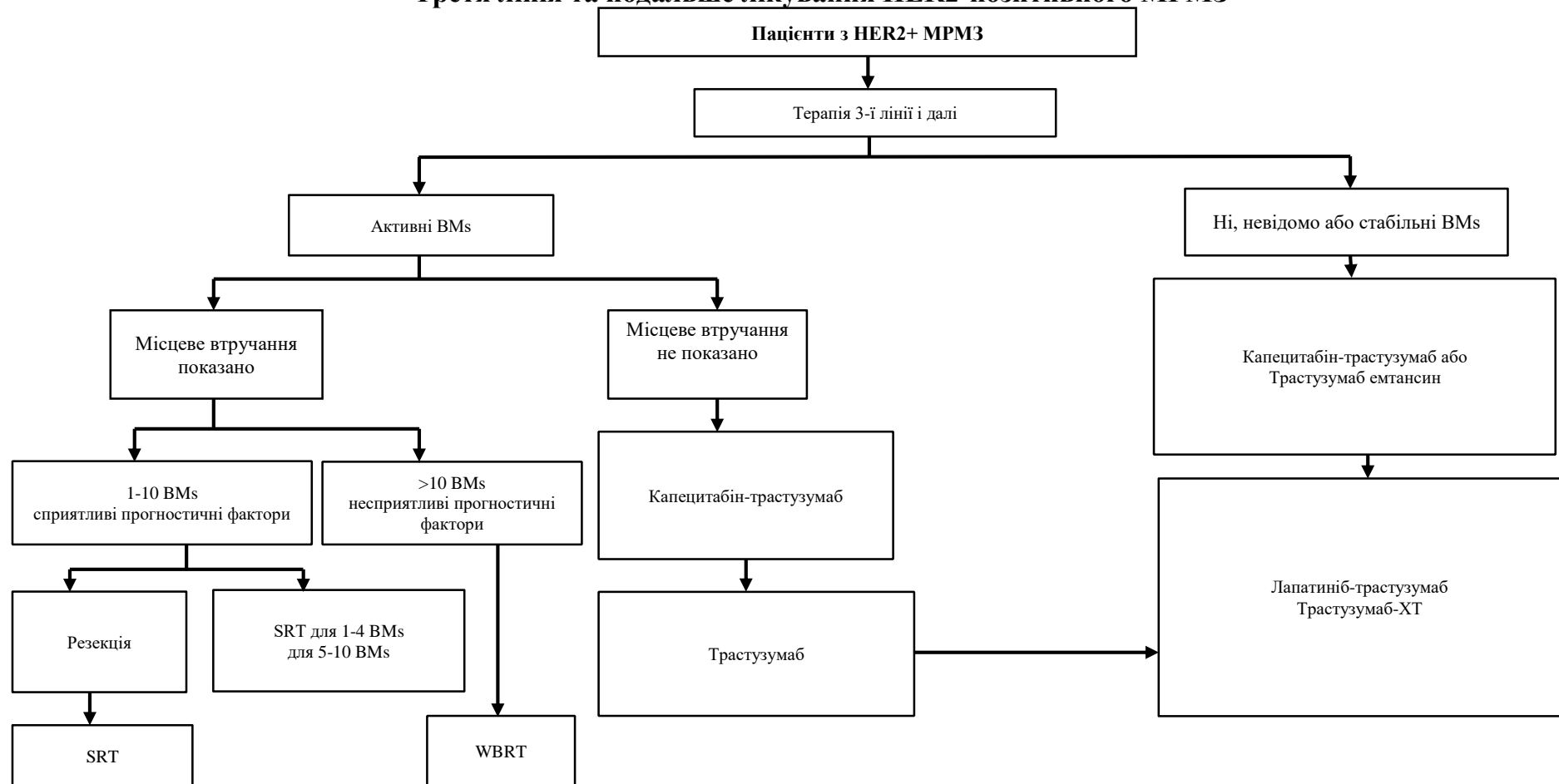
Примітки:

IA - інгібітор ароматази; CDK4/6 - циклінзалежна кіназа 4 і 6; ХТ - хіміотерапія; ER - рецептор естрогену; ET - ендокринна терапія; HER2 - рецептор епідермального фактору росту людини 2; t - мутація; МРМЗ - метастатичний рак молочної залози; PALB2 - партнер та локалізатор мутацій BRCA2; PARP - полі (АДФ-рибоза) полімераза; ПЗ - прогресуюче захворювання; PIK3CA - каталітична субодиниця альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази.

Лікування першої та другої лінії HER2-позитивного МРМЗ



Третя лінія та подальше лікування HER2-позитивного МРМЗ

**Примітки:**

ВМs - метастази в мозок; *ХТ* - хіміотерапія; *HER2* - рецептор епідермального фактору росту людини 2; *МРМЗ* - метастатичний рак молочної залози; *SRT* - стереотаксична променева терапія; *WBRT* - променева терапія всього мозку.

Додаток 12
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(пункт 2 розділу II)

Оцінка 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 ≥ 6 копій <u>Подвійний зонд</u> Позитивний, якщо HER2/CEP17 ≥ 2 і HER2 копії ≥ 4 або HER2/CEP17 < 2 і HER2 копії ≥ 6	<u>Важливо для характеристики:</u> HER2- збагачений (ER-негативний). Люмінальний В-подібний, HER2-позитивний. Прогностичний маркер. Прогностичний маркер для лікування анти-HER2. 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 ЕТ Прогноз відповіді на неоад'ювантну ХТ При підвищенні, ХТ часто призначають при ER-позитивній, HER2-негативній пухлині. Частина визначення ІГХ люмінально-подібних пухлин Ki67 низький, люмінальні А-подібні. Ki67 високий, люмінальні В-подібні.

Біомаркер	Метод	Застосування
Внутрішні підтипи	Профіль експресії генів	Прогностичні. Передбачення: різні відповіді на неоад'ювантну ХТ 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 ХТ 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 ХТ показана, якщо високий ризик або високий бал. Може бути виконано в зразку біопсії або хірургічному зразку.
<p>Примітки: ХТ - 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.</p>		

Додаток 13
до Стандарту медичної допомоги
«Рак молочної залози»
(підпункт 44 пункту 3 розділу III)

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

HER2-негативний рак і постменопауза або пременопауза з отриманням абляції чи супресії яєчників	
<p><u>Пріоритетні схеми</u></p> <p>Терапія першої лінії Інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6 Інгібітор ароматази + рибоцикліб (категорія 1) Інгібітор ароматази + абемацикліб Інгібітор ароматази + палбоцикліб</p> <p>Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 Фулвестрант+рибоцикліб (категорія1) Фулвестрант + абемацикліб (категорія1) Фулвестрант + палбоцикліб</p> <p>Терапія другої та подальших ліній Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб або рибоцикліб), якщо інгібітор СКD4/6 не застосовувався раніше (категорія1) Еверолімус + ендокринна терапія (екземестан, фулвестрант, тамоксифен)</p>	<p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <p>Терапія першої та подальших ліній Селективний супресор ER Фулвестрант Селективний супресор ER фулвестрант + нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летрозол) (категорія 1) Нестероїдний інгібітор ароматази Анастрозол Летрозол Селективний модулятор ER Тамоксифен Стероїдний інактиватор ароматази Екземестан</p> <p><u>Корисні за певних обставин</u></p> <p>Терапія подальших ліній Мегестролу ацетат Естрадіол Абемацикліб</p>

HER2-позитивний рак і постменопауза або пременопауза з отриманням абляції чи супресії яєчників
<p>Інгібітор ароматази ± трастузумаб Інгібітор ароматази ± лапатиніб Інгібітор ароматази ± лапатиніб + трастузумаб Фулвестрант ± трастузумаб Тамоксифен ± трастузумаб</p>

**СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ
НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО
ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1)**

HER2-негативний		
<p>Пріоритетні схеми Антрацикліни</p> <ul style="list-style-type: none"> • Доксорубіцин • Таксани • Паклітаксел <p>Антиметаболіти</p> <ul style="list-style-type: none"> • Капецитабін • Гемцитабін <p>Алкалоїди барвінку</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вінорельбін <p>Для мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Олапариб • Талазопаріб <p>Хіміотерапія препаратами платини (для ТНPMЗ та мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Карбоплатин • Цисплатин <p>Для <i>PD-L1</i>-позитивного ТНPMЗ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пембролізумаб 	<p>Інші рекомендовані схеми Циклофосфамід Доцетаксел Епірубіцин</p>	<p>Корисні за певних обставин АС (доксорубіцин / циклофосфамід) ЕС (епірубіцин / циклофосфамід) СМF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил) Доцетаксел / капецитабін GT (гемцитабін / паклітаксел) Гемцитабін / карбоплатин Карбоплатин + паклітаксел</p>