ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

рака молочной железы 2021

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C50**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: 2020

Разработчик:

Российское общество онкомаммологов

ВЕРСИЯ 2.0

Оглавление 2

Список таблиц 4

Список сокращений 7

Термины и определения 8

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 9

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).... 9

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... 9

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)9

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... 16

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 16

1.7 Жалобы и анамнез 16

1.8 Физикальное обследование 17

1.9 Лабораторные диагностические исследования 17

1.10 Патологоанатомические исследования 18

1.11 Инструментальные диагностические исследования 22

1.12 Иные диагностические исследования 24

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 25

1.13 Тактика ведения больных РМЖ в зависимости от стадии процесса 25

1.13.1 Стадия 0. TisN0M0 25

1.13.2 Стадии I (T1N0M0), IIa (T2N0M0) 26

1.13.3 Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0) и T3N1M0 29

1.13.4 Стадии IIIA (T0-3N2M0), IIIB (T4N0-2M0), IIIC (T0-4N3M0) 30

1.13.5 Стадия IV. T0-4N0-3M1 32

1.14 Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла)..... 32

1.15 Лучевая терапия 37
1.16 Системная адъювантная и неоадъювантная терапия 45
1.16.1 Неоадъювантная лекарственная терапия РМЖ 56
1.16.2 Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ 57
1.16.3 Неоадъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 58
1.16.4 Режимы неоадъювантной ХТ с **трастузумабом HER2-позитивного РМЖ 58
1.16.5 Неоадъювантная гормонотерапия ЭР+ РМЖ 59
1.16.6 Схемы неоадъювантной химиотерапии РМЖ 60
1.16.7 Адъювантная ХТ 61
1.16.8 Адъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 63
1.16.9 Рекомендуемые режимы адъювантной Х с **трастузумабом: 64
1.16.10 Рекомендуемые режимы адъювантной Х с **трастузумаб+пертузумаб: 65
1.16.11 Адъювантная гормонотерапия РМЖ 65
1.16.12 Адъювантная гормонотерапия пациенток, получавших химиотерапию, и сохранивших менструальную функцию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте 67
1.16.13 Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе 67
Бисфосфонаты (Золедроновая кислота 4мг 1 р аз в 6 месяцев + препараты кальция и витамин D) 68
1.17 Лечение метастатического РМЖ 69
1.17.1 Хирургическое лечение метастатического РМЖ 69
1.17.2 Лекарственное лечение метастатического РМЖ 69
1.17.3 Гормонотерапия мРМЖ 79
1.17.4 ГТ и комбинированная терапия при метастатическом РМЖ 81
1.17.5 Химиотерапия метастатического рака молочной железы 85
1.17.6 Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ 88
1.17.7 Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) 92
Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 96
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 96
Организация оказания медицинской помощи 97
Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 98
1.18 Особенности ведения больных РМЖ при беременности 98

1.19 Алгоритм лечения больных РМЖАБ в зависимости от стадии и сроков гестации 101

Критерии оценки качества медицинской помощи 105

Список литературы 108

Состав рабочей группы по ра зработке и пересмотру клинических рекомендаций. 128

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 132

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 135

Приложение Б1. Алгоритм первичной диагностики РМЖ 136

Приложение Б2. Алгоритмы действий врача 137

Приложение В. Информация для пациентов 162

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 163

Список таблиц

Таблица 1. Значимость известных факторов риска рака молочной железы 9

Таблица 2. Классификация ВОЗ, 2020 10

Таблица 3. Лечебно–ориентированная классификация подгрупп РМЖ 12

Таблица 4. Стадирование рака молочной железы 16

Таблица 5. Противоречия между экспрессией ER и гистологическим вариантом РМЖ 21

Таблица 6. Показания к биопсии сигнальных лимфоузлов 29

Таблица 7. Тип онкопластической резекции при раке молочной железы в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы 33

Таблица 8. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 45

Таблица 9. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: частично IIA (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 47

Таблица 10. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 48

Таблица 11. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 49

Таблица 12. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 49

Таблица 13. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 50

Таблица 14. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 51

Таблица 15. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 52

Таблица 16. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0) 52

Таблица 17. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA (pT1-2N0M0) 53

Таблица 18. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I (pT1N0M0) 53

Таблица 19. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIa (pT2N0M0) 54

Таблица 20. Системная адъювантная терапия РМЖ IIb, частично IIIa (pT1-2N1, pT3N0M0, pT2N2M0) 54

Таблица 21. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0) 55

Таблица 22. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0) 55

Таблица 23. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 55

Таблица 24. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 56

Таблица 25. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 56

Таблица 26. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Пременопауза*(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 69

Таблица 27. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 70

Таблица 28. Системная терапия метастатического РМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 71

Таблица 29. Системная терапия метастатического РМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 71

Таблица 30. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 71

Таблица 31. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 72

Таблица 32. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 73

Таблица 33. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 74

Таблица 34. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 74

Таблица 35. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Постменопауза*(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 75

Таблица 36. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 76

Таблица 37. Системная терапия метастатического РМЖ ER /PR(-); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 76

Таблица 38. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 77

Таблица 39. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 78

Таблица 40. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ) 78

Таблица 41. Режимы анти-HER2 терапии на основе **трастузумаба 88

Таблица 42. Эффективность продолжения терапии **трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: общая выживаемость (ОВ) [Семиглазова Т. Ю., Семиглазов В. В., Филатова Л. В и др., 2011] 90

Таблица 43. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение (адаптированные рекомендации ESMO, 2013) 102

Таблица 44. Критерии оценки качества медицинской помощи 105

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БСЛУ	биопсия сторожевого лимфатического узла
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ВБП	выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГРГ	гонадотропин-рилизиг-гормон
ИГХ	иммуногистохимическое (исследование)
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МЕ	международные единицы
МКА	моноклональные антитела
МРТ	магниторезонансная томография
МХТ	монохимиотерапия
ПЖ	продолжительность жизни
п/к	подкожно
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	рак молочной железы
РМЭ	радикальная мастэктомия
РОД	разовая очаговая доза
РП	рецепторы прогестерона
РЭ	рецепторы эстрогенов
СЛУ	сторожевой лимфатический узел (узлы)
СОД	суммарная очаговая доза
ТИАБ	тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХТ	химиотерапия
ЧОМЖ	частичное облучение молочной железы
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиография
ASCO	Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology)
BRCA	гены рака молочной железы (breast cancer gene)
CHEK2	киназа сверочных точек-2 (checkpoint kinase 2)
CR	полный ответ (complete response)
DCIS	протоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*)
ER	рецепторы эстрогенов (estrogen receptor)
HER2	2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
ISH	гибридизация *in situ* (*in situ* hybridization)
Ki67	антиген, определяющийся в делящихся клетках
LCIS	дольковая карцинома *in situ* (lobular carcinoma *in situ*)
pCR	патоморфологический полный ответ (complete responce)
PR	рецептор прогестерона (progesteron receptor)
SERM	селективный модулятор рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor modulator)
TNC	трижды негативный рак (triple negative carcinoma)
OPS-BCS	oncoplastic surgery – breast conserving surgery

Термины и определения

Раздел не содержит терминов, представленных только в данных Клинических рекомендациях, и не встречающихся в общедоступных источниках.

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак молочной железы (РМЖ) — злокачественное новообразование, развивающееся из эпителия молочной железы.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Семейный анамнез РМЖ давно признан фактором риска для данного заболевания, но только от 5% до 10% женщин, у которых развивается рак молочной железы, имеют истинную наследственную предрасположенность. Кроме того, до 50% больных РМЖ не имеют значимых факторов риска. Ниже (**Таблица 1**) приведены наиболее значимые факторы риска рака молочной железы [1].

Таблица 1. Значимость известных факторов риска рака молочной железы

Относительный риск повышен незначительно: 1<риск <2	Относительный риск повышен: 2-4	Относительный риск значительно повышен: >4
Раннее менархе	Родственник первой линии с РМЖ	Мутации генов предрасположенности**
Применение гормональных контрацептивов*	Возраст первых родов >35 лет	Дольковая карцинома *in situ*
Отсутствие родов	Пролиферативные заболевания молочной железы без атипии	Атипичная гиперплазия
Поздняя менопауза	Высокая рентгенологическая плотность молочных желез	Радиационное воздействие на молочные железы в возрасте до 30 лет
Постменопаузальное ожирение		
Употребление алкоголя		

Примечание: * - повышение вероятности тройного негативного РМЖ;

** - количественную оценку риска осуществляет врач-генетик.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году зарегистрировано 70682 новых случаев, что составляет 20,9% от всей

опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,97% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2018 году этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается на протяжении десяти лет с 9,7% в 2008 году до 5,8% в 2018. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 60,9%. Только хирургическое лечение составило 34,5%, комбинированное и комплексное 65,5%. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2%. РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин [2, 3].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественное новообразование молочной железы (C50):

C50.0 – соска и ареолы

C50.1 – центральной части молочной железы

C50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы

C50.3 – нижневнутреннего квадранта молочной железы

C50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы

C50.5 – нижненаружного квадранта молочной железы

C50.6 – подмышечной задней части молочной железы

C50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C50.9 – молочной железы неуточненной части

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ниже (**Таблица 2**) представлена международная гистологическая классификация рака молочной железы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2020 года.

Таблица 2. Классификация ВОЗ, 2020

Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Папиллярные опухоли	
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная

8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией
Неинвазивные дольковые опухоли	
8520/2	• Дольковая карцинома in situ, без специального типа (неспецифицированная • Классическая дольковая карцинома in situ • Цветущая дольковая карцинома in situ
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант
Протоковая карцинома *in situ*	
8500/2	Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, без специального типа (*неспецифицированная*) • Низкой ядерной градации • Промежуточной градации • Высокой ядерной градации
Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома без специального типа (*неспецифицированная*)
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома без специального типа (неспецифицированная)
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная арцинома
8480/3	Муцинозная карцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома без специального типа (неспецифицированная)
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома
8401/3	Апокриновая карцинома
8575/3	Метапластическая карцинома без специального типа (неспецифицированная)
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная карцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, без специального типа (неспецифицированная)
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома, без специального типа (неспецифицированная)
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная

Ниже (**Таблица 3**) представлена лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ.

Таблица 3. Лечебно–ориентированная классификация подгрупп РМЖ

Клиническая группа	Примечания
Трижды-негативный	Негативный ER*, PR** и HER2***
Гормон-рецептор-негативный HER2 – позитивный	ASCO/CAP**** рекомендации
Гормон-рецептор-позитивный и HER2 – позитивный (ER +/ HER2+)	ASCO/CAP рекомендации
Гормон-рецептор-позитивный и HER2 – негативный (ER +/ HER2-)	ER и/или PR – позитивные ≥ 1% [1]
1) Высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация, ограниченное распространение опухоли (tumour burden) («люминальный А») Благоприятный прогноз. Низкий риск рецидива заболевания.	«Прогностически благоприятные» мульти-параметрические молекулярные маркеры. Высокая экспрессия ER/PR и низкий Ki-67[2], малое число или отсутствие метастатических лимфоузлов (N0-3), маленький размер опухоли T (T1, T2)
2) Промежуточный прогноз	Промежуточное значение только по 21-генной шкале риска (RS) среди нескольких мульти-параметрических молекулярных маркеров. Неопределенная степень риска и чувствительность к эндокринотерапии и цитотоксическому лечению.
3) Низкая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, высокая пролиферация, значительное распространение опухоли (tumour burden) («люминальный В»). Высокий риск рецидива заболевания.	«Неблагоприятные» мульти-параметрические молекулярные маркеры. Низкая экспрессия ER/PR и высокий Ki-67[2], большее число метастатических лимфоузлов, 3-я степень гистологической злокачественности, выраженная лимфоваскулярная инвазия, большой размер опухоли T (T3).

*ER рецепторы эстрогенов (estrogen receptor)

**PR рецептор прогестерона (progesteron receptor)

***HER2 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)

**** ASCO Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology)

[1] Значения ER между 1% и 9% считаются сомнительными.

[2] Уровень Ki-67(антиген, определяющийся в делящихся клетках) необходимо интерпретировать с учётом местных лабораторных показателей: например, если в лаборатории среднее значение Ki-67 при гормон-рецептор-положительном РМЖ равняется 20%, значение в 30% или выше может считаться высоким, а 10% или менее – низким.

Классификация по системе TNM (8 издание, 2017 год)

T – первичная опухоль

Tx – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – нет признаков первичной опухоли

Tis – карцинома *in situ*

Tis (DCIS) – протоковая карцинома *in situ*

Tis (LCIS) – дольковая карцинома *in situ*

Tis (болезнь Педжета соска) – болезнь Педжета соска, не сочетающаяся с инвазивной карциномой и/или карциномой *in situ* (DCIS и/или LCIS), подлежащей ткани молочной железы

T1 – опухоль максимальным размером не более 2 см

T1mi – микроинвазивная опухоль максимальным размером не более 0,1 см

T1a – опухоль максимальным размером более 0,1 см, но не более 0,5 см

T1b – опухоль максимальным размером более 0,5 см, но не более 1 см

T1c – опухоль максимальным размером более 1 см, но не более 2 см

T2 – опухоль максимальным размером более 2 см, но не более 5 см

T3 – опухоль максимальным размером более 5 см

T4 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку и/или кожу (изъязвление либо кожные узелки)

T4a – распространение на грудную стенку, исключая инвазию только в грудные мышцы

T4b – изъязвление кожи *или* опухолевые сателлиты в коже на стороне поражения или отек кожи, включая признак «апельсиновая корочка»

T4c – распространение на грудную стенку, исключая инвазию только в грудные мышцы, в сочетании с изъязвлением кожи либо с опухолевыми сателлитами в коже на стороне поражения, либо с отеком кожи, включая признак «апельсиновая корочка»

T4d – воспалительная карцинома

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, они удалены ранее)

N0 – нет метастаза в регионарном лимфатическом узле

N1 – есть метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле (узлах) уровня I или уровня II на стороне поражения

N2

N2a – метастаз в подмышечном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения,

спаянном с другими лимфатическими узлами либо структурами

N2b – метастаз только в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастаза в подмышечном лимфатическом узле

N3

N3a – метастаз в подключичном лимфатическом узле (узлах) (подмышечном, уровень III) на стороне поражения с вовлечением либо без вовлечения подмышечных лимфатических узлов уровня I или уровня II

N3b – метастаз в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения с клиническими признаками метастаза в подмышечном лимфатическом узле уровня I или уровня II

N3c – метастаз в надключичном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения с вовлечением либо без вовлечения подмышечного либо внутреннего грудного лимфатического узла

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленный метастаз

Патологоанатомическая классификация (pTNM)

pT – первичная опухоль

Патологоанатомическую классификацию применяют только для оценки первичной опухоли без макроскопических признаков опухолевого роста в хирургических краях резекции. Опухоль может быть классифицирована как категория pT, если обнаружены только микроскопические признаки опухолевого роста в хирургических краях резекции.

Категории pT соответствуют клиническим категориям T.

Примечание

При определении значения категории pT оценивают размер только инвазивного компонента опухоли. Если обнаружены карцинома *in situ* большого размера (например, 4 см) и небольшой инвазивный компонент (например, 0,5 см), опухоль обозначают как подкатегорию pT1a.

pN – регионарные лимфатические узлы

Для патологоанатомической классификации необходимо исследовать как минимум нижние подмышечные лимфатические узлы (уровень I). При резекции нижних подмышечных лимфатических узлов обычно удаляют 6 или более лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены и исследовано меньшее количество лимфатических узлов, категорию классифицируют как pN0.

pNx – регионарные лимфатические узлы не могут не могут быть оценены (например, удалены ранее либо не удалены для патологоанатомического исследования)

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

pN1 – есть микрометастазы *или* метастазы в 1-3 клинически не определяемых подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения и/или внутренних грудных лимфатических узлах, выявленные при биопсии сторожевого лимфатического узла

pN1mi – микрометастазы (более 0,2 мм и/или более 200 опухолевых клеток, но не более 2 мм) на стороне поражения

pN1a – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения (как минимум 1 метастаз максимальным размером более 2 мм)

pN1b – клинически не определяемые внутренние грудные лимфатические узлы на стороне поражения с метастазами, выявленными после биопсии сторожевого лимфатического узла

pN1c – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и внутренних грудных лимфатических узлах на стороне поражения

pN2 – есть метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения *или*

метастазы в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле

pN2a – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения (как минимум 1 метастаз максимальным размером более 2 мм)

pN2b – метастаз в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле

pN3a – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения (как минимум 1 метастаз максимальным размером более 2 мм) *или* метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения (уровень III)

pN3b – метастаз в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения и наличие метастаза в подмышечном лимфатическом узле (узлах) или метастазы более чем в 3 подмышечных лимфатических узлах и клинически не определяемых внутренних грудных лимфатическом узлах на стороне поражения с метастазами, выявленными при микроскопическом и макроскопическом исследованиях после биопсии сторожевого лимфатического узла

pN3c – метастаз в надключичном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения

Классификация ypN после лечения

Категорию ypN после лечения оценивают так же, как и клиническую категорию N до лечения. Суффикс (sn) добавляют, если после лечения был исследован только сторожевой лимфатический узел. Отсутствие этого суффикса означает, что лимфатические узлы были оценены после подмышечной лимфодиссекции.

Если сторожевой лимфатический узел после лечения не был исследован и не была выполнена подмышечная лимфодиссекция, используют рубрикатор X (ypNX).

Категории N соответствуют категориям pN.

pM – отдаленные метастазы

pM1 – отдаленный метастаз выявлен при гистологическом исследовании

Категории pM0 и pMx не используют

Степень дифференцировки опухоли

Для оценки степени дифференцировки инвазивной карциномы рекомендуется использовать Ноттингемскую шкалу (Nottingham Histologic Score).

Стадии рака молочной железы представлены ниже (

Таблица 4).

Таблица 4. Стадирование рака молочной железы

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0 T1 T2 T3	N2 N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0 M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Любая T	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина рака молочной железы включает в себя как симптомы, обусловленные локо-регионарными изменениями (изменение размеров и формы молочной железы, изменения кожи и сосково-ареолярного комплекса), так и симптомы, обусловленные генерализацией процесса и наличием паранеопластических синдромов.

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

1.7 Жалобы и анамнез

Рекомендуется оценивать все жалобы и симптомы, обусловленные как основным процессом, так и сопутствующей патологией, с целью адекватной оценки состояния пациента.

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств – 2) [4].

Рекомендуется тщательный сбор анамнеза с целью установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [4].

1.8 Физикальное обследование

Рекомендуется проведение полного физикального осмотра, включающего оценку как молочных желез и зон регионарного метастазирования, так и оценку состояния пациента по органам и системам.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3) [4].

Комментарии: *необходимо оценивать симметрию молочных желез, состояние сосково-ареолярного комплекса, состояние кожи желез. Пальпацию молочных желез и регионарных лимфоузлов необходимо проводить в положении пациента стоя и положении лежа. Требуется оценивать наличие узловых и инфильтративных образований молочных желез с указанием пальпаторных размеров, консистенции, смещаемости; определять наличие, размер и консистенцию лимфоузлов.*

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3) [4].

1.9 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью выполнять общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, электролитов, кальция, глюкозы.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3) [4].

Рекомендуется с диагностической целью выполнять исследование уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола для оценки функции яичников (см. раздел критерии менопаузы).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [5].

Рекомендуется с диагностической целью по показаниям использование метода цитологической диагностики – исследование отделяемого и пунктатов образований молочной железы и лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [6].

Рекомендуется проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) в скрининговых программах в рамках тройного теста. Клиническое обследование (пальпация) имеет диагностическую точность примерно 70–90%, маммография – 85–90%, ТИАБ – 90–99% (1). Однако совокупная диагностическая точность всех 3 тестов, составляющих так называемый тройной тест, достигает 100%. Если все 3 параметра из

этой триады являются злокачественными (MMM – malignant), вероятность ошибки составляет <1%. С другой стороны, если все 3 параметра являются доброкачественными (BBB – benign), существует 98 % вероятность того, что опухоль является доброкачественной и необходимо только клиническое наблюдение. Любые другие комбинации должны быть тщательно исследованы в клиническом контексте, и, вероятнее всего, потребуется core-биопсия. При использовании тройного теста значительно уменьшается количество биопсий, а также значительно экономятся денежные средства, в то время как злокачественные опухоли выявляются достаточно точно. Таким образом, тройной тест является рентабельным тестом при оценке пальпируемых опухолей молочной железы.

Значение категорий цитологического исследования ТИАБ:

C1 – неадекватный мазок

C2 – доброкачественное заболевание

C3 – атипия, вероятно, доброкачественная

C4 – подозрение на злокачественность

C5 – рак

Категорически запрещается использовать результаты категории C3 или C4 для обоснования хирургической или терапевтической деятельности. Категории C3, C4 и C5 являются прямым показанием для выполнения cor-биопсии [7-13].

1.10 Патологоанатомические исследования

Рекомендуется выполнять гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования биопсийного и/или операционного материала для определения клинических прогностических групп и отбора на терапию.

Рекомендовано провести повторное тестирование на материале резекции в случаях наличия остаточной опухоли после неоадьювантной терапии, с дискордантными результатами между гистологическими заключениями по биопсийному и операционному материалам (изменение степени злокачественности, комбинированный гистологический вариант опухоли). При выявлении метастатических лимфатических узлов провести сравнительное исследование первичной опухоли и метастатической.

Необходимо сравнить экспрессию маркеров в первичной опухоли/опухоли до лечения и резидуальной и/или метастатической опухоли, дать оценку о сохранности или смене экспрессии маркеров.

Внутрипротоковый рак (карциному *in situ*) необходимо тестировать только на ER.

При определении уровня экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+) следует руководствоваться обновленными рекомендациями ASCO/CAP, 2018. HER2–статус, оцененный как 0 и 1+, следует считать негативным, 3+ - позитивным [14-23].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).

Гистологическое исследование. При гистологическом исследовании как биопсийного, так и операционного материала в заключении должны быть указаны: гистологический вариант и степень злокачественности опухоли.

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:

1. Гистологический вариант опухоли с кодом по МКБ-О
2. Степень злокачественности опухоли (G)
3. При исследовании биопсийного материала отдельно указывать на конкордантность клинического и морфологического диагноза с возможным объяснением причин дискордантного результата
4. Наибольший размер опухоли в мм, с уточнением после микроскопического исследования
5. Расстояние до ближайшего края резекции
6. Состояние краев резекции
7. Состояние кожи, при вовлечении в опухолевый процесс указать наличие или отсутствие изъязвления, лимфоваскулярной инвазии
8. Наличие лимфоваскулярной инвазии
9. Количество исследованных лимфатических узлов, количество пораженных лимфатических узлов, наличие или отсутствие экстракапсулярного распространения
10. Патологоанатомическую стадию рака в категориях pT, pN, pM
11. При проведении неоадъювантного лечения – по возможности указывать фенотип опухоли до лечения (в материале биопсии) на предмет исследования смены фенотипа после проведения неоадьювантного лечения, степень регресса опухоли по шкале RCB; стадию опухоли в категориях ypT, ypN, повторное исследование материала остаточной опухоли для сравнительного анализа смены фенотипа количество исследованных лимфатических узлов, отмечая отдельно наличие признаков регресса как в лимфоузлах с метастазами, так и без, и количество метастатических лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [24].

Иммуногистохимическое исследование.

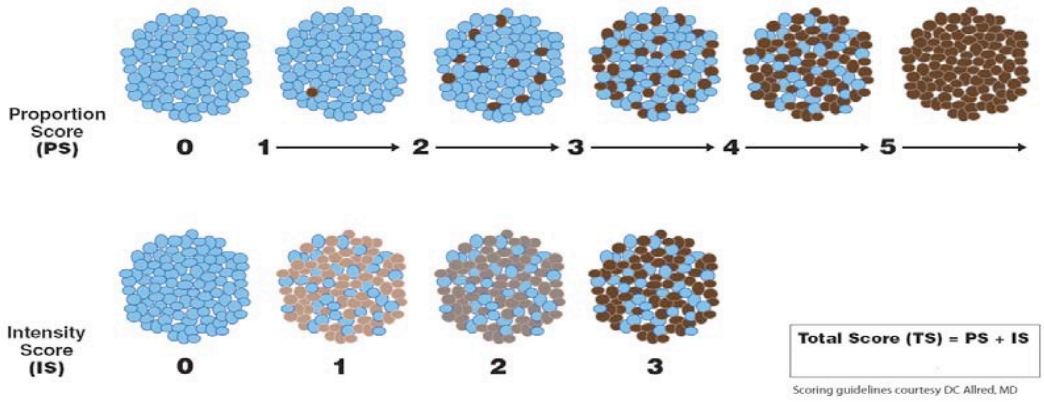
1. В каждом вновь диагностированном случае инвазивного рака молочной железы (биопсийный или операционный материал, первичная опухоль или метастаз) для отбора пациенток для эндокринной или таргетной терапии необходимо определять статус гормональных рецепторов (ER, PgR) и HER2, используя рекомендованный протокол ИГХ исследования. Внутрипротоковый рак (карциному *in situ*) необходимо тестировать только на ER.
2. Рекомендовано провести повторное тестирование на материале резекции в случаях наличия остаточной опухоли после неоадьювантной терапии, с дискордантными результатами между гистологическими заключениями по биопсийному и

операционному материалам (изменение степени злокачественности, комбинированный гистологический вариант опухоли). При выявлении метастатических лимфатических узлов провести сравнительное исследование первичной опухоли и метастатической.

3. Необходимо сравнить экспрессию маркеров в первичной опухоли/опухоли до лечения и резидуальной и/или метастатической опухоли, дать оценку о сохранности или смене экспрессии маркеров.
4. Уровень экспрессии ER и PgR следует оценивать по 8-и балльной шкале Allred (Таблица 5).

Таблица 5. Шкала Allred

Баллы	Доля окрашенных ядер опухолевых клеток, %	Интенсивность окраски ядер опухолевых клеток	Баллы
0	0	Нет окрашивания	0
1	<1	Слабое окрашивание	1
2	1 - 10	Умеренное окрашивание	2
3	11 - 33	Выраженное окрашивание	3
4	34 - 66		
5	≥67		



Расчетный интегративный показатель экспрессии ER позволяет определить исследуемый случай в одну из трех основных групп: в группу с отсутствием экспрессии (полное отсутствие окрашенных ядер, 0 баллов), группу с низким уровнем экспрессии (1-10% окрашенных клеток, первая цифра суммы 1 или 2 балла, вторая не имеет значения), группу с экспрессией (>10% окрашенных клеток, 5 - 8 баллов, первая цифра суммы не менее 3 баллов). Кроме суммы баллов необходимо указать процент опухолевых клеток, экспрессирующих РЭ/РП.

- Экспрессия ER в 1-100% опухолевых клеток считается позитивным результатом. Пациенткам с такими результатами рекомендована эндокринная терапия (как при инвазивном раке, так и при карциноме *in situ*).
- Ограниченные клинические данные об эффективности эндокринной терапии в подгруппе с низким уровнем экспрессии ER (1-10%),

позволяют считаеть сомнительным что пациентки этой подгруппы могут получить эффект от эндокринной терапии.

- Карциномы с экспрессией ER<1% считаются негативными и им не показана эндокринная терапия.

5. Для максимальной точности и воспроизводимости исследований, лаборатории, осуществляющие тестирование должны иметь стандартные операционные процедуры (СОП). В случаях со слабой интенсивностью экспрессии ER или количеством окрашенных клеток менее 10%, необходимо оценивать и отражать в заключении состояние внутреннего позитивного контроля.
6. Определение PgR в инвазивных карциномах необходимо для прогностической клинической классификации, и в качестве контроля адекватности экспрессии ER. Пациентки с ER-негативным, но PgR-позитивным статусом могут рассматриваться как кандидаты для эндокринной терапии. Для оценки PgR используют те же принципы, что и для оценки ER, но выделяют только 2 группы: 1-100% - позитивный статус, 0-1% - негативный.
7. При наличии противоречий между выявленным статусом гормональных рецепторов и морфологической картиной (вариант карциномы, степень злокачественности и т.д.) необходимо дать пояснения. Клиницисты должны сообщать патологу при несогласованном/ противоречивом гистологическом и ИГХ заключениях.
8. Варианты несоответствий отражены в таблице 6.

Таблица 6. Противоречия между экспрессией ER и гистологическим вариантом РМЖ

Маловероятный ER-отрицательный результат при:	Маловероятный ER-положительный результат при:
Инвазивной протоковой карциноме (неспецифического типа) низкой степени злокачественности	Любом типе метапластической карциномы
Дольковой карциноме классического типа	Аденокистозной карциноме и других опухолях молочной железы типа опухолей слюнных желез
Инкапсулированной папиллярной или солидно-папиллярной карциноме	Карциномах с апокриновой дифференцировкой

9. При определении уровня экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+) следует руководствоваться обновленными рекомендациями ASCO/CAP, 2018. HER2–статус, оцененный как 0 и 1+, следует считать негативным, 3+ - позитивным.
10. При обнаружении положительного статуса HER2 в карциноме низкой степени злокачественности любого гистологического типа (чистых тубулярных, классических дольковых, муцинозных и криброзных карциномах) необходимо пересмотреть гистологические препараты на предмет адекватности определения варианта карциномы, с учетом уровня экспрессии ER, PR и Ki-67, оценить внутренний контроль (уровень окрашивания в нормальных ацинарных и протоковых структурах всех маркеров, особенно HER2) и при необходимости провести повторное тестирование.
11. При неопределенном уровне HER2 (2+), установленным при иммуногистохимическом исследовании, проводится определение амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с двойной меткой (ISH HER2). При

выполнении методики используется два зонда: зонд HER2 связывается с локусом гена HER2 на 17 хромосоме, а зонд CEP17 - с центромерным участком 17 хромосомы. Результат оценивается как соотношение числа копий гена HER2 к числу копий 17 хромосомы, при этом, подсчет среднего числа сигналов гена HER2 и центромерных участков имеет более важное значение, чем простое отношение числа копий гена к числу центромерных участков. При этом рекомендуется выделять следующие пять групп:

группа 1: HER2/CEP17>2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке >4,0 - статус **амплифицирован**

группа 2: HER2/CEP17>2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке <4,0. Для определения статуса необходимо сопоставление с результатом ИГХ исследования: при оценке HER2 +2 – результат негативный, при +3 – позитивный.

группа 3: HER2/CEP17<2,0; HER2 среднее число сигналов HER2 в клетке >6,0 статус **амплифицирован**

группа 4: HER2/CEP17<2,0; HER2 среднее число сигналов HER2 в клетке >4,0 но <6,0. Для определения статуса необходимо сопоставление с результатом ИГХ исследования: при оценке HER2 +2 – результат негативный, при +3 – позитивный.

группа 5: HER2/CEP17<2,0; HER2 среднее число сигналов HER2 в клетке <4,0 статус **не амплифицирован**

Экспрессия Ki-67 имеет низкую воспроизводимость, поэтому индекс Ki-67 не должен служить критерием, на основании которого определяется прогностическая группа. Но он может быть полезен при оценке адекватности фиксации материала, в комплексной оценке рака молочной железы (адекватности определения степени злокачественности опухоли, экспрессии ER, в меньшей степени HER2) и может служить в комплексе с остальными маркерами ориентировочным показателем прогностической группы.

Молекулярный подтип опухоли возможно определить только по результатам молекулярно-генетического тестирования. Суррогатное иммуногистохимическое исследование не дает право патологоанатому в заключении оценивать молекулярный подтип.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [25-28].

Примечание: Молекулярно-биологические исследования должны проводиться только в сертифицированных лабораториях с подтвержденной квалификацией.

1.11 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью выполнять билатеральную маммографию в двух проекциях + УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [29].

Рекомендуется двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (ДКСМ) как метод дополнительной диагностики рака молочной железы при плотном железистом фоне.

ДКСМ повышает чувствительность рентгенологического метода при плотном фоне с 50% до 85-95% по данным разных авторов, практически не уступая по чувствительности МР-маммографии с ДКУ, однако превосходя ее по специфичности.

Показания к ДКСМ:

- плотный рентегнологический фон;

- оценка мультицентичности и мультифокальности;

- дифференциальная диагностика микрокальцинатов молочных желез и струкурных перестроек;

- противопоказания к МР-маммографии.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется с диагностической целью выполнять МРТ молочных желез с контрастированием при наличии показаний.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1) [30-31].

Комментарий:

Показания к выполнению МРТ молочных желез:

1. *Возраст до 30 лет*
2. *Наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK, NBS1, tP53*
3. *Высокая рентгенологическая плотность молочных желез*
4. *Наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования*
5. *Признаки или подозрение на мультицентричный РМЖ*
6. *Оккультный РМЖ: метастазы РМЖ в аксиллярные лимфоузлы без выявленного первичного очага*
7. *Первичная отечно-инфильтративная форма РМЖ*
8. *Внутрипротоковый РМЖ*

Рекомендуется с диагностической целью выполнить УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для исключения отдаленного метастазирования.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3) [32].

При неоднозначных или малоинформативных результатах УЗИ органов брюшной полости рекомендуется с диагностической целью выполнять КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 3) [33].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3) [32].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3) [34].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [35].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2) [36].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить ЭКГ для исключения патологии сердечной деятельности.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 4) [37].

1.12 Иные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью проведение генетического тестирования у больных раком молочной железы: с первичной множественностью опухолей у пациентки, в возрасте до 45 лет, при наличии любых злокачественных опухолей у родных 1- и 2-степени родства, при тройном негативном фенотипе опухоли; у мужчин [38].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3)

В случае отрицательного ответа по стандартной панели, но наличии клинических признаков наследственного заболевания рекомендовано проведение секвенирования последовательностей генов BRCA1 и 2.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *заключение о наследственном характере рака молочной железы даёт сертифицированный специалист по клинической генетике. ДНК-диагностика выполняется сертифицированной лабораторией по молекулярно-генетической диагностике.*

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Рекомендуется с целью определения тактики ведения больных РМЖ исходить из принципов мультидисциплинарного подхода. Рекомендуется планирование лечения в рамках консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [26].

С учетом индивидуальных особенностей больных РМЖ рекомендуется участие в консилиуме терапевта, анестезиолога, морфолога, рентгенолога и врачей прочих специальностей.

1.13 Тактика ведения больных РМЖ в зависимости от стадии процесса

Выбор тактики возможен после морфологического подтверждения диагноза, - гистологического или гистологического + иммуногистохимического.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [7].

1.13.1 Стадия 0 (TisN0M0)

1.13.1.1 TisN0M0 (DCIS) Протоковая карцинома in situ

Рекомендуется с целью проведения хирургического лечения: органосохраняющая операция или мастэктомия (смотри раздел «Хирургическое лечение»). При выполнении мастэктомии не требуются дополнительные лучевая терапия или системная терапия. При органосохраняющей операции возможно проведение адъювантной гормонотерапии (смотри раздел «Адъювантная гормонотерапия») и адъювантной лучевой терапии (смотри раздел «Лучевая терапия»). Проведение адъювантной цитотоксической терапии не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [39].

У больных DCIS старше 50 лет, подвергшихся органосохранному лечению с благоприятными характеристиками (низкая или промежуточная степень злокачественности, отсутствие комедо-некроза) с шириной резекции более 5 мм, возможен отказ от проведения лучевой терапии и эндокринотерапии

Уровень достоверности доказательств – А (уровень убедительности рекомендаций – 1)

Комментарий: *если у пациентки, подвергшейся оперативному вмешательству по поводу предполагаемой DCIS, обнаруживают инвазивный РМЖ, то последующее лечение должно соответствовать лечению больных с установленной патологической стадией и биологическим подтипом РМЖ.*

Уровень достоверности доказательств – А (уровень убедительности рекомендаций – 1) [40-42].

1.13.1.2 Болезнь Педжета соска

Объём вмешательства на молочной железе зависит от объёма выявленного поражения. С учётом высокой частоты периферического поражения и мультицентричности рекомендуется в качестве дополнительного диагностического метода МРТ молочных желёз с контрастным усилением.

При наличии клинико-инструментальных данных о поражении только сосково-ареолярного комплекса при наличии большого или среднего размеров молочной железы рекомендуется выполнение онкопластической резекции с биопсией сторожевого лимфатического узла.

Мастэктомия может выполняться как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожесохраняющей мастэктомии (с удалением соска и ареолы). При наличии технической возможности показана биопсия сигнального лимфатического узла, при отсутствии такой возможности не рекомендуется выполнение подмышечной лимфаденэктомии. При выявлении инвазивного рака лечебные мероприятия планируются в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [43].

1.13.2 Стадии I (T1N0M0), IIa (T2N0M0)

Первично операбельный РМЖ. Тактические вопросы, которые нужно решить: возможность выполнения органосохраняющей операции, возможность сохранения основной группы подмышечных и подключичных лимфатических узлов с использованием технологии биопсии сигнального лимфатического узла (смотри раздел «Хирургическое лечение»). При относительно крупной первичной опухоли и невозможности выполнения органосохраняющей операции с приемлемым эстетическим результатом рекомендовано проведение неоадъювантной системной терапии (смотри раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Перенос химиотерапии на предоперационный период рекомендован также в случаях планирования первичной реконструкции, поскольку

позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений. В абсолютном большинстве случаев показано проведение системной адъювантной терапии (смотри раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»); при выполнении органосохраняющих операций и/или поражении лимфатических узлов показана лучевая терапия (смотри раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) [43].

Для уточнения необходимости назначения адьювантной химиотерапии при ранних стадиях РМЖ возможно использование молекулярно-генетических методов, в частности прогностических индексов, основанных на анализе профиля экспрессии генов в ткани опухоли, зарегистрированных в РФ.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) [44-45].

При обнаружении элементов опухоли по линии резекции рекомендуется повторная резекция для достижения негативных краёв резекции.

Гистологическая оценка состояния краёв резекции является ключевой характеристикой онкологической адекватности органосохраняющих операций. С патологоанатомом, проводящим исследование, необходимо согласовать систему маркировки от четырех (Superior Medial Lateral Inferior) до шести краёв резекции (Superior Medial Lateral Inferior Deep-Posterior Anterior-Skin) [46-49] образца ткани с тем, чтобы при обнаружении элементов опухоли в крае понимать, в какой части раны необходима ререзекция.

Под наличием опухоли по краю резекции, требующем повторного вмешательства, понимается собственно край инвазивной опухоли или её внутрипротоковый компонент, но не комплексы раковых клеток и не классический вариант дольковорак *in situ*.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [42].

Рекомендуется выполнение мастэктомии при невозможности достижения адекватного края резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [42].

Рекомендуется выполнение биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ). При невозможности выполнения БСЛУ или обнаружении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [50].

Возможно выполнение одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Возможно выполнение симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе для достижения лучших эстетических результатов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 4) [51].

Рекомендуется с терапевтической целью решение вопроса об адъювантной лучевой терапии с учетом факторов риска (см. раздел лучевая терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Рекомендуется с терапевтической целью решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. разделы системная и гормональная терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий:

Биопсия сигнальных лимфоузлов (БСЛУ): хирургическое удаление сигнального лимфоузла (узлов) с последующим гистопатоморфологическим исследованием. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) относится к числу современных методов диагностики с чувствительностью, достигающей 92–96 %.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [52].

Биопсия сигнального лимфатического узла рекомендуется для больных с клиническим N0. Минимальными методами для предоперационной оценки состояния регионарных лимфатических узлов являются пальпация, УЗИ и тонкоигольная биопсия с цитологическим исследованием подозрительных лимфатических узлов.

Радионуклидный метод поиска сигнального лимфатического узла является в настоящее время наиболее широко распространённым в мире.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 2) [53].

Флуоресцентный метод поиска сигнального лимфатического узла основан на генерации возбуждающего инфракрасного излучения и регистрации ответной флуоресценции индоцианина зелёного, мигрирующего по лимфатическим путям. Применение флуоресцентной лимфографии с индоцианином зелёным позволяет производить биопсию сигнального лимфатического узла с высокой частотой обнаружения лимфатического узла (98%) и низкой частотой ложноотрицательных результатов (3,6%) [54].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 2)

Выполнение биопсии сигнального лимфатического узла с использованием индоцианина зелёного возможно при беременности, поскольку применение препарата при беременности разрешено Министерством Здравоохранения Российской Федерации.

При отсутствии технической возможности выполнения биопсии сигнального лимфатического узла при N0, а также при N1 рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии I-II уровней [53, 55].

При конверсии cN1 в cN0 после проведения неоадъювантной терапии возможно выполнение биопсии сигнальных лимфоузлов с целью возможного уменьшения объема резекции при морфологическом доказательстве отсутствия метастазов в подмышечных лимфоузлах. Однако для этого необходимо соблюдение ряда условий:

- Маркировка метастатических лимфоузлов до начала терапии и применение процедуры таргетной биопсии сигнальных лимфоузлов. При маркировке – изучается маркированный ЛУ + 1-2 СЛУ
- Исследование не менее 2 сигнальных лимфоузлов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3) [56-58].

Показаниями для БСЛУ на сегодняшний день являются рак молочной железы ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Кроме того, БСЛУ может быть предложена пациенткам, имеющим резектабельный рак, но с мультицентричной или протоковой карциномой in situ и не имевшим оперативного вмешательства на молочной железе в анамнезе. Противопоказаниями для данной манипуляции принято считать распространенные формы РМЖ (T3/T4).

Таблица 7. Показания к биопсии сигнальных лимфоузлов

Клинический параметр	**Возможность биопсии**
T_1 или T_2	Возможно
T_3 или T_4	Не рекомендуется
Мультицентричная форма	Возможно
Протоковая карцинома *in situ* (мастэктомия)	Возможно
Подозрительные, пальпируемые ЛУ	Не рекомендуется
Беременность	Не рекомендуется
Оценка парастернальных ЛУ	Возможно
Предшествующие операции на молочной железе и подмышечной области	Возможно

В Российской Федерации для биопсии сигнальных лимфатических узлов одобрена методика с применением радиоактивных коллоидных частиц, введенных в опухоль, вокруг опухоли или в подкожную клетчатку молочной железы, расположенную над опухолью, – так называемая радионавигация, основана на активном накоплении сигнальными лимфатическими узлами коллоидных частиц.

1.13.3 Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0) и T3N1M0

Рекомендовано тактику лечения определять с учетом биологического подтипа. При тройном негативном и HER2/neu-позитивных типах опухоли неоадъювантная

химиотерапия обладает высокой эффективностью – большая вероятность достижения полного морфологического регресса и уменьшения объема операции. При отсутствии такового разработаны схемы адъювантной терапии, позволяющие улучшить отдаленные результаты лечения у этой группы больных. При люминальных типах опухоли лечебная тактика определяется индивидуально и основная задача неоадъювантного лечения – возможное уменьшение объема операции. В ряде случаев возможно выполнение кожесохраняющей мастэктомии с возможной одномоментной реконструкцией и последующей адъювантной системной терапией (смотри раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –3) [45].

Рекомендуется повторная резекция с целью достижения негативных краёв резекции при обнаружении элементов опухоли по линии резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [59].

Рекомендуется выполнение мастэктомии при невозможности достижения адекватного края резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [59].

Возможно выполнение одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Возможно выполнение симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе для достижения лучших эстетических результатов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [51].

Рекомендуется с целью последующего проведения органосберегающего лечения решение вопроса о неоадъювантной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел лучевая терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. разделы системная и гормональная терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

1.13.4 Стадии IIIA (T0-3N2M0), IIIB (T4N0-2M0), IIIC (T0-4N3M0)

Первично иноперабельный РМЖ. Первым этапом лечения рекомендовано проведение предоперационной системной терапии (смотри раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Оценка операбельности после системной терапии основывается на оценке динамики размеров проявлений опухолевого процесса (первичной опухоли, отёка кожи, регионарных метастазов).

План адъювантной системной терапии вырабатывается с учётом исходных и послеоперационных гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли (смотри раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Лучевая терапия показана во всех случаях (смотри раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Рекомендуется проведение неоадъювантной системной терапии с последующей оценкой резектабельности.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [45].

Рекомедуется маркировка первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов до начала неоадъвантной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств **-** 3**)** [56-58].

Рекомендуется выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией или органосохраняющей операции при наличии ответа на системную терапию и резектабельности процесса.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [45].

Рекомендуется проведение предоперационной лучевой терапии при отсутствии ответа и сохраняющейся нерезектабельности процесса (см. раздел лучевая терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [59-62].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лучевой терапии с учетом факторов риска (см. раздел лучевая терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [63].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. разделы системная и гормональная терапия).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [21].

При отсутствии ответа и сохраняющейся нерезектабельности процесса после предоперационной лучевой терапии рекомендуется проведение индивидуализированного лечения.

Распад опухоли. Несёт угрозу кровотечения и инфекционных осложнений, особенно вероятных при проведении химиотерапии. Рекомендуется выполнение паллиативной мастэктомии при любой стадии рака. Целью операции является устранение осложнения опухолевого процесса, а не радикализм. Технически это может быть простая мастэктомия или мастэктомия с большой грудной мышцей +\- удаление доступных метастазов.

1.13.5 Стадия IV (T0-4N0-3M1)

Диссеминированная болезнь. Основное значение имеет системная терапия. Удаление первичной опухоли с «чистыми» краями резекции рекомендуется в случаях при метастатическом поражении костей и наличии ответа на системное лечение [64].

Рекомендуется лучевая терапия в случаях осложнённого метастатического поражения костей, метастатического поражения головного мозга (смотри раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [65-66].

Рекомендовано хирургическое удаление единичных (хирургически доступных) метастазов из головного мозга при условии контроля экстракраниальных метастазов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2) [67].

1.14 Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла)

Рекомендуется проведение хирургического лечения: органосохраняющей операции или мастэктомии. Органосохраняющая операция возможна при условиях: удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистоты краёв резекции с запасом не менее 2 мм и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы. Рекомендуется интраоперационная маркировка ложа опухоли для проведения в последующем лучевой терапии с использованием буста на ложе опухоли.

Органосохраняющее лечение заключается в удалении первичной опухоли с негативными краями, и в идеале – сохранение формы и размера железы для последующего косметического результата.

Показания к органосохраняющему лечению:

- первично операбельный рак с объёмом опухоли (опухолей), позволяющим с помощью органосохраняющей операции получить приемлемый эстетический результат.

- Первично операбельный или местно-распространённый рак после эффективного системного лечения с относительно небольшим объёмом остаточной опухоли (опухолей), позволяющим с помощью органосохраняющей операции получить приемлемый эстетический результат.

Противопоказания к органосохраняющему лечению:

- Вовлеченные края резекции после повторной эксцизии
- Невозможность проведения послеоперационной лучевой терапии
- Отек кожи молочной железы

Для опухолей относительно небольшого размера (до 2 см при молочных железах среднего размера) предпочтительны лампэктомия, секторальная или онкопластическая резекции. Конкретная методика зависит от выбора хирурга. При лампэктомии и секторальной резекции необходимо использование разрезов соответственно эстетически значимым зонам. Кожу над опухолью рекомендуется удалять вместе со всем образцом ткани, если опухоль подрастает к коже или вызывает втяжение кожи, или распространяется из железистой ткани в подкожную клетчатку.

Онкопластическая резекция подразумевает резекцию молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления её формы, при необходимости - с одномоментной симметризирующей операцией на контралатеральной молочной железе. В настоящее время имеется много вариантов онкопластических резекций. Техника и ход операции диктуется онкологической ситуацией, формой молочных желёз, особенностями состояния тканей, основными приёмами хирурга.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3) [68].

Преимущество онкопластических резекций заключается в возможности удаления больших объемов железистой ткани при наличии больших размеров молочных желез и воссоздании формы железы с использованием различных методик редукционной маммопластики, что может быть применимо также у больных с местнораспространенным РМЖ после неоадъювантного лекарственного лечения с эффектами частичной или полной регрессии при желании больной выполнить органосохраняющее лечение. В основе каждой методики онкопластической резекции – предоперационная разметка с нанесением на кожные покровы вертикальной оси, латерального и медиального меридианов, нового расположения сосково-ареолярного комплекса, гландулярной ножки. При всех методах через дополнительный разрез выполняют по показаниям биопсию сторожевого лимфатического узла или лимфодиссекцию по общепринятой методике и вакуумное дренирование раны. Объем лимфаденэктомии определяют в зависимости от наличия или отсутствия метастатически измененных лимфатических узлов.

Ниже (Таблица 8) приведены рекомендуемые типы онкопластических резекций при раке молочной железы в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы.

Таблица 8. Тип онкопластической резекции при раке молочной железы в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы

Квадрант	Размер молочной железы

(локализация опухоли)	Малый	Средний	Большой/птозированные
Центральный	S-методика, Модифицированный Batwing Round-block	Grisotti Benelli Нижняя ножка S-методика Модифицированный Batwing	Grisotti Нижняя ножка Инвертированный Т Модифицированный Batwing
Верхне-наружный	Раунд-блок S-методика Торакодорзальный лоскут	Раунд-блок S-методика Методика E. H-Findlay Нижняя ножка Торакодорзальный лоскут	Нижняя ножка Верхняя ножка S-методика Раунд-блок Методика E. H-Findlay
Граница верхних	Раунд-блок Batwing S-методика	Раунд-блок S-методика Нижняя ножка Batwing	Нижняя ножка Раунд-блок S-методика Grisotti
Верхне-внутренний	Раунд-блок	Раунд-блок Нижняя ножка Методика E. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)	Нижняя ножка Раунд-блок Методика E. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)
Нижне-наружный	Торакоэпигастральный лоскут Торакодорзальный лоскут Модифицированная методика Grisotti Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Торакодорзальный лоскут Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Субгландулярная методика
Граница нижних	Торакоэпигастральный лоскут Верхняя ножка Субгландулярная методика Торакодорзальный лоскут	Верхняя ножка Торакоэпигастральный лоскут Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Субгландулярная методика
Нижне-внутренний	Торакоэпигастральный лоскут Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Верхняя/нижняя ножки Торакоэпигастральный лоскут	Верхняя ножка Верхняя/нижняя ножки Методика E. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки)

Рекомендуемые варианты онкопластических резекций

- Онкопластическая резекция молочной железы в модификации M. LeJour
- Онкопластическая резекция молочной железы по типу инвертированного Т
- Онкопластическая резекция молочной железы в модификации E. Hall-Findlay
- Онкопластическая резекция молочной железы по типу Round-block
- Онкопластическая резекция молочной железы по методике Batwing
- Онкопластическая резекция молочной железы по методике Grisotti
- Онкопластическая резекция молочной железы с использованием торакодорзального лоскута

- Онкопластическая резекция молочной железы по S-методике

Показания к радикальной кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией:

1. Преинвазивная карцинома DCIS
2. Рак молочной железы I ст. cT1N0M0; IIA ст. cT2N0M0, cT1N1M0; IIB ст. cT2N1M0
3. Рак молочной железы IIB ст. cT3N0M0, IIIA ст. cT1N2M0, cT2N2M0, cT3N1M0 после неоадъювантного лечения с частичной или полной регрессией (PR, CR)
4. Расстояние опухоли до проекционного кожного лоскута менее 1 см
5. Наличие птоза молочной железы
6. Близкая локализация опухоли до сосково-ареолярного комплекса, наличие опухолевых клеток в подсосковой области при срочном интраоперационном морфологическом исследовании

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [47].

Противопоказания к радикальной подкожной/кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией

1. Рак молочной железы cT4bN0-3M0-1
2. Рак молочной железы IIB ст. cT3N0M0, IIIA ст. cT2N2M0, cT3N1M0 после неоадъювантного лечения при отсутствии эффекта (NR)
3. Поражение кожных покровов (хронические дерматиты, рубцовые деформации, наличие келоидных рубцов)
4. Тяжелые сопутствующие заболевания
5. Психические расстройства

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - **3**) [68].

Варианты реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы

I. Одноэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией. По данным конференции IPRAS (International Plastic Reconstructive Aestetic Surgery), оптимальным материалом для реконструкции являются аутологичные ткани, хотя технически операция протекает сложнее. Однако 80 % реконструкций молочной железы выполняют с применением эндопротезов, в связи с тем, что методика эндопротезирования проще в техническом плане, менее травматична, имеет более короткий период послеоперационного восстановления больных.

Одноэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с текстурированным или полиуретановым покрытием, установленным препекторально или в комбинации с аутологичным лоскутом, сетчатым имплантатом, биологическим имплантатом – ацеллюлярным дермальным матриксом

II. Двухэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером с последующей заменой на силиконовый эндопротез с текстурированным или полиуретановым покрытием, или аутологичный лоскут.

Замена на силиконовый эндопротез возможна в следующих вариантах:

1. в комбинации с аутологичным лоскутом
2. сетчатым имплантатом
3. биологическим имплантатом – ацеллюлярным дермальным матриксом
4. в самостоятельном варианте при достаточной толщине кожно-подкожного слоя реконструируемой молочной железы

При наличии противопоказаний к подкожной/кожесохранной мастэктомии, отказе пациентки от одномоментной реконструкции молочной железы, наличии показаний к послеоперационной лучевой терапии и отказе от двухэтапной реконструкции предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции молочной железы.

Комментарии: п*редложения основаны на результатах двух объёмных метаанализов. Метаанализ 33 исследований, с включёнными 28162 больными (N.Houssami et al., 2014.) продемонстрировал опасное повышение частоты местного рецидива при наличии опухоли в крае резекции, а также отсутствие статистически значимого снижения вероятности рецидива при увеличении ширины отступа края резекции от края опухоли от 1 мм до 2 мм и до 5 мм. Эта закономерность сохранялась при анализе по всем сравниваемым подгруппам, включая биологические подтипы, возраст и варианты лечения. Из этого анализа исходила рекомендация SSO-ASTRO о том, что оптимальной оперативной тактикой является отсутствие опухоли по краю резекции, а дополнительное расширение границ резекции не показано, поскольку не снижает вероятность рецидива. Метаанализ, проведённый Shah C. et al. (2017), основывался на обновлении той же базы данных, что и первый, включал в 2 раза больше больных (55302), прослеженных не менее 50 месяцев (медиана 7,2 года), подтвердил высокую вероятность местного рецидива при «позитивном» крае резекции,- 10,3%. Кроме того, были получены статистически значимые различия по частоте местного рецидива в зависимости от ширины отступа от края опухоли: 7,2% для больных с отступом от «больше 0» до 2 мм, 3,6% при отступе 2-5 мм, и 3,2% для отступа больше 5 мм (p <0,001 для всех сравнений). Таким образом, для практики нужно признать недопустимым наличие опухоли по краю резекции и крайне желательным отступ от опухоли больше 2 мм.*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [59].

При невозможности выполнения органосохраняющей операции или невозможности проведения дополнительной лучевой терапии, а также по выбору пациентки рекомендуется выполнение мастэктомии.

Рекомендуемые варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ

I. Одноэтапные реконструкции аутологичными тканями и/или силиконовыми имплантатами с текстурированным или полиуретановым покрытием с укрытием нижнего склона дополнительными материалами по показаниям

II. Двухэтапные реконструкции при необходимости иссечения кожных покровов с последующей заменой тканевого экспандера на силиконовый имплантат с текстурированным или полиуретановым покрытием или аутологичный лоскут.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3) [68].

Технические трудности и особые случаи

Мультифокальный или мультицентричный рост опухоли. Органосохраняющая операция возможна при условиях: удаления каждого из фокусов опухоли с достижением чистоты краёв резекции и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

Патологические микрокальцинаты, выходящие за пределы опухолевого узла, или другие признаки распространённого внутрипротокового роста опухоли по данным маммографии и\или МРТ. Органосохраняющая операция возможна при условиях: удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистоты краёв резекции с запасом не менее 2 мм и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

Рак Педжета соска без формирования узла – возможна органосохраняющая операция с удалением сосково-ареолярного комплекса при среднем или большом размерах железы и одномоментной маммопластикой гландулярными лоскутами, например, по Grisotti.

Рак Педжета с формированием узла в молочной железе. Не рекомендуется органосохраняющая операция за исключением исследовательских программ, рекомендована мастэктомия. Мастэктомию можно выполнять как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожесохраняющей мастэктомии с удалением сосково-ареолярного комплекса

Расположение опухоли близко к соску или за соском. Возможна органосохраняющая операция с удалением сосково-ареолярного комплекса и одномоментной маммопластикой гландулярными лоскутами, например, по Grisotti.

Беременность (См. лечение РМЖ при беременности).

1.15 Лучевая терапия

Рекомендуется для снижения частоты локорегионарных рецидивов проводить современную 3D конформную дистанционную ЛТ на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

При отсутствии линейных ускорителей электронов дистанционную ЛТ рекомендуется проводить на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств –2а)

Рекомендуется при проведении лучевой терапии использовать специальные фиксирующие приспособления для повышения точности и воспроизводимости укладок больных. Рекомендуется выполнять объёмное планирование с оконтуриванием легочной, сердечной тканей, контралатеральной молочной железы для минимизации дозовой нагрузки на них. Дозу в заданной мишени рассчитывают согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, 62 и 83, дозы в нормальных тканях рекомендуется ограничивать согласно данным QUANTEC, но без ущерба для покрытия планируемого лечебного объёма [69–74].

Рекомендуется объём, сроки проведения лучевой терапии выбирать на совместном консилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1**)**

4.3.1. Лучевая терапия при первично операбельном РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии) после органосберегающего лечения

Рекомендуется проводить адъювантную лучевую терапию после органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы TisN0M0, T1-3N0-1M0 стадий

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [75-81].

Объемы облучения после органосохраняющего лечения:

- Tis (протоковый рак *in situ* - DCIS): оставшаяся часть молочной железы
- $T_{1-3}N_{0-1}M0$:
  - при N1 (поражении 1-3 л/узлов): оставшаяся часть молочной железы +/- дополнительное облучение ложа удалённой опухоли (уровень достоверности доказательств – 1), рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на надподключичную область, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, на часть подмышечной области (как зону риска возникновения рецидива)
  - при N0: оставшаяся часть молочной железы +/- дополнительное облучение ложа удалённой опухоли (уровень достоверности доказательств – 1), рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на надподключичную область и ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы у больных с центральной/медиальной локализацией опухоли или опухолью размерами > 2 см и наличием факторов риска возникновения рецидива опухоли

Комментарий: ЛТ должна быть начата через 4-12 недель после органосохраняющей операции без проведения адъювантной полихимиотерапии (при полном заживлении операционной раны) или через 3-4 недели после завершения всей запланированной адъювантной химиотерапии в случае её назначения. Проведение лучевой терапии возможно одновременно с эндокринной или таргетной терапией [82-85].

Комментарий: ЛТ после органосохраняющих операций можно не проводить больным РМЖ старше 70 лет, T1N0M0, Grade I-II, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции, РЭ+ статусе опухоли при условии назначения гормонотерапии [86].

Комментарий: *дозы и режимы ЛТ: на оставшуюся часть молочной железы – в режиме классического фракционирования – РОД - 2 Гр, СОД - 46-50 Гр или гипофракционированный режим ЛТ (возможен при условии проведения 3D конформной лучевой терапии) - РОД - 2,67-2,66 Гр до СОД - 40-42,56 Гр за 15-16 фракций [87–90]. На зоны лимфооттока ЛТ проводится в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД – 46-50 Гр. Дополнительное облучение ложа удалённой опухоли проводится с помощью 3D-конформной лучевой терапии, брахитерапии, интраоперационной лучевой терапии. Рекомендуется при проведении дистанционной ЛТ использовать РОД-2-2,5 Гр, СОД 10-16 Гр [91-92].*

Лучевая терапия проводится 5 раз в неделю.

Комментарий: *показания к дополнительному облучению ложа опухоли («boost») у больных РМЖ:*

- *возраст ≤ 50 лет*
- *у больных в возрасте старше 51 года – Grade III, положительный или близкий (менее 1 мм) край резекции (при отказе от повторной операции)*
- *лимфоваскулярная инвазия учитывается как дополнительный фактор риска в сомнительных случаях*
- *чёткими ориентирами для определения ложа удалённой опухоли являются послеоперационная серома, рентгеноконтрастные клипсы (5-6), устанавливаемые хирургами во время операции [91-92]*

Комментарий: м*ожно не проводить дополнительное облучение ложа удалённой опухоли («boost») у больных ранним РМЖ в возрасте ≤ 50 лет с опухолью G1 и/или в случае благоприятного молекулярного подтипа при планируемой адъювантной эндокринной терапии [88].*

Комментарий: *у больных с T1-2N0 в рамках крупных исследовательских протоколов возможно проведение ускоренного частичного облучения молочной железы при соответствии критериям отбора [77–85]:*

- *возраст ≥ 50 лет*
- *гистологическое строение - инвазивный рак НСТ без LCIS и EIC*
- *наличие одного опухолевого очага размером до 2-3 см*
- *pN0*
- *расстояние от краев опухоли до края резекции ≥ 2 мм*
- *Grade 1-2*
- *+ ЭР / + ПР (люминальный А подтип)*

4.3.2. Лучевая терапия при первично операбельном РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии) после радикальной мастэктомии

Рекомендовано проведение адъювантной ЛТ после мастэктомии в качестве компонента комбинированного лечения у больных РМЖ T1-3N0-1M0 при наличии показаний

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1) [82].

Показания для ЛТ после мастэктомии:

- $pT_{1-3}N_1$ (1-3 поражённых лимфатических узла + наличие одного или нескольких факторов риска рецидива опухоли)
- pT_3N_0 (опухоль >5 см)
- $pT_{1-2}N_0$ – при наличии опухолевых клеток на расстоянии менее 1 мм от края резекци или при центральной/медиальной локализации опухоли, при размерах опухоли >2 см, при трижды негативном подтипе опухоли в сочетании с наличием факторов риска развития рецидива опухоли

Комментарий: *факторы риска возникновения рецидива* [86]*:*

- *Возраст до 50 лет*
- *Grade III*
- *Опухолевые клетки в краях резекции*
- *Лимфоваскулярная инвазия - учитывается как дополнительный фактор риска в сомнительных случаях*

Комментарий: *ЛТ должна быть начата через 4-6 недель после операции (при полном заживлении операционной раны) или через 3-4 недели после завершения всей запланированной адъювантной химиотерапии. Проведение лучевой терапии возможно одновременно с эндокринной или таргетной терапией.*

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Объемы облучения после мастэктомии:

- pT1-3N1(1-3 поражённых лимфатических узла) + факторы риска рецидива опухоли (один или несколько) - мягкие ткани передней грудной стенки ± дополнительное облучение зоны риска развития рецидива в области послеоперационного рубца, надподключичная область, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любая часть подмышечной, области (как зона риска развития рецидива)

- pT3N0(опухоль >5 см): мягкие ткани передней грудной стенки ± дополнительное облучение зоны риска развития рецидива в области послеоперационного рубца, рассотреть целесообразность ЛТ на шейно-надподключичную зону, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы

- pT1-2N0 при наличии опухолевых клеток на расстоянии менее 1 мм от края резекции, при центральной/медиальной локализации опухоли или размере опухоли >2 см, или трижды негативном подтипе опухоли + наличии факторов развития рецидива опухоли: мягкие ткани передней грудной стенки ± дополнительное облучение зоны риска развития рецидива в области послеоперационного рубца, +/-

надподключичная зона и ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы [87]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [88, 89].

Дозы и режимы ЛТ: на мягкие ткани передней грудной стенки (± реконструированная молочная железа) и зоны лимфооттока ЛТ проводится методом РОД - 2Гр, СОД - 46-50Гр. Дополнительное облучение зоны риска в области послеоперационного рубца проводится с помощью 3D-конформной лучевой терапии, брахитерапии, при дистанционной ЛТ - РОД – 2 Гр, СОД – 10 Гр. Лучевая терапия проводится 5 раз в неделю.

Следует рассмотреть целессообразность применения специального болюса при облучении мягких тканей передней грудной стенки или послеоперационного рубца для обеспечения адекватной кожной дозы в облучаемом объёме [90–92].

Комментарий: *показания к ЛТ после неоадъювантной химиотерапии и радикальной мастэктомии определяются исходными критериями T и N и не зависят от ответа на системную терапию.*

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *перед выполнением онкопластических операций целесообразно совместное обсуждение плана лечения хирургом и радиотерапевтом, при наличии показаний к послеоперационной ЛТ операцию по реконструкции молочной железы целесообразно выполнить по завершении курса ЛТ [55].*

4.3.3. Лучевая терапия у больных местно-распространенным (первично не операбельным) РМЖ (IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии

Рекомендуется проводить дистанционную 3D-конформную лучевую терапию больным местно-распространенным (первично не операбельным) РМЖ IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии.

Объем ЛТ после мастэктомии / органосохраняющей операции у больных местно-распространённым раком молочной железы после неоадъювантной лекарственной терапии: мягкие ткани передней грудной стенки (или оставшаяся часть молочной железы) ± дополнительное облучение зоны риска развития рецидива в области послеоперационного рубца или ложа удалённой опухоли, надподключичная область, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любая часть подмышечной, области (как зона риска развития рецидива)

Дозы ЛТ у больных местно-распространённым РМЖ после мастэктомии или органосохраняющей операции

- на мягкие ткани передней грудной стенки (± реконструированная молочная железа/оставшаяся часть молочной железы) и зоны лимфооттока ЛТ проводится РОД – 2 Гр, СОД - 46-50 Гр.

- по показаниям дополнительное облучение зоны риска в области послеоперационного рубца проводится с помощью 3D-конформной лучевой терапии, брахитерапиии, при дистанционной ЛТ - РОД – 2 Гр, СОД – 10 Гр [85-92].

Рекомендуется рассмотреть целессообразность применения специального болюса при облучении мягких тканей передней грудной стенки или послеоперационного рубца для обеспечения адекватной кожной дозы в облучаемом объёме (например, при указании на врастание опухоли в кожу молочной железы) [90–92].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

- У больных с исходно поражёнными и верифицированными метастатическими лимфоузлами в над-/подключичной области при наличии остаточных метастазов рекомендовано их локальное облучение до СОД 60-64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований)

Комментарии: *показания к ЛТ после неоадъювантной химиотерапии и радикальной мастэктомии/органосберегающей операции у больных местно-распространённым РМЖ определяются исходными критериями T и N и не зависят от ответа на системную терапию*

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *начало ЛТ – через 4-6 недель после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адъювантной ХТ – через 3-4 недели после завершения лекарственной терапии.*

При неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственного лечения или отказе больной от операции рекомендуется провести курс дистанционной ЛТ в сроки от 3 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума радиотерапевта и химиотерапевта).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2b)

Объёмы и дозы ЛТ:

рекомендуется проводить ЛТ на молочную железу РОД-2-2,5 Гр, СОД - 50-60 иГр и на все зоны лимфооттока на стороне поражения РОД-2-2,5 Гр, СОД 45-50 иГр с последующей оценкой эффекта и повторным обсуждением тактики лечения хирургом и радиотерапевтом. Если возможно хирургическое лечение – предпочтительно выполнение РМЭ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2b)

Рекомендуется при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее ЛТ проводить по радикальной программе с суммарной дозой за весь курс лечения на молочную железу 60–65 иГр, локально на опухоль – до 65-70 иГр в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ; локально на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы до 60-65 иГр при выборе локальных полей облучения необходимо УЗИ или КТ-исследование [93-110].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарии: при узловых формах РМЖ эффективно использование локальной СВЧ-гипертермии (после подведения СОД – 16 иГр) с температурой в опухоли 42-43^{0}С, число сеансов перегревания 6-8.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [45].

Рекомендуется рассмотреть целессообразность применения специального болюса при облучении молочной железы для обеспечения адекватной кожной дозы в облучаемом объёме (например, при указании на врастание опухоли в кожу молочной железы, при наличии внутрикожных сателлитов) [111-113].

3.3.4. Лучевая терапия у больных с отдалёнными метастазами

Рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с целью купирования болевого синдрома и профилактики осложнений, которые могут вызвать костные метастазы (компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, патологические переломы)

[114-116].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендованы следующие режимы облучения костных метастазов: 30-36 Гр за 10-12 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 20 Гр за 5 фракций, 8 Гр за 1 фракцию, 26 Гр за 2 фракции, 21-30 Гр за 3 фракции.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: *возможность проведения повторной дистанционной ЛТ при рецидиве симптомов, связанных с костными метастазами, определяется индивидуально в каждом конкретном случае, и зависит от локализации костного метастаза и возможности подведения дополнительной дозы излучения с учетом толерантности тканей (особенно спинного мозга), попадающих в объем облучения, а также степени выраженности лучевых повреждений нормальных тканей после проведенной ранее лучевой терапии*

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Возможно проведение стереотаксической ЛТ больным с единичными костными метастазами без признаков компрессии спинного мозга при отсутствии висцеральных метастазов и ожидаемой высокой продолжительностью жизни.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

Облучение олигометастатических изменений в режиме стереотаксической лучевой терапии от 40-50 Гр за 4-5 фракций до 60 Гр за 3 фракции [117].

Облучение олигометастатических изменений в режиме стереотаксической лучевой терапии может проводиться как однократное облучение дозами от 8 до 24 Гр, либо применяются режимы 4 Гр х 5 фр., 6 Гр х 5 фр., 8 Гр х 3 фр.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств **–** 2)

Послеоперационная дистанционная ЛТ у больных с хирургической декомпрессией спинного мозга может проводиться в режиме 40 Грх20 фр., 30 Грх10 фр., однократное облучение в дозе 8 Гр.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется проведение системной лучевой терапии препаратами стронция-89 или самария-153 при наличии множественных остеобластных метастазов, сопровождающихся болевым синдромом [45, 118].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *использование бисфосфонатов не отменяет потребности в дистанционной ЛТ у пациентов с болевым синдромом. Одновременное использование дистанционной ЛТ и бисфосфонатов улучшает результаты паллиативного лечения. Дистанционная ЛТ и бисфосфонаты по механизму действия взаимно дополняют друг друга, а их профили токсичности незначительно перекрываются. Применение бисфосфонатов возможно при различном фракционировании дистанционной ЛТ.*

Рекомендуется у больных с метастазами в головном мозге (МГМ) проведение дистанционной лучевой терапии с целью локального контроля интракраниальных метастатических очагов, сохранения качества жизни, улучшения общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Проведение облучения всего головного мозга (ОВГМ) рекомендуется пациенткам с множественными (4 и более очагов) МГМ; пациентам с лептоменингеальной прогрессией болезни; пациентам после хирургического удаления метастатических очагов; пациентам с низким функциональным статусом и плохим прогнозом общей выживаемости [119-120].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1а)

Комментарии: *проведение облучения всего головного мозга не увеличивает общую выживаемость у пациентов с множественными МГМ, но улучшает качество жизни; увеличивает общую выживаемость у больных после хирургического удаления одиночного метастаза, улучшает локальный контроль, снижает интракраниальную прогрессию. Стандартным режимом фракционирования ОВГМ является доза 30 Гр за 10 фракций или доза 37,5 Гр за 15 фракций.*

Рекомендуется у пациентов с ограниченным числом МГМ (3 и менее очага) и хорошим прогнозом общей выживаемости проведение стереотаксического лучевого лечения – стереотаксической радиохирургии/радиотерапии.

Комментарии: *хороший прогноз общей выживаемости - индекс Карновского ≥80, ECOG 0-1, RPA1-2 класса, GPA-2,5-4 балла, с отсутствием или ограниченным числом экстра-краниальных метастазов/ контролируемыми проявлениями экстракраниальной болезни и имеющимися резервами системного противоопухолевого лечения.*

Рекомендуется проведение радиохирургии при наличии МГМ до 3 см в диаметре без клинических проявлений масс-эффекта, локализованных вне функциональных зон мозга [121-122].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *дозы ионизирующего излучения при проведении радиохирургии составляют: 15 Гр для МГМ с максимальным диаметром 3-4 см; 18 Гр для МГМ с максимальным диаметром 2-3 см; 24 Гр для МГМ с максимальным диаметром до 2 см. Доза ионизирующего излучения для каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем нормальной ткани мозга, облучённый дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см^3. Добавление к стереотаксической радиотерапии облучения всего головного мозга улучшает локальный контроль метастатических очагов в мозге, не увеличивает общую выживаемость и увеличивает риск развития нейрокогнитивных расстройств.*

Рекомендуется проведение стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования при наличии очага с максимальным диаметром 3 см и более, без клинических проявлений масс-эффекта и наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения или очагов любых размеров, локализованных в функциональных зонах мозга [120-122].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарий: *эквивалентными режимами фракционирования являются: 3 фракции по 8 Гр, СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.*

У пациентов с ограниченным (3 и менее очага) метастатическим поражением головного мозга и плохим прогнозом общей выживаемости (индекс Карновского ≤70, ECOG 2-4, RPA 3 класса, GPA 0-2 балла, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения) рекомендуется проведение симптоматического лечения [122].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2a)

У пациентов с множественными (4 и более очагов) МГМ и хорошим прогнозом общей выживаемости (индекс Карновского ≥80, ECOG 0-1, RPA1-2 класса, GPA-2,5-4 балла, с отсутствием или ограниченным числом экстракраниальных метастазов, контролируемыми проявлениями экстракраниальной болезни и имеющимися резервами системного противоопухолевого лечения): рекомендуется облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией [122].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств –2b)

1.16 Системная адъювантная и неоадъювантная терапия

Принципы системной адъювантной и неоадъювантной терапии РМЖ представлены ниже (Таблица 9 -

Таблица 26).

Таблица 9. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Биологический (ИГХ)	Предпочтительный стандарт	Рекомендуемый стандарт

подтип. **Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI-любой. ЭР+(Allred score 4-8). HER2 - (отриц.)**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный возраст	АС×4→Р×12{***доксорубицин* 60 мг/м^2 в 1-й день + ***циклофосфамид* 600 мг/м^2 в 1-й день} до 4 циклов, затем ***паклитаксел* 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель. **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	См. неадъювантная гормонотерапия	FAC-4 цикла FEC-4 цикла	См. неадъювантная гормонотерапия
Постменопауза	АС×4→Р×12 **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	Ингибиторы ароматазы 4 мес.	См. неадъювантное лечение	**Тамоксифен 20 мг 4 мес. .

Таблица 10. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: частично IIA (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI-любой. ЭР-(Allred score 0-3). HER2 - (отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	Химиотерапия	**Химиотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС×4→Р×12{***доксорубицин* 60 мг/м^2 в 1-й день + ***циклофосфамид* 600 мг/м^2 в 1-й день} до 4 циклов, затем ***паклитаксел* 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель. **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	FAC-4 цикла FEC-4 цикла
Постменопауза	АС×4→Р×12{***доксорубицин* 60 мг/м^2 в 1-й день + ***циклофосфамид* 600 мг/м^2 в 1-й день} до 4 циклов, затем ***паклитаксел* 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель. **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	FAC-4 цикла FEC-4 цикла

Таблица 11. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI-любой. ЭР+(Allred score 4-8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	Химиотерапия	**Таргетная терапия**	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный возраст	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 4 цикла	См. адъювантное лечение	ATx3 цикла→T цикла →CMF×6 циклов (NOAH)	См. адъювантное лечение	**Трастузумаб
	Доцетаксел+Карбоплатин 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 6 циклов				
Постменопауза	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+	См адъювантное лечение	ATx3 цикла→T	См адъювантное лечение	**Трастузумаб
		**трастузумаб 4 цикла	См адъювантное лечение	цикла →CMF×6 циклов (NOAH)	См адъювантное лечение	

	**Доцетаксел+ **Карбоплатин 6 циклов (TRYPHAENA) (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 6 циклов				

Таблица 12. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (В случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI-любой. ЭР- (Allred score 0-3). HER2+	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	Химиотерапия	**Таргетная терапия**	**Химиотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+** трастузумаб 4 цикла	ATx3 цикла→T цикла→CMF×6 циклов (NOAH)	**Трастузумаб
	Доцетаксел+Карбоплатин 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб+** трастузумаб 6 циклов		

Таблица 13. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI- любой. ЭР+(Allred score 4-8). HER2-(отр.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	Химиотерапия	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	AC×4→P×12{***доксорубицин* 60 мг/м^2 в 1-й день + ***циклофосфамид* 600 мг/м^2 в 1-й	См. неадъювантная гормонотерапия	FAC-4 цикла FEC -4 цикла	См. неадъювантная гормонотерапия

	день} до 4 циклов, затем **паклитаксел 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель. **Полный список схем см. неадъювантное лечение**			
Постменопауза	АС×4→Р×12 **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	См. неадъювантная гормонотерапия		См. неадъювантная гормонотерапия

Таблица 14. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI- любой. ЭР-(Allred score 0-3). HER2-(отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	Химиотерапия	**Химиотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС×4→Р×12 **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	FAC-4 цикла FEC -4 цикла **Полный список схем см. неадъювантное лечение**
Постменопауза	АС×4→Р×12 **Полный список схем см. неадъювантное лечение**	FAC-4 цикла FEC -4 цикла **Полный список схем см. неадъювантное лечение**

Таблица 15. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. **G-любой, KI-любой. ЭР+(Allred score 4-8).** **HER2+(положит.)**	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	Химиотерапия	**Таргетная терапия**	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 4 цикла	См адъювантное лечение	ATx3 цикла→T цикла →CMF×6 циклов (NOAH)	См. адъювантное лечение	**Трастузумаб
	Доцетаксел+**Карбоплатин 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 6 циклов				
Постменопауза	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+ **трастузумаб 4 цикла	См. адъювантное лечение	ATx3 цикла→T цикла →CMF×6 циклов (NOAH)	См адъювантное лечение	**Трастузумаб
	Доцетаксел+Карбоплатин 6 циклов (TRYPHAENA) (*NB!* FEC в адъювантной	**Пертузумаб+ **трастузумаб 6 циклов				

	терапии не проводится)					

Таблица 16. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал-трепан биопсия первичной опухоли. G-любой, KI-любой. ЭР-(Allred score 0-3). HER2+(положит.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	Химиотерапия	**Таргетная терапия**	**Химиотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+**трастузумаб 4 цикла	ATx3 цикла→T цикла →CMF×6 циклов (NOAH)	**Трастузумаб
	Доцетаксел+ Карбоплатин 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб+**трастузумаб 6 циклов		
Постменопауза	**Доцетаксел 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб+**трастузумаб 4 цикла	ATx3 цикла→T цикла→CMF×6 циклов (NOAH)	**Трастузумаб
	Доцетаксел +Карбоплатин 6 циклов (TRYPHAENA) (*NB!* FEC в адъювантной не проводится)	**Пертузумаб+**трастузумаб 6 циклов		

Таблица 17. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0)

ER+\PR±, ± (Allred score 4-8) HER2(-) G1, или G2 Ki 67 низкий по данным Вашей лаборатории	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	Химиотерапия	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	Не рекомендуется	TAM 5 лет	Не рекомендуется	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	Не рекомендуется	TAM 5 лет	Не рекомендуется	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 18. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA (pT1-2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G2, Ki67 высокий по данным Вашей лаборатории, HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	Химиотерапия	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5 лет + супрессия овариальной функции	Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 2 → ИА 2-3 г+остеомодифицирующие агенты; ИА 5 + остеомодифицирующие агенты	Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 19. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I (pT1N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G3, HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	Химиотерапия	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5 лет + супрессия овариальной функции	Полный список схем см. неадъювантное лечение	ТАМ 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 2 → ИА 2-3 года + остеомодифицирующие агенты; ИА 5 + остеомодифицирующие агенты	Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 20. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIa (pT2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G3, HER2 (-)	ЛЕЧЕНИЕ			
	Предпочтительный стандарт		Допустимый стандарт	
	Химиотерапия	Эндокринотерапия	Химиотерапия	Эндокринотерапия
Репродуктивный и пременопаузальный	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет + овариальная супрессия; ингибиторы ароматазы 5 лет + овариальная супрессия	FAC FEC Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 2 → ИА 2-3 года + остеомодифицирующие агенты ИА 5 + остеомодифицирующие агенты	FAC x 6 циклов FEC x 6 циклов AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет Полный список с см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 21. Системная адъювантная терапия РМЖ IIb, частично IIIa (pT1-2N1, pT3N0M0, pT2N2M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G1-G3, HER2 (-)	ЛЕЧЕНИЕ			
	Предпочтительный стандарт		Допустимый стандарт	
	Химиотерапия	Эндокринотерапия	Химиотерапия	Эндокринотерапия
Репродуктивный и пременопаузальный	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет + овариальная супрессия; ингибиторы ароматазы 5 лет + овариальная супрессия	FAC FEC Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 2 → ИА 2-3 года + остеомодифицирующие агенты ИА 5 лет + остеомодифицирующие агенты	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 22. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G2-3, Ki67 высокий по данным Вашей лаборатории, HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	Химиотерапия	**Эндокринотерапия**	**Химиотерапия**	**Эндокрино терапия**
Репродуктивный и пре-менопаузальный	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет +супрессия овариальной функции	FAC x 6 циклов FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия
Постменопауза	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 2 → ИА 2-3 года + остеомо-дифицирующие агенты ИА 5 + остеомо-дифицирующие агенты	Не рекомендуется	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия

Таблица 23. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/ PR- (Allred score 0-3) G1-3, Ki67 любой HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**	
	Предпочтительный стандарт	**Допустимый стандарт**
	Химиотерапия	**Химиотерапия**
Репродуктивный и пери-менопаузальный	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	FAC x 6 циклов FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение
Постменопауза	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	FAC x 6 циклов FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение

Таблица 24. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++)	**ЛЕЧЕНИЕ**					
	Предпочтительный стандарт			**Допустимый стандарт**		
	Химиотерапия	**Эндокрино терапия**	**Таргетная терапия**	**Химиотерапия**	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	AC×4→P×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет + супрессия овариальной функции Полный список см. адъювантная гормонотерпия	**Трастузумаб 52 нед.	FAC x 6 циклов FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение	TAM 5 лет Полный список см. адъювантная гормонотерпия	**Трастузумаб 52 нед.

Постменопауза	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 2 → ИА 2-3 года+ остеомодифицирующие агенты Полный список см. адъювантная гормонотерпия	**Трастузумаб 52 нед.	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение	ТАМ 5лет. Полный список см. адъювантная гормонотерпия	**Трастузумаб 52 нед.
		ИА 5 лет + остеомодифицирующие агенты				

Таблица 25. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0-3) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	Химиотерапия	**Таргетная терапия**	**Химиотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пре- менопаузальный	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	**Трастузумаб 52 нед.	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение	**Трастузумаб 52 нед.
Постменопауза	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	**Трастузумаб 52 нед.	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	**Трастузумаб 52 нед.

Таблица 26. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**	
	Предпочтительный стандарт	**Допустимый стандарт**
	Химиотерапия	**Химиотерапия**
Репродуктивный и пре-менопаузальный	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение
Постменопауза	АС×4→Р×12 Полный список схем см. адъювантное лечение	FAC x 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. адъювантное лечение

1.16.1 Неоадъювантная лекарственная терапия РМЖ

Морфологическое исследование материала резецированной молочной железы после проведенного неоадъювантного лечения является золотым стандартом оценки эффективности проводимой терапии, а диагностика полного морфологического регресса –

важнейшим показателем безрецидивной и общей выживаемости. Правила оценки полного морфологического ответа определены как отстутствие инвазивной карциномы в первичной опухоли (T0) и лимфатических узлах (N0), либо наличие в первичной опухоли только компонентов карциномы *in situ* (Tis) и отсутствие метастазов в лимфатических узлах (N0). В настоящее время существуют рекомендации Рабочей группы, которые детально описывают процедуру оценки морфологического материала молочной железы после проведенного неоадъювантного лечения. Особенное внимание в рекомендациях придается повторному исследованию биологических маркеров при исследовании остаточной опухоли и ее метастазов в условиях проводимой НХТ.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [123].

Неоадъювантные клинические исследования, анализирующие эффективность предоперационного лечения местно-распространенного РМЖ (со стадией T1 и N2-3 или T2-4 с любым N и M0), – привлекательная модель изучения эффективности лекарственных средств, где за короткий срок по степени достижения полного патоморфологического ответа (pCR) можно судить об эффективности препарата

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [124].

Мета-анализ, проведенный по инициативе FDA рабочей группой CTNeoBC, полностью подтвердил улучшение отдаленных результатов лечения больных, достигших pCR по сравнению с теми, у кого оставалась резидуальная опухоль к моменту хирургического вмешательства (Cortazar P. и соавт., 2012). Наиболее значимая корреляционная связь наблюдалась между pCR и показателями общей и безрецидивной выживаемости при агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, люминальном B (HER2-негативном) и HER2 – позитивном подтипе, особенно при добавлении анти-HER2 препарата – ***трастузумаба*. Поэтому на основании результатов мета-анализа 12 клинических исследований (включено 11955 больных) рабочей группой CTNeoBC было предложено трактовать определение полного патоморфологического ответа как ypT0ypN0 или ypT0/isypN0 (так как наличие или отсутствие дуктальной карциномы не воздействует на отдаленные результаты)

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [123].

1.16.2 Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ

Большинство членов Панели (Consensus St. Gallen Breast Cancer Conference 2017 Voting Results) считает необходимым назначение таким больным антрациклин/таксан – содержащей ХТ, и применение препаратов платины у носителей BRCA мутации [124].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [125].

Повышение частоты pCR отмечено у пациентов с трижды-негативным РМЖ, получавших **карбоплатин [126], подобная корреляция не отмечались при HER2-позитивном РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

1.16.3 Неоадъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ

Большинство членов Консенсусов Сан-Галлена 2015, 2017 гг. (Consensus St. Gallen Breast Cancer Conference 2015, 2017 Voting Results) поддерживает двойную анти-HER2 терапию ****трастузумабом** и ****пертузумабом** на основе *таксан* – содержащей ХТ пациентам с HER2-позитивным РМЖ, причем наиболее предпочтительно данный вид лечения назначать после антрациклиновых антибиотиков

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Добавление в адъювантном режиме ****пертузумаба** к стандартной терапии ****трастузумабом** и химиотерапии статистически достоверно снижает риск рецидива заболевания и смерти у пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ и не усиливает профиль токсичности.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Трастузумаб для подкожного применения может заменить в/венный трастузумаб: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим:

**Герцептин п/к: фиксированная доза 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин)

**Герцептин в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза.

Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Исследование показало, отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введения трастузумаба [127-130].

1.16.4 Режимы неоадъювантной ХТ с **трастузумабом HER2-позитивного РМЖ

АС 4 цикла, затем ****доцетаксел** (75-100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели, 4 цикла) + ****трастузумаб** (6 мг/кг; нагрузочная доза 8 мг/кг, в/в в 1 день 1 раз в 3 недели), продолжить адъювантно до 1 года. Обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов при использовании ****доцетаксела** в дозе 100 мг/м^2. Мониторирование функции сердца.

АС 4 цикла, затем ****паклитаксел** (80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений) + ****трастузумаб** (2 мг/кг с нагрузочной дозой 4 мг/кг) в/в еженедельно, продолжить адъювантно до 1 года. Введение ****трастузумаба** начинается одновременно с ****паклитакселом**. Мониторирование функции сердца.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [131].

PTD {**_пертузумаб_ (420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + **_доцетаксел_ (75-100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + **_трастузумаб_ (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели, затем продолжить адъювантно до 1 года)} 4 цикла , затем FEC {**_циклофосфамид_ (600 мг/м^2 в 1 и 8 дни) + **_эпирубицин_ (90 мг/м^2 в 1 день) + **_фторурацил_ (600 мг/м^2 в 1 день)} 4 цикла. Мониторинг функции сердца [132].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [133].

6 циклов терапии препаратами **пертузумаб и **трастузумаб в комбинации с **доцетакселом и **карбоплатином (с адъювантной терапией **трастузумабом общей длительностью до 1 года) • **пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 недели 420 мг). • **трастузумаб (8 мг/кг массы тела – нагрузочная доза, далее каждые 3 недели 6мг/кг) • **доцетаксел 75 мг/м2 (увеличение дозы **доцетаксела выше 75 мг/м2 не рекомендовано) • **карбоплатин AUC6

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [134].

1.16.5 Неоадъювантная гормонотерапия ЭР+ РМЖ

Альтернативой неоадъювантной ХТ у пожилых больных РМЖ ЭР+ ПР+ является предоперационная ГТ предпочтительно *ингибиторами ароматазы* до 4-8 мес или до максимального ответа на терапию

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [135].

Целесообразность проведения ГТ у пожилых больных ЭР+ПР+ РМЖ обусловлена также тем, что полный морфологический регресс опухоли под влиянием ХТ достигается реже, чем у больных с ЭР- ПР- опухолями. У постменопаузальных больных с ЭР+ опухолями при ГТ ингибиторами ароматазы частота pCR, частота органосохраняющих операций, 5-летняя безрецидивная выживаемость такие же, как и при ХТ

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Отсутствие снижения Ki-67 через 2 недели ГТ помогает определить группы пациентов, являющихся кандидатами для более раннего перехода на альтернативные виды лечения [136].

Эксеместан (25 мг/день × 3 мес) или **_анастрозол_ (1 мг/день × 3 мес), или схема АТ {**_доксорубицин_ (60 мг/м^2) + **_паклитаксел_ (200 мг/м^2); 4 цикла по 3 недели} = соотв. 78,9%, 75,0% и 75,6% Рм в группах 38, 40 и 74 больных РМЖ ЭР+/ПР+, пребывающих в постменопаузе. Органосохраняющие операции выполнены соотв. 34,2%, 30% и 24,3% больных.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [137].

**_анастрозол_ (1 мг/день × 3 мес)

1.16.6 Схемы неоадъювантной химиотерапии РМЖ

AC×4→P 12

{**_доксорубицин_ 60 мг/м^2 в 1-й день + **_циклофосфамид_ 600 мг/м^2 в 1-й день} до 4 циклов, затем **_паклитаксел_ 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [138].

AC×4→D ×4

{**_доксорубицин_ (60 мг/м^2 в 1-й день) + **_циклофосфамид_ (600 мг/м^2 в 1-й день)} до 4 циклов, затем **_доцетаксел_ (100 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия в 1-й день) 4 цикла по 3 недели. Обязательно профилактическое назначение *КСФ.*

в сравнении с AC (4 цикла) = соотв. 91% и 85% Рм (в т. ч. 65% и 40% полных клинических Рм, 25% и 13% полных патоморфологических Рм)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [139].

AT×4→ FAC ×4

{**_доксорубицин_ + **_паклитаксел_} 4 цикла + 4 цикла FAC

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [140].

FAC

{**_фторурацил_ (600 мг/м^2 в 1 день) + **_доксорубицин_ (60 мг/м^2 в первый день) + **_циклофосфамид_ (600 мг/м^2 в/в в 1 день) 4 цикла по 3 недели}

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [141-142].

FEC×4→ D×4

FEC **_циклофосфамид_ (500 мг/м^2 в 1 день) + **_эпирубицин_ (100 мг/м^2 в 1 день) + **_фторурацил_ (500 мг/м^2 в 1 день) каждые 3 три недели до 4 циклов → **_доцетаксел_ (100 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия в 1-й день) 4 цикла по 3 недели

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [143-144].

FEC

FEC **_циклофосфамид_ (500 мг/м^2 в 1 день) + **_эпирубицин_ (100 мг/м^2 в 1 день) + **_фторурацил_ (500 мг/м^2 в 1 день) каждые 3 три недели до 6 циклов

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

P ×12 → FAC×4

**Паклитаксел* 80 мг/м^2 в/в 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 недель. **фторурацил* (600 мг/м^2 в 1 день) + **доксорубицин* (60 мг/м^2 в первый день) + **циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1 день) 4 цикла по 3 недели

**Паклитаксел* с последующей ХТ по схеме FAC, сравнение еженедельного режима и введения один раз в 3 недели = соотв. 29% и 13,6% (p<0,01) полных морфологических Рм

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [145].

1.16.7 Адъювантная ХТ

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **2**)

Адъювантная ХТ должна быть начата в ближайшие 3-4 недели после операции.

Схемы ПХТ: 1) AC; 2) AC×4→D×4; 3) AC×4→P×12; 4) CAF (GALGB; SWOG); 5) DC; 6) CMF; 7) FEC, 8) FEC-100; 9) TAC.

AC до 4-6 циклов{**доксорубицин* (60 мг/м^2 в/в в 1 день) + **циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1 день) циклами по 3 недели}. В исследовании пациентов с поражением 0-3 лимфатических узлов, независимо от уровня гормональных рецепторов, HER2 или менопаузального статуса не было показано преимуществ 6 циклов AC по сравнению с 4 циклами [146].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

AC×4→D×4

AC 4 цикла по 3 недели, затем **доцетаксел* (75 мг/м^2 в/в 4 цикла 1 раз в 3 недели). Допустимо профилактическое назначение *рчГ-КСФ*.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [147-148].

AC×4→P 12

{**циклофосфамид* (600 м/м^2) + **доксорубицин* (60 мг/м^2, 75 мг/м^2 или 90 мг/м^2) 4 цикла по 3 недели} + **паклитаксел* (175 мг/м^2 4 цикла один раз в 3 недели после окончания AC) в группе больных РМЖ с метастазами в регионарных ЛУ в сравнении с 4 циклами AC без последующего применения **паклитаксела* = снижение риска рецидива на 17% (p=0,0023), риска смерти – на 18% (p=0,0064). Пятилетняя безрецидивная выживаемость не зависела от дозы **доксорубицина* в схеме AC (69%, 66% и 67% соотв.)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **2**) [149].

AC×4→P× 12

AC 4 цикла 1 раз в 3 недели, затем **паклитаксел* 80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [150].

CEF {**циклофосфамид* (75 мг/м^2 внутрь в 1-14 дни) + **эпирубицин* (60 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни) + **фторурацил* (500 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни) в сравнении со схемой CMF

{**_циклофосфамид_ (100 мг/м^2 внутрь в 1-14 дни) + **_метотрексат_ (40 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни) + **_фторурацил_ (600 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни)} в качестве адъювантной ХТ в группе 710 больных РМЖ с поражением ЛУ, пребывающих в пре- и перименопаузе = 5-летняя выживаемость соотв. 77% и 70% (p=0,03), 5-летняя безрецидивная выживаемость соотв. 63% и 53% (p=0,09) [151].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

EC {**эпирубицин (120 мг/м2) + **циклофосфамид (600 мг/м2) один раз в 3 недели, 4 цикла} в сравнении с CMF (6 циклов) в группе больных в пременопаузе с ≥4 положительными подмышечными ЛУ = безрецидивная выживаемость – соотв. 5,5 и 4,2 года, общая выживаемость – соотв. 8,3 и 6,8 года [152].

FEC {**_фторурацил_ (600 мг/м^2 в 1 день) + **_эпирубицин_ (90 мг/м^2 в 1 день) + **_циклофосфамид_ (600 мг/м^2 в 1 день) каждые 3 недели} в сравнении с CMF {600/40/600 мг/м^2 один раз каждые 3 недели}= 6-летняя выживаемость – соотв. 93% и 83%; Гемотоксичность сходная, алопеция – соотв. 87% и 7%, наступление менопаузы – соотв. 80% и 60% [153].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

FEC-100 (500/100/500 один раз в 3 недели, 6 циклов) [154].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Пациенты N+ или больные N0 с высоким риском рецидива

Дозоуплотненная схема АС, затем монохимиотерапия паклитакселом
•Доксорубицин 60 мг/м^2 в 1-й день + Циклофосфамид 600 мг/м^2 в 1-й день (+ филграстим 300 мкг 1 раз в день № 5-7 начиная с 3-го дня цикла). Интервал между циклами 14 дней, всего до 4 циклов, затем • Паклитаксел 175 мг/м^2, инфузия в течение 3 ч в 1-й день интервал между циклами 14 дней, всего до 4 циклов (все циклы с профилактикой филграстимом) или паклитаксел 80 мг/м2 1 раз в неделю № 12.

В большом числе рандомизированных исследований III фазы показаны преимущества дозо-уплотненных режимов адъювантной химиотерапии (например, схемы АС с интервалом в две недели) по сравнению со стандартными трехнедельными интервалами у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива. В более раннем мета-анализе достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ ограничивалось опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов. В последний, более крупный мета-анализ включены индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований. Показано, что интенсификация дозовых режимов адъювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами, а также последовательное применение антрациклинов и таксанов, а не их одновременное назначение приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин. Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым (p<0,0001) как при ЭР-позитивных, так и при ЭР-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли.

В крупный метаанализ EBCTCG, оценивший преимущества и риски интенсивных режимов адъювантной химиотерапии (АХТ) по сравнению со стандартной ХТ при раннем РМЖ, включены индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований. В нем сравнивались 2-недельные и стандартные 3-недельные режимы ХТ, а также последовательное и одновременное введение антрациклинов и таксанов. Показано, что частота рецидивов РМЖ была значительно ниже в группе дозо-интенсивных режимов (10-летний риск рецидива 28,0% против 31,4%; ОР 0,86, 95% ДИ 0,82--0,89; p<0,0001), так же как и 10-летняя смертность от РМЖ (18,9% против 21,3%; ОР 0,87, 95% ДИ 0,83--0,92; p<0 0001), и смертность от всех причин (22,1% против 24,8%; ОР 0,87, 95% ДИ 0,83--0,91, p<0,0001). Смертность без рецидивов была также ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск 4,1% против 4,6%; ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99, p = 0,034), что свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности и связанной с ней летальности от интеркуррентных заболеваний после проведения дозо-интенсивных режимов. При объединенном поданализе семи исследований (n = 10 004), сравнивающих 2- и 3-недельные режимы ХТ, отмечено достоверное снижение частоты рецидива заболевания при сокращении интервалов между курсами (10-летний риск 24,0% против 28,3%; ОР 0,83, 95% ДИ 0,76-0,91, p<0,0001). Кроме того, при объединенном поданализе шести исследований (n = 11 028) по сравнению последовательной ХТ антрациклинами и таксанами отмечено достоверное снижение частоты рецидивов РМЖ при последовательной стратегии (28,1% против 31,3%; ОР 0,87, 95% ДИ 0,80–0,94; p = 0,0006). Объединенный поданализ исследований (n = 6532), сравнивавших как более короткие интервалы, так и последовательное назначение антрациклинов и таксанов, продемонстрировал достоверное снижение 10-летнего риска возврата РМЖ в группе коротких интервалов и последовательной ХТ (30,4% против 35,0%; ОР 0,82, 95% ДИ 0,74–0,90; p<0,0001). Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым (p<0,0001) как при ЭР-позитивных, так и при ЭР-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли. Таким образов, в метаанализе было с высокой достоверностью продемонстрировано, что интенсификация дозовых режимов адъювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами, а также последовательное применение антрациклинов и таксанов, а не их одновременное назначение приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин.

1.16.8 Адъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ

У пациентов с HER2+ РМЖ со стадиями от pT1b-cN0M0 и более распространенных рекомендуется лечение начинать с *антрациклиновых антибиотиков* и последующим применением *таксанов* в комбинации с ****трастузумабом*** (лечение последним продолжается до одного года).

Результаты 10-летней безрецидивной выживаемости больных HER2+РМЖ в исследовании HERA (n=5099):

в группах 1-годичного и 2-годичного адъювантного *****трастузумаба vs*** наблюдение составила 69% *vs* 69% *vs* 63% [155].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Больные HER2+ER+PR+ РМЖ (n=2571): в группах 1-годичного *vs* 2-годичного адъювантного ***трастузумаба vs* наблюдение – 72% *vs* 70% *vs* 66% [155].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Больные HER2+ER2-PR- РМЖ (n=2528): в группах 1-годичного *vs* 2-годичного адъювантного ***трастузумаба vs* наблюдение – 67% *vs* 67% *vs* 59% [155].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Трастузумаб эмтанзин* (T-DM1; назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1 день 1 раз в 3 недели в течение 14 циклов или до рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

HER2-положительный рак молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и **трастузумабом [156].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Трастузумаб для подкожного применения может заменить в/венный трастузумаб: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим:

**Герцептин п/к: фиксированная доза 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин)

**Герцептин в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза.

Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;

- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;

- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;

Исследование показало, отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введения трастузумаба [127-130].

1.16.9 Рекомендуемые режимы адъювантной Х с **трастузумабом:

АС×4→D×4 + ****трастузумаб*:** 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 недели, затем ***доцетаксел* (75-100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели 4 цикла) + ****трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели в течение 1 года). Обязательно профилактическое назначение *КСФ* при использовании ***доцетаксела* в дозе 100 мг/м [157].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

АС×4→Р×12 + ****трастузумаб*:** 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 недели, затем ***паклитаксел* (80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений) + ****трастузумаб* (2 мг/кг; нагрузочная доза 4 мг/кг

в/в еженедельно в течение 1 года). Введение ****трастузумаба** начинается одновременно с ****паклитакселом** [158].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

DCH+ **трастузумаб: 6 циклов ****доцетаксела** (75 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) в комбинации с ****карбоплатином** (AUC6 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + ****трастузумаб** (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в 1 день 1 раз в 3 недели в течение 1 года). Введение цитостатиков и ****трастузумаба** начинается одновременно [159].

1.16.10 Рекомендуемые режимы адъювантной Х с **трастузумаб+пертузумаб:

Пациенты РМЖ высокого риска рецидива
опухоль ≥pT1c или N+ при
pT1b и N0 – при наличии одного из критериев: – G3; – отрицательные РЭ и РП; – возраст меньше 35 лет.

AC×4→D×4 + ****трастузумаб:** 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 недели, затем ****доцетаксел** (75-100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели 4 цикла) + ****трастузумаб** (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели +**пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 недели 420 мг в течение 1 года) [159].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

AC×4→P×12 + ****трастузумаб:** 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 недели, затем ****паклитаксел** (80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений) + ****трастузумаб** (2 мг/кг; нагрузочная доза 4 мг/кг **пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 недели 420 мг). в течение 1 года) Введение ****трастузумаба** начинается одновременно с ****паклитакселом** [158-159] .

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

DCH+ **трастузумаб: 6 циклов ****доцетаксела** (75 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) в комбинации с ****карбоплатином** (AUC6 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + ****трастузумаб** (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в 1 день 1 раз в 3 недели + **пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 недели 420 мг). в течение 1 года). Введение цитостатиков и ****трастузумаба** начинается одновременно [158, 159].

1.16.11Адъювантная гормонотерапия РМЖ

Рекомендуется проведение адъювантной гормонотерапии всем больным с гормонозависимыми опухолями.

Рекомендуется считать гормонозависимыми опухоли с определяемой экспрессией РЭ в ≥10% клеток инвазивного РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3) [160].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется оценивать функцию яичников перед началом гормонотерапии. Выбор режима гормонотерапии зависит от функции яичников (см. критерии менопаузы) [160].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий:

Критерии менопаузы:

- *билатеральная овариэктомия;*
- *возраст ≥60 лет;*
- *возраст < 60 лет и аменорея 12 и более месяцев при отсутствии химиотерапии, терапии **тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии, с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.*

У женщин в пременопаузе, получающих химиотерапию, аменорея не является индикатором функции яичников. Для таких женщин с целью подтверждения менопаузы необходимы овариэктомия или регулярные измерения уровня ФСГ и эстрадиола.

Пациенты с положительными гормональными рецепторами и позитивным HER2 (ER+/HER2+) нуждаются в ГТ, соответствующей их менопаузальному возрасту в дополнение к первоначальной цитотоксической ХТ и анти-HER2 терапии. HER2-позитивный статус опухоли может являться основанием в пользу включения *ингибиторов ароматазы* [161].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER2-негативным заболеванием, существует спектр различных видов ГТ в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической ХТ [162].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Пациенты низкого риска безотносительно менопаузального статуса с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный А) могут быть адекватно лечены с помощью одной ГТ ***тамоксифеном* [162].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

У пациентов высокого риска рецидива в постменопаузе (поражение 4 и более подмышечных ЛУ; III степень злокачественности) необходимо изначальное назначение *ингибиторов ароматазы* (*ингибиторы ароматазы* 2 года, далее − ***тамоксифен* 3 года или *ингибиторы ароматазы* 5 лет) [161].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

ГТ пременопаузальных пациентов низкого риска заключается в применении ***тамоксифена* в течение 5 лет [163].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

У пациентов высокого риска пременопаузального возраста с вовлечением ЛУ (pN+), закончивших 5-летнее адъювантное лечение **тамоксифеном, оправдано продолжение такого же лечения до 10 лет [164-165].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

У больных раком II-III стадий в искусственной или естественной постменопаузе рекомендуется адъювантная гормонотерапия на протяжении 10 лет. Возможные сочетания:

• Ингибиторы ароматазы 10 лет;

• Ингибиторы ароматазы 5 лет + тамоксифен (или торемифен) 5 лет

• тамоксифен (или торемифен) 5 лет + ингибиторы ароматазы 5 лет

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется применение препарата алпелисиб в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

Результаты исследования SOLAR-1: показано что, алпелисиб в комбинации с фулвестрантом почти вдвое увеличил медиану выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с монотерапией фульвестрантом у пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы с опухолями, в которых имеется мутация PIK3CA (медиана PFS: 11,0 месяцев против 5,7 месяцев; HR = 0,65, 95% ДИ: 0,50-0,85; p0,001). Анализ подгруппы по PFS продемонстрировал устойчивую эффективность препарата алпелисиб, в том числе у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) и с наличием висцеральных метастазов.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

1.16.12 Адъювантная гормонотерапия пациенток, получавших химиотерапию, и сохранивших менструальную функцию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте

Рекомендуется выключение функции яичников препаратами ***трипторелин* 3,75 мг 1 раз в 28 дней, ***гозерелин* (3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней); + гормонотерапия: ***тамоксифен* или ингибиторы ароматазы в течение 5 лет [166].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Допустимо применение: **тамоксифен 20 мг в сутки в течение 5 лет [164-165].

1.16.13 Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе

Рекомендуется применение:

**Тамоксифен 20 мг в сутки в течение 5 лет [167-168].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Тамоксифен 20 мг в сутки в течение 10 лет [168].

Летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет **тамоксифена до 5 лет в общей сложности [168].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Анастрозол 1 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет **тамоксифена до 5 лет в общей сложности [169].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Экземестан 25 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет тамоксифена до 5 лет в общей сложности [170].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Предпочтительная схема лечения: ингибиторы ароматазы + остеомодифицирующие агенты.

**Деносумаб 60 мг подкожно каждые 6 мес. + препараты кальция и витамин D

Бисфосфонаты (Золедроновая кислота 4мг 1 р аз в 6 месяцев + препараты кальция и витамин D)

В проспективном двойном-слепом исследовании III фазы ABCSG-18, включающем 3420 пациенток с постменопаузальным ранним гормон-позитивным РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы, **деносумаб увеличивал время до первого клинически значимого перелома на 50% в сравнении с плацебо (p<0,0001) При лечении **деносумабом на протяжении 36 месяцев Минеральная Плотность Кости (МПК) увеличивается в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и шейке бедра на 10,0%, 7,9% и 6,5% соответственно в сравнении с плацебо (p<0,0001)3. Промежуточный анализ безрецидивной выживаемости показал преимущество деносумаба vs. плацебо в снижении риска рецидива на 18%, (ОР 0,816, 95% ДИ, 0,66–1,00, p=0,051) В абсолютных числах преимущество в ВБП составляет 1,2% после 3 лет наблюдения, 2,1% и 3,1% после 5 и 7 лет наблюдения соответственно [171].

Рекомендуется лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *применение тамоксифена возможно у больных с сохраненной функцией яичников и у больных в менопаузе. Применение ингибиторов ароматазы возможно только у больных, достигших стойкой менопаузы.*

Анализ исследования BIG1-98 свидетельствует о том, что пациенты промежуточного риска характеризуются благоприятными исходами при любом режиме, включающем *ингибиторы ароматазы*, в то время как пациенты самого низкого риска имеют благоприятные отдаленные результаты на одном ***тамоксифене* [168].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

У пациентов высокого риска пременопаузального возраста с вовлечением ЛУ (pN+), закончивших 5-летнее адъювантное лечение **тамоксифеном*, оправдано продолжение такого же лечения до 10 лет [167].

1.17 Лечение метастатического РМЖ

1.17.1 Хирургическое лечение метастатического РМЖ

Хирургическое удаление первичной опухоли у больных IV стадии может быть рекомендовано у больных с метастазами в кости, ответивших на системное лечение [45].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется биопсия из доступного метастатического очага с определением биологического подтипа опухоли. Дальнейшее лечение планируется в соответствии с полученными результатами [172-174].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

1.17.2 Лекарственное лечение метастатического РМЖ

Современная противоопухолевая стратегия лекарственного лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) направлена на увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни больных (Переводчикова Н. И., 2011).

В таблицах 27-41 представлены сводные данные по системной терапии метастатического рака молочной железы.

Таблица 27. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Пременопауза*(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б)Без наличия висцеральных метастазов В)Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Эндокринотерапия	
	Схема хими-отерапии	Вариант эндокринотерапии	Предпоч-тительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Тамоксифен	Таксаны	Таксаны	Выключение функции яичников **Фулвестрант + Палбоциклиб	± выключение функции яичников
	**Доцетаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулве	± выключение функции яичников

					странт +Пал-боциклиб	
	**Паклитаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант + Пал-боциклиб	± выключение функции яичников
	Таксаны+ антрациклины	**Тамоксифен	**Эрибулин (пациентка должна получить не менее 2 линии химиотерапии)	Фторафур, **капецитабин	Выключение функции яичников **Фулвестрант + Пал-боциклиб	± выключение функции яичников

Таблица 28. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		**Эндокринотерапия**	
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	**«А»**	**«Б»**
	Антрациклины	**Тамоксифен		Таксаны	Выключение функции яичников **Фулвестрант + Пал-боциклиб	± выключение функции яичников
	**Доцетаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант +Палбоциклиб	± выключение функции яичников
	**Паклитаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант + Пал - боциклиб	± выключение функции яичников
	Таксаны + антрациклины	**Тамоксифен	**Эрибулин (пациентка должна получить не менее 1 линии химиотерапии)	Фторафур, **капецитабин	Выключение функции яичников **Фулвестрант +Пал-боциклиб	± выключение функции яичников

Таблица 29. Системная терапия метастатического РМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение	Лечение	
		Химиотерапия	
	Схема химиотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел	Антрациклины	Антрациклины
	Таксаны + антрациклины	**Иксабепилон + **капецитабин; **эрибулин (пациентка должна получить не менее 1 линий химиотерапии)	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 30. Системная терапия метастатического РМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение	Лечение	
		Химиотерапия	
	Схема химиотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел	Антрациклины	Антрациклины
	Таксаны + антрациклины	**Иксабепилон + **капецитабин **эрибулин (пациентка должна получить не менее 2 линий химиотерапии	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 31. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных ме- тастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
				Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»

	Анрацик лины	**Тамо ксифен	**Траст узумаб		Таксаны	± выключение функции яичников	**Лапа - тиниб + **Траст узумаб; **перту - зумаб + **траст у- зумаб	**Лапат иниб
	Антраци клины	**Тамо ксифен	Без **тра- стузума ба		Таксаны	± выключение функции яичников	**Перт у- зумаб + **траст узумаб	**Траст узумаб
	**Доцет аксел	**Тамо ксифен	**Траст узумаб		**Пакл итаксел	± выключение функции яичников	**Лапа - тиниб + **траст узумаб	**Лапат иниб
	**Доцет аксел	**Тамо ксифен	**Траст узумаб	NB (без химиоте рапии)	NB (без химиоте рапии)	± выключение функции яичников	**Траст узумаб эмтанзи н	

Таблица 32. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидив-ный период ме-нее 5 лет, б) наличие вис-церальных мета-стазов, в) клини-ческие проявле-ния метастатиче-ского поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
				Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химио-терапии	Вариант эндо-крино-терапии	Вариант таргетной терапии	Пред-почти-тельный стандарт «А»	Реко-менду-емый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Антрац иклины	**Тамо ксифен	**Трастуз умаб		Таксаны	± выключение функции яичников		**Лапа - тиниб + **траст у- зумаб; **перту зумаб + **траст узумаб	**Лапат иниб
	Антрац иклины	**Тамо ксифен	Без **тра стузумаба		Таксаны	± выключение функции яичников		**Перт узумаб + **траст узумаб	**Траст узумаб
	**Доце таксел	**Тамо ксифен	**Трастуз умаб		**Пакли- таксел	± выключение функции яичников		**Лапат иниб + **траст узумаб	**Лапат иниб
	**Доце таксел	**Тамо ксифен	**Трастуз умаб			± выключение функции яичников		**Траст узумаб	

							эмтанзин, NB (без химиотерапии)	
	**Доцетаксел	**Тамоксифен	Без **трастузумаба		**Паклитаксел	± выключение функции яичников	**Трастузумаб	**Трастузумаб

Таблица 33. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных ме- тастазов В) Без клинических проявлений мета- статического пора- жения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химио-терапии	Вариант тар гетной тера-пии	Предпочти-тельный стандарт «А»	Рекомендуе-мый стан-дарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Трастузумаб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Антрациклины	Без **трастузу-маба		Таксаны	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		**Паклитаксел	**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	**Трастузумаб эмтанзин	
	**Доцетаксел	Без **трастузу-маба		**Паклитаксел	**Трастузумаб	**Трастузумаб
	**Паклитаксел	**Трастузумаб		**Доцетаксел	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Паклитаксел	**Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	**Трастузумаб эмтанзин	

	**Паклитаксел	Без трастузу-маба		**Доцетаксел	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб

Таблица 34. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Пременопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химиотерапии	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стан- дарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Таксаны, Антрациклины,	**Трастузумаб	**Эрибулин, **иксабепилон	Соединения платины, **гемцитабин, **винорелбин	**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Таксаны + антрациклины	**Трастузумаб	Без химиотерапии	Без химиотерапии	**Трастузумаб эмтанзин	

Таблица 35. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Эндокринотерапия	
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклин-содержащая ± таксансодержащая	**Тамоксифен			**Фулвестрант, Палбоциклиб + Ингибиторы ароматазы **Рибоциклиб+ ингибиторы ароматазы	Нестероидные ингибиторы ароматазы

	Антрациклин содержащая ± таксансодер-жащая	Нестероидные ингибиторы ароматазы			**Фулвестрант, Палбоциклиб + **Фулвестрант, если нестероидные ингибиторы ароматазы использовались в 1-й линии, возможна терапия препаратом **эверолимус + стероидные ингибиторы ароматазы	Стероидные ингибиторы ароматазы
	Антрациклин-содержащая ± таксансодер-жащая	Стероидные ингибиторы ароматазы	–	–	**Эверолимус + нестероидные ингибиторы ароматазы, **Фулвестрант, Палбоциклиб + **Фулвестрант	Нестероидные ингибиторы ароматазы
	Антрациклин-содержащая ± таксансодер-жащая	**Тамоксифен + ингибиторы ароматазы (стероидные и нестероидные)	-	-	**Эверолимус + смена ингибиторов ароматазы, **Фулвестрант, Палбоциклиб + **Фулвестрант	Мегестрола ацетат

Таблица 36. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-) Постменопауза*(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральныхметастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Эндокринотерапия	
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»

	Схемы химиотерапии табл. 25	**Тамоксифен	Схемы химиотерапии табл. 25	Схемы химиотерапии табл. 25	**Фулвестрант, Палбоциклиб + Ингибитор ароматазы **Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы	Нестероидные ингибиторы ароматазы
	Схемы химиотерапии табл. 25	Нестероидные ингибиторы ароматазы	Схемы химиотерапии табл.25	Схемы химиотерапии табл.25	Палбоциклиб+ **Фулвестрант, если нестероидные ингибиторы ароматазы ис пользовались в 1-й линии, воз можна терапия препаратом **эверолимус+ стероидные ингибиторы ароматазы	Стероидные ингибиторы ароматазы
	Схемы химиотерапии табл. 25	Стероидные ингибиторы ароматазы	Схемы химиотерапии табл. 25	Схемы химиотерапии табл.25	Палбоциклиб+ **Фулвестрант, **Эверолимус + нестероидные ингибиторы ароматазы, **фулвестрант	Нестероидные ингибиторы ароматазы

Таблица 37. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение	Лечение	
		Химиотерапия	
	Схема химиотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел		Антрациклины
	**Паклитаксел		Антрациклины
	**Доцетаксел + антрациклины	Пациентка должна получить не менее 2 линий химиотерапии (**иксабепилон + **капецитабин), **эрибулин	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 38. Системная терапия метастатического РМЖ ER /PR(-); HER-2(-) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного или нескольких признаков:	Предшествующее лечение	Лечение
		Химиотерапия

а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральныхметастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Схема химиотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Доцетаксел, антрациклины	**Иксабепилон + капецитаин, **эрибулин	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 39. Системная терапия метастатического РМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клиниче- ских проявле- ний метастати- ческого пора- жения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
				Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химиоте - рапии	Вариант эндо- криноте - рапии	Вариант таргет- ной те- рапии	«А»	«Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Схемы химио- терапии табл. 25	**Тамоксифен	**Трастузумаб	Схемы химио- терапии табл.25	Схемы химио- терапии табл.25		Нестеро- идные ингибиторы ароматазы	**Лапа- тиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб (если проводится химиотерапия **доцетакселом	**Лапатиниб
	Схемы химиотерапии табл.25	Стероидные ингибиторы ароматазы	Без **трастузумаба	Схемы химиотерапии табл. 25	Схемы химиотерапии табл.25		Нестеро- идные ингибиторы ароматазы	**Перту- зумаб + **трастузумаб (если прово- дится химиоте- рапия **доцетак селом)	**Трастузумаб

Таблица 40. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

А) Безрецидивный период более 5 лет. Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений мета-статического пора- жения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химио-терапии	Вариант тар-гетной тера-пии	Предпочти-тельный стан- дарт «А»	Рекомендуе-мый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Трастузум аб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузума б; **пертузума б + **трастузума б	**Лапатиниб
	Антрациклины	Без **трастузу-маба		Таксаны	**Пертузума б + **трастузума б	**Трастузум аб
	**Доцетаксел	**Трастузум аб		**Паклитакс ел	**Лапатиниб + **трастузума б	**Лапатиниб
	**Доцетаксел	**Трастузум аб		Без химиоте-рапии	**Трастузум аб эмтанзин	
	**Доцетаксел	Без трастузу-маба		**Паклитакс ел	**Трастузум аб	**Трастузум аб
	**Паклитаксел	**Трастузум аб		**Доцетасел	**Лапатиниб + **трастузума б, **пертузума б + **трастузума б	**Лапатиниб

Таблица 41. Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER-2(+) Постменопауза *(Полный список схем лечения см. в разделе системное лечение МРМЖ)

Наличие одного илинескольких признаков: а) безрецидив-ный период ме нее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления ме тастатического поражения ор-	Предшествующее лечение		Лечение			
			Химиотерапия		Таргетная терапия	
	Схема химио-терапии	Вариант тар-гетной тера-пии	Предпочти-тельный стандарт «А»	Рекомендуе-мый стандарт «Б»	«А»	«Б»

ганов						
	Антрациклины	**Трастузумаб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Антрациклины	Без **трастузумаба		Таксаны	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		**Паклитасел	**Лапатиниб + **трастузумаб4	**Лапатиниб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		Без химиотерапии	**Трастузумаб эмтанзин	

1.17.3 Гормонотерапия мРМЖ

Метастатический РМЖ люминального типа (ER+, HER2-,) – волнообразно протекающее заболевание с высокой частотой метастазирования в кости.

Все пациентки с люминальным РМЖ, не нуждающиеся в начале химиотерапии (симптомные метастазы, висцеральный криз) должны получать эндокринотерапию в качестве основного метода лекарственной терапии. При прогрессировании на первой линии терапии при отсутствии признаков висцерального криза эндокринотерапия может быть продолжена.

Критерии висцерального криза*: Висцеральный криз определяется как тяжелая дисфункция органов, которая характеризуется выраженными клиническими симптомами, лабораторными изменениями и быстрым прогрессированием заболевания. Висцеральный кризис является клиническим показанием для назначения более быстрой и эффективной терапии (химиотерапии), поскольку другой вариант лечения при прогрессировании, вероятно, будет невозможен [175].

Опции эндокринотерапии у пациенток в пременопаузе ограничены использованием **тамоксифена, который, как правило использовался ранее в адъвантных режимах. Кроме того, эффективность терапии **тамоксифеном при метастатическом РМЖ низка, что делает актуальным выключение функции яичников (лекарственным или хирургическим путем). Дальнейшая эндокринотерапия соответствует таковой при менопаузе [176-178].

Важнейшим фактором для выбора эндокринного режима является безрецидивный интервал, согласно которому опухоли делятся на гормоночувствительные или гормонорезистентные.

Критерии гормоночувствительности/гормонорезистентности*:

Гормоночувствительность люминального РМЖ определяется отсутствием прогрессирование заболевания на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии и в течение 1 года после ее окончания; в такой клинической ситуации возможно повторное назначение ранее использованных эндокринных агентов.

Первичная гормонорезистентность (гормонорефрактерность) – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I-III стадии в течение первых 2-х лет адъювантной эндокринотерапии; кроме того, первичной гормонорезистеностью трактуют прогрессирование заболевания в течение первых 6 месяцев эндокринотерапии у больных с метастатическим РМЖ.

Вторичная гормонорезистеность – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I-III стадии на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии после 2-х лет от ее начала, а также в течение первого года после ее окончания. Кроме того, первичной гормонорезистеностью трактуют прогрессирование заболевания у больных с метастатическим люминальным РМЖ в срок после 6 месяцев от начала эндокринотерапии. У пациенток с гормонорезистеностью требуется смена режима эндокринотерапии.

Прогрессирование заболевания после трех последовательных линий является признаком нечувствительности опухоли к эндокринотерапии и является основанием для перехода на дальнейшую химиотерапию [175].

Важнейшим фактором для выбора эндокринного режима является безрецидивный интервал, согласно которому опухоли делятся на гормоночувствительные или гормонорезистентные.

Последовательное применение нескольких линий гормонотерапии: антиэстрогенов (****тамоксифена*, ***фулвестранта*), ингибиторов ароматазы нестероидных (*летрозола* или ***анастрозола*), стероидных ингибиторов ароматазы (*эксеместана*), прогестинов (*мегестрола*) позволяет относительно долго сохранять высокое качество жизни данной категории больных. Приоритетность и последовательность назначения той или иной линии ГТ рассматриваются индивидуально в каждой конкретной ситуации и зависят от возраста больной, длительности безрецидивного периода, эффективности предшествующей ГТ, сопутствующей патологии и т. д.

Высокая эффективность ГТ в анамнезе позволяет предполагать хороший эффект последующей терапии препаратами гормонального действия. Назначение ****тамоксифена* производится как в менопаузе, так и в репродуктивном периоде, ингибиторы ароматазы применяются только в менопаузе. Больным с гиперэкспрессией HER-2 в периоде постменопаузы предпочтительно назначение *ингибиторов ароматазы*.

Наряду с ****тамоксифеном* может применяться и *торемифен*, который близок *тамоксифену* по активности и эффективности при лечении распространенного РМЖ [179].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Тамоксифен* и *торемифен* относятся к соединениям, связывающимся с эстрогенными рецепторами (SERM) и влияющими на их активность в различных тканях по-разному. Проявляя антиэстрогенную активность на уровне эпителия молочных желез, они могут действовать как эстрогены в некоторых других тканях. Эстрогенный и соответственно побочный эффект этих соединений неодинаков. **Тамоксифен* обладает более выраженным эстрогенным действием в отношении эндометрия и развития венозных тромбоэмболий, чем *торемифен* и другие [180].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

1.17.4 ГТ и комбинированная терапия при метастатическом РМЖ

1.17.4.1 Период пременопаузы

I линия – назначение антиэстрогенов **тамоксифена,* после овариальной супрессии ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклин-зависимых киназ (Палбоциклиб; **Рибоциклиб), **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб (у пациенток, получаввших гормональную терапию ранее).

II линия – назначение антиэстрогенов **тамоксифена,* после овариальной супрессии ингибиторы ароматазы ± **Рибоциклиб, **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб. Ингибиторы ароматазы+**Эверолимус

III линия – а) прогестины; б) андрогены.

Хирургическая кастрация целесообразна при прогрессировании опухолевого процесса, а также при персистирующих кистах яичников.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

1.17.4.2 Период постменопаузы

I линия – назначение антиэстрогенов **тамоксифена* или торемифена, ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклин-зависимых киназ (Палбоциклиб; **Рибоциклиб), **фулвестрант ± **Рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб (у пациенток, получавших гормональную терапию ранее). **фулвестрант ± **алпелисиб для пациентов с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

II линия – назначение антиэстрогенов **тамоксифена,*

ингибиторы ароматазы ± **Рибоциклиб, **фулвестрант ± **Рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб. **фулвестрант ± **алпелисиб для пациентов с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) Ингибиторы ароматазы+**Эверолимус

III линия – а) прогестины; б) андрогены.

Нестероидные антиэстрогены **тамоксифен* и *торемифен* обладают различным по направленности действием в различных тканях. На эпителий молочной железы они

действуют как антиэстрогены, на эндометрий - как эстрогены (хотя в последнем случае неблагоприятное влияние **_тамоксифена_ выражено в значительно большей степени). Применение **_тамоксифена_ сопровождается рядом побочных эффектов, среди которых, как правило, описывают железисто-кистозную гиперплазию эндометрия, в редких случаях развитие рака эндометрия, тромбоэмболии легочных сосудов, стенокардию. У женщин репродуктивного возраста частым осложнением применения **_тамоксифена_ является образование кист яичников, сопровождающееся продукцией больших количеств эстрогенов. Частота образования кист в пременопаузе составляет 34 - 49 %, а у больных в менопаузе 1,1% [181].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Уровень эстрадиола в сыворотке может, по крайней мере, в течение определенного периода времени достигать 1305-3765 пмоль/л [181].

Кисты яичников на фоне применения **_тамоксифена_ могут исчезать самостоятельно, но, если этого не происходит, обсуждается применение одновременно с **_тамоксифеном_ агонистов ГТ-РГ, о чем уже говорилось выше.

У большей части женщин, у которых на фоне ХТ наступала менопауза, в последующем при проведении терапии **_тамоксифеном_ или ингибиторами ароматазы цикл мог восстанавливаться, что требует постоянного контроля за уровнем эстрогенов и гонадотропинов [182].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Если ХТ не приводит к выключению менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, у них, тем не менее, наблюдается снижение овариального резерва. Это фиксируется по изменению таких параметров как гонадотропины, эстрадиол, антимюллеров гормон, ингибин В и некоторые другие [183].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

В противоположность нестероидным агонистам эстрогенов стероидный антиэстроген **_фулвестрант_ является антагонистом эстрогенов, не обладающим эстрогеноподобной активностью. От нестероидных антиэстрогенов препарат отличает также более высокая связываемость с рецепторами эстрогенов и лучшая переносимость.

К группе агонистов ЛГ-РГ относятся следующие препараты: 1) **_бусерелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней); 2) **_гозерелин_ (3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней); 3) **_лейпрорелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), 4) **_трипторелин_. Широко используются депонированные средства. Торемифен 60 мг/сутки [179].

Уровень убедительности рекомендаций – В(уровень достоверности доказательств – 2)

**_Анастрозол_ (1 мг один раз в день) = 4,2% полных Рм + 8,4% частичных Рм + 31,1% стабилизации у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы [184].

Уровень убедительности рекомендаций – В(уровень достоверности доказательств – 2)

Летрозол (2,5 мг/сутки) в сравнении с **_тамоксифеном_ (20 мг/сутки) соотв. в группах 453 и 454 больных распространенным РМЖ = медиана времени до прогрессирования – соотв. 9,4 и 6,0 мес., медиана ПЖ – 34 и 30 мес. [185].

Уровень убедительности рекомендаций – В(уровень достоверности доказательств – 2)

Летрозол+ палбоциклиб

Летрозол (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) + *палбоциклиб* (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3-х недель с недельным перерывом) показал в первой линии превосходную клиническую эффективность по сравнению с одним *летрозолом* в рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-l/TRIO-18 [186].

Уровень убедительности рекомендаций – В(уровень достоверности доказательств – 2)

Летрозол (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) + **рибоциклиб* (ингибитор CDK 4/6) в первой линии по сравнению с одним *летрозолом* в рандомизированном исследовании III фазы MONALEESA-2 снижает риск прогрессирования на 44% [187-188].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Эксеместан (25 мг/сут) в с равнении с **тамоксифеном* в качестве первой линии терапии распространенного РМЖ у пациенток в периоде постменопаузы = соотв. 44,% и 30% Рм, медиана ПЖ – соотв. 11 и 7 мес. [189].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Эксеместан (25 мг/сут) + **эверолимус* (10 мг/сут) внутрь ежедневно у больных при резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (*летрозолу* или **анастрозолу*). [190].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

***Фулвестрант* (500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг) в 1 и 15 дни). Медиана ОВ составила 26,4 мес в группе 500 мг и 22,3 мес в группе 250 мг (p=0,02). Существенных отличий по токсичности между группами не зарегистрировано Исследование CONFIRM: 7,5% пациентов были предлечены тамоксифеном, 42,5% – ингибиторами ароматазы после адъювантной терапии, 48,3% на момент включения были с прогрессией при адьювантной тера- пии (в инструкции отражено, как прогрессия после терапии местно-распространененных форм), 35,9% – с прогрессией при 1-й линии терапии первично метастатического РМЖ (в инструкции отражено, как прогрессирование первично диссеминированных форм).

При висцеральных метастазах клинический эффект **фулвестранта по разным исследованиям: CONFIRM, 020–021 и др.) достигает 50% [191].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Фулвестрант* (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1 и 15 дни) в сравнении с **анастрозолом* 1 мг внутрь ежедневно в терапии первой линии мРМЖ [192].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Фулвестрант+ алпелисиб Пациенты* с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1 и 15 дни) + *алпелисиб* 300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды.

Результаты исследования SOLAR-1**:** Показано что, алпелисиб в комбинации с фулвестрантом почти вдвое увеличил медиану выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с монотерапией фульвестрантом у пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы с опухолями, в которых имеется мутация *PIK3CA* (медиана PFS: 11,0 месяцев против 5,7 месяцев; HR = 0,65, 95% ДИ: 0,50-0,85; p < 0,001). Анализ подгруппы по PFS продемонстрировал устойчивую эффективность препарата алпелисиб, в том числе у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) и с наличием висцеральных метастазов.

***Фулвестрант + палбоциклиб*

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1 и 15 дни) + *палбоциклиб* (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3-х недель с недельным перерывом) показал во второй линии значимую клиническую эффективность по сравнению с одним ***фулвестрантом* в рандомизированном исследовании PALOMA-3 (увеличение медианы времени до прогрессирования с 4,6 мес до 9,5 мес; p<0,0001) [193].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1 и 15 дни) + **рибоциклиб (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3-х недель с недельным перерывом) [194].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Прогестины, наиболее часто применяемые в ГТ РМЖ, – ***медроксипрогестерон* и *мегестрол*.

Мегестрол ацетат (40 мг внутрь 4 раза в день) = 4,3% полных Рм + 7,9% частичных Рм + 28,5% стабилизаций у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы [192].

Поддерживающая гормонотерапия рекомендуется больным с быстро прогрессирующим, агрессивным ГР+ РМЖ после достижения клинического эффекта от ХИМИОТЕРАПИИ 1-й линии (контроль заболевания после 4-8 циклов ХТ 1-й линии) и не ПОЛУЧАВШИМ ГОРМОНОТЕРАПИЮ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ. **Фулвестрант 500 мг в/м, 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1, 15 и 28 дни).

Выживаемость без прогрессирования Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне фулвестранта в исследовании FANCY составила 16,1 мес. Или поддерживающая гормонотерапия ИА:

**Анастрозол (1 мг/сут один раз в день);

**Летрозол (2,5 мг/сут)

**Эксеместан (25 мг/сут)

Результаты ретроспективных исследований поддерживающей гормональной терапии РМЖ Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получивших поддерживающую терапию, при терапии фулвестрантом составила 16,3 мес и более чем в два раза превысила медиану ВБП в группе больных, не получавших поддерживающую ГТ

Различия в ВБП транслировались в различия в ОВ. Медиана ОВ в группе больных, получивших поддерживающую терапию, составила 48,1 мес и была на 18,1 месяцев больше по сравнению с медианой ОВ в группе больных, не получавших поддерживающую ГТ [195].

1.17.5 Химиотерапия метастатического рака молочной железы

Химиотерапия в качестве первой линии терапии показана в следующих клинических ситуациях: при лечении «ЭР-» опухолей, при лечении больных с висцеральным кризом; при лечении быстро прогрессирующих агрессивных опухолей [196].

МХТ рака молочной железы:

***Винорелбин;*

***Гемцитабин;*

***Доксорубицин;*

***Доксорубицин пегилированный липосомальный;*

***Доцетаксел;*

***Иксабепилон;*

***Карбоплатин;*

***Капецитабин;*

***Паклитаксел;*

***Паклитаксел+альбумин;*

***Цисплатин;*

***Эпирубицин;*

***Эрибулин.*

**Доксорубицин в сравнении с **паклитакселом в качестве МХТ первой линии распространенного РМЖ = **доксорубицин более эффективно устраняет боли, особенно боли в костях, но хуже переносится больными, чем **паклитаксел [197].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

*Пегилированный липосомальный **доксорубицин** (ПЛД; 50 мг/м^2 1 раз в 4 неделеи) и ***доксорубицин* были сопоставимы в отношении ВБП (соотв. 6,9 мес. и 7,8 мес.); ОВ – соотв. 21 мес. и 22 мес. Общий риск кардиотоксичности был достоверно выше на фоне применения ***доксорубицина*, чем ПЛД (ОР 3,16; $p<0.001$). Соотв. нейтропения – 4% и 10%, алопеция – 20% и 60%, рвота 19% и 31%, ладонно-подошвенный синдром – 48% и 2%, стоматиты – 22% и 15% [198].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Эпирубицин* 100 мг/м^2 в 1 день трехнедельного цикла [199-200].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Доцетаксел* (100 мг/м^2 в 1 день трехнедельного цикла) = 30% Рм в группе 203 больных РМЖ, рефрактерных к антрациклинам [201].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Паклитаксел* (175 мг/м^2 в/в 3-часовая инфузия 1 раз в 3 недели) с премедикацией **дексаметазоном* (20 мг внутрь или в/м за 12 и 6 часов до введения **паклитаксела*), **дифенгидрамином* (50 мг в/в за 30-60 минут) и *циметидином* (300 мг) или **ранитидином* (50 мг в/в за 30-60 минут до введения **паклитаксела*) [202-203].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Паклитаксел* 80 мг/м^2 еженедельно в виде 1-часовой инфузии до наступления прогрессирования или токсичности приводит к 25% объективного эффекта во второй линии терапии, а в первой — к 33% [204].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Паклитаксел+альбумин* (260 мг/м^2 30-минутная инфузия) = превосходит обычный **паклитаксел* по эффективности (p<0,001) и по времени до прогрессирования (p<0,03), не требует премедикации, реже вызывает нейтропению 4 ст., обладает выраженной нейротоксичностью; частичные Рм у 4 (24%) из 17 больных РМЖ с прогрессированием на фоне лечения **паклитакселом* или **доцетакселом* [205].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Винорелбин* (80 мг/м^2 внутрь еженедельно (после 3 приема – 60 мг/м^2) = медиана выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим РМЖ при монотерапии пероральным **винорелбином* колеблется от 4,0 до 8,2 мес. [206].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Гемцитабин* (800-1250 мг/м^2 30-минутные инфузии в 1, 8, 15 дни циклами по 28 дней) = 25% Рм [207].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Иксабепилон* (40 мг/м^2 в/в в 1 день каждые 3 недели) в качестве монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, **капецитабину*) = общая эффективность – 11,5%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,1 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,6 мес [208].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в два приема ежедневно с 1 по 14 день циклами по 3 недели)

**Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в два приема ежедневно с 1 по 14 день циклами по 3 недели) = полные и частичные Рм у 20% больных метастатическим РМЖ, резистентным к

**паклитаксел*, и у 29% больных РМЖ, резистентным к **паклитаксел* и *антрациклинам* [209].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в два приема ежедневно с 1 по 14 день циклами по 3 недели) в сравнении с **паклитакселом* (175 мг/м^2 в/в один раз в 3 недели) = соотв. 36 и 26% Рм, стабилизаций – 23 и 45%. Нейтропения 3-4 ст. – соотв. 14 и 58% [210].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла)

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла) у больных метастатическим РМЖ, ранее получавших *антрациклины* и *таксаны* = медиана выживаемости – соотв. 13,1 и 10,6 мес для пациентов, получавших **эрибулин, и терапию по выбору врача [211].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла) в сравнении с **капецитабином* = медиана ОВ – соотв. 15,9 и 14,5 мес, p = 0,056; частота объективного ответа – соотв. 11,0 % и 11,5 % [212].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Схемы ПХТ метастатического рака молочной железы

**Винорелбин 60 мг / м2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; со 22-го дня – 80 мг / м2 1 раз в неделю + **капецитабин 1000 мг / м^2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.

Исследование NorCap-CA223. Final Results of the Randomized Phase II NorCap-CA223 Trial Comparing First-Line All-Oral Versus Taxane-Based Chemotherapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 2016 [213].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Доцетаксел* (75 мг/м^2 в 1 день) + **капецитабин* (1650 мг/м^2 /день в 1-14 дни) 4 цикла по 3 недели в сравнении с МХТ **доцетакселом (100 мг/м^2 в 1 день), 4 цикла по 3 недели в группах соотв. 31 и 30 больных РМЖ, резистентным к антрациклинам = соотв. Рм 45% и 30%, медиана ПЖ – 14 и 11 мес. В I группе **доцетаксел + **капецитабин токсичность (ладонно-подошвенный синдром, миелодепрессия, алопеция, абдоминальный дискомфорт) 2-3 ст. – 68%, 4 ст. – 29%. Во II группе токсичность (лихорадка, миалгия, артралгия, нейтропения) 2-3 ст. – 50%, 4 ст. – 33% [214].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Иксабепилон + **капецитабин: **иксабепилон 40мг/м^2 однократно в 1-й день 21-дневного цикла + **капецитабин 2 г/м2 per os с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла Исследование CA163–046, CA163–048. Преимущество по увеличению сроков ВБП при комбинированном использовании **иксабепилона с **капецитабином по сравнению с моно- терапией **капецитабином в обоих исследованиях. Медиана ВБП при применении **иксабепилона и **капецитабина – 5,8 мес, **капецитабина – 4,2 мес [215].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Паклитаксел* (80 мг/м2 в 1 день и 8 и 15 дни каждые 28 дней)+10мг/ кг каждые две недели Бевацизумаб в сочетании с **паклитакселом значительно увеличивал выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с **паклитакселом в монотерапии (медиана – 11,8 и 5,9 месяца соответственно; относительный риск (ОР) прогрессирования – 0,6 [216].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

1.17.6 Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ

Таблица 42. Режимы анти-HER2 терапии на основе **трастузумаба

Линия лекарственного лечения	**Пациентки, не получавшие ранее **трастузумаб, или получавшие более года назад в адъюванте**	**Пациентки, предлеченные **трастузумабом и получавшие **трастузумаб менее 6 месяцев назад в адъюванте**
1	**Трастузумаб+**доцетаксел **Трастузумаб+**паклитаксел **Трастузумаб+ГТ **Пертузумаб + **трастузумаб + **доцетаксел	**Трастузумаб эмтанзин
2	**Трастузумаб эмтанзин	Лапатиниб + **капецитабин
3	Лапатиниб + **трастузумаб	Лапатиниб + **трастузумаб
4	**Трастузумаб+ ХТ или **Трастузумаб+ГТ	

TD ***трастузумаб+**доцетаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг и затем 2 мг/кг, 1 раз в неделю) + ***доцетаксел* (100 мг/м^2 один раз в 3 недели)} в сравнении с МХТ ***доцетакселом* (100 мг/м^2 один раз в 3 недели) в группах соотв. 92 и 94 больных HER2-положительным метастатическим РМЖ = соотв. 61% и 34% Рм, медиана длительности Рм – 11,7 и 5,7 мес, медиана ПЖ – 31,2 и 22,7 мес [217].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

TP ***трастузумаб* + ***паклитаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1 день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***паклитаксел* (175 мг/м^2 один раз в 3 недели)} в сравнении с ***паклитакселом* (175 мг/м^2 один раз в 3 недели) в группах соотв. 92 и 96 больных HER2-положительным метастатическим РМЖ = соотв. 41% и 17% Рм, медиана продолжительности Рм – 10,5 и 4,5 мес., медиана ПЖ – 22,1 и 18,4 мес. [218].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Анастразол + **трастузумаб

***анастрозол* 1 мг/день + ***трастузумаб* (4 мг/кг в 1 день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг)

**Трастузумаба в комбинации с **анастрозолом в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим раком молочной железы с HER2-гиперэкспрессией и положительными эстрогеновыми и/или прогестероновыми рецепторами увеличивает срок выживаемости без прогрессирования заболевания с 2,4 мес. (монотерапия **анастрозолом) до 4,8 мес (комбинация **анастрозола с **Трастузумабом) [219].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

PTD {***пертузумаб* (420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1 день 1 раз в 3 недели) + ***доцетаксел* 75-100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 недели**}**.

Нагрузочная доза препарата **пертузумаб составляет 840 мг, далее каждые 3 нед. вводится поддерживающая доза 420 мг. Для **трастузумаба при применении в комбинации с препаратом **пертузумаб рекомендуется следующий режим дозирования: нагрузочная доза – 8мг / кг, поддерживающая доза – 6мг / кг массы тела каждые 3 нед. При применении в комбинации с препаратом **пертузумаб рекомендуемая начальная доза **доцетаксела составляет 75мг/м^2. При хорошей переносимости в первом цикле доза **доцетаксела может быть увеличена до 100мг/м2 в последующих циклах. Исследование CLEOPATRA: медиана ВБП, оцениваемая исследова- телями, составила 12,4 мес (95% ДИ 10,4–13,5) в группе плацебо и 18,7 мес (16,6–21,6) в группе **пертузумаба (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81). При медиане наблюдения 30 мес медиана ОВ в группе плацебо составила 37,6 мес, в группе **пертузумаба не достигнута (95% ДИ 42,4 – НД). Объективный ответ в группе плацебо зарегистрирован в 69,3%, в группе **пертузумаба – в 80,2% случаев. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 115 (29%) из 396 больных, получавших плацебо, **трастузумаб и **доцетаксел, и у 148 (36%) из 408, получавших **пертузумаб, **трастузумаб и **доцетаксел [220].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

TV **Трастузумаб+**винорелбин

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1 день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***винорелбин* (25 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни циклами по 3 недели)} в сравнении с МХТ ***винорелбином* в группе больных HER2-положительным метастатическим РМЖ = соотв. 52% и 26% Рм [221].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед.) в сочетании с **винорелбином (60 мг/м внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; начиная с 22-го дня – 80 мг/м 1 раз в неделю) [222-223].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Продолжение лечения ***трастузумабом* после прогрессирования с заменой только «комбинаторного цитостатика» в сравнении с прекращением лечения ***трастузумабом*

способствует очевидному улучшению результатов лечения (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**3).

Таблица 43. Эффективность продолжения терапии **трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: общая выживаемость (ОВ) [Семиглазова Т. Ю., Семиглазов В. В., Филатова Л. В и др., 2011]

Исследование	**Отсчет выживаемости**	**ОВ, мес.**		
		с Т	**без Т**	**p**
Проспективные исследования:				
Montemurro F. et al., 2005, (n=111)	С начала Т	30,1	30,2	-
	С прогрессирования	21,0	18,7	-
Antoine E. C. et al., 2007, (n=87)	С начала Т	27,1	15,6	0,08
	С прогрессирования	15,5	11	0,02
Bartsch, 2007, (n=40)	С начала Т	24	-	-
Von Minckwitz G., 2008, (n=156)	С начала 2 режима	25,5	20,4	0,26
Blackwell R. L., 2010, (n=148)	С начала 2 режима	12,0	8,1	0,106
Extra J. M., 2010, (n=107)	С начала Т	-	16,8	<0,001
	С прогрессирования	21,3	4,6	<0,000
Ретроспективные исследования:				
Stemmler H. J., 2005, (n=23)	С рецидива	62,4	38,5	0,01
Montemurro F., 2006, (n=40)	С начала Т	30,1	30,2	-
Jackisch C., 2007, (n=112)	С прогрессирования	20,1	13,4	0,0014

Примечание. Т-**Трастузумаб.

Продолжение лечения **_трастузумабом_* в сравнении с прекращением лечения **_трастузумабом_* у больных после выявления метастазов в головном мозге = медиана времени до прогрессирования интракраниальных очагов – соотв. 7,8 и 2,9 мес (p=0,006).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Схема **ТХ** {**_трастузумаб_ + **_капецитабин_**} в сравнении с МХТ **_капецитабином_* у 156 больных HER2-позитивным РМЖ с прогрессированием после первой линии лекарственной терапии или адъювантного лечения, основанных на **_трастузумабе_*, = Рм – соотв. 48% и 27% (p=0,011), медиана выживаемости до прогрессирования – соотв. 8,2 и 5,6 мес [224].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Схема **TL** {**трастузумаб + лапатиниб}

Исследование EGF104 900. Лапатиниб + **трастузумаб: лапатиниб 1000 мг в сутки + **трастузумаб 4мг/м2 нагрузочная доза + 2мг/м2 еженедельные введения.

в сравнении с монотерапией *лапатинибом* у HER2-позитивных больных с прогрессированием на фоне лечения **_трастузумабом_*.

Выживаемость без прогрессирования – соотв. 12, 0 и 8,1 недель (p<0,008), клинически значимый ответ (Рм + стабилизация) – соотв. 24,7 и 12,4% (p=0,01), медиана общей выживаемости – соотв. 51,8 и 39 нед ОВ для пациентов на фоне двойной HER-2-блокады составляет 4,5 мес в общей популяции и 8,3 мес в популяции HR-пациенток [225].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Трастузумаб эмтанзин* (T-DM1; конъюгат ***трастузумаба*, стабильного связывающего агента и цитостатика; назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1 день 1 раз в 3 недели больным, получавшим ***трастузумаб*)

= медиана ВБП – 9,6 мес в сравнении с 6,4 мес при комбинации «**капецитабин + лапатиниб» (p<0,001), медиана ОВ – 30,9 мес против 25,1 мес (p<0,001); токсичность 3-4 ст. – соотв. 40,8% и 57%; наиболее частые побочные эффекты 3-4 ст. терапии T-DM1 – тромбоцитопения (12,9% против 0,2%), увеличение трансаминаз АСТ (4,3% против 0,8%) и АЛТ (2,9% против 1,4%); типичными и предсказуемыми осложнениями 3-4 ст. комбинации **капецитабин + лапатиниб – диарея (20,7% против 1,6%), ладонно-подошвенный синдром (16,4% против 0) и рвота (4,5% против 0,8 Исследование проходило при участии российских центров [226].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Трастузумаб для подкожного применения может заменить в/венный трастузумаб: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим:

**Герцептин п/к: фиксированная доза 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин)

**Герцептин в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза.

Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом.

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;

- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);

- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Исследование показало, отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введения трастузумаба [127-130].

Режимы анти-HER2 терапии на основе лапатиниба

Лапатиниб (1250 мг/сут. внутрь ежедневно) в комбинации с ***капецитабином* (2000 мг/м^2/сут. внутрь в 1-14 дни каждые 3 недели).

Лапатиниб + ***капецитабин* в сравнении с ***капецитабином* у 399 больных HER2+РМЖ = время до прогрессирования соответственно 27,1 и 18,6 мес. (p = 0,00013) [227].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с ингибиторами ароматазы (*летрозолом* 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно) [228].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Метрономная терапия

- **Капецитабин 650 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [229]
- **Капецитабин 1500 мг в день внутрь постоянно, длительно [230]
- **Капецитабин 800 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [230] или 825 мг/м^2 2 раза в день 21 день каждые 4 недели *(Taguchi et al., 2010)*
- **Винорелбин 50 мг/м внутрь в 1-й, 3-й, 5-й дни недели еженедельно независимо от площади поверхности тела. Режим дозирование указано в соответствии с проведенным исследованием [231].
- **Винорелбин 70 мг/м^2 раз в неделю, с фракционированием в дни 1, 3 и 5 на протяжении 3 недель, далее - 1 неделя препарат не принимается [232]
- **Винорелбин 40 мг/сут. внутрь в дни 1, 3 и 5 непрерывно + **капецитабин 500 мг 3 раза в сутки непрерывно + циклофосфамид 50 мг/сут [233].
- **Винорелбин (40 мг/сут внутрь в дни 1, 3 и 5 непрерывно) + **капецитабин (500 мг 3 раза в сутки непрерывно) [234].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Капецитабин 828 мг/м^2 2 раза в день + циклофосфан 33 мг/м^2 2 раза в день 1-14 дни 21-дневного цикла или без перерыва. 1-я и 2-я линии. ОЭ – 44,4%; КЭ – 57,8%; PFS – 10,7 мес [235].
- **Циклофосфан 65 мг/м^2 в день 1-14-й дни + капецитабин 1000 мг/м^2 2 раза в день 1-14 дни 21-дневного цикла [236].
- **Темозоломид 75 мг/м^2 + ЛТ на головной мозг или винорелбин 70 мг/м^2 внутрь 1, 3, 5-й дни + темодал 75 мг/м^2 1-21 дни. ОЭ – 52%; КЭ – 77%; TTP – 8 мес. (метастазы в головной мозг) [237].

**Циклофосфамид (50 мг/сутки внутрь ежедневно длительно) + **метотрексат (2,5 мг два раза в сутки в 1 и 2 дни еженедельно) = 19% Рм в группе 63 больных распространенным РМЖ, клинически значимый эффект (Рм + стабилизация) – 39%; выживаемость 1 год без прогрессирования – 26%. Токсичность минимальная [238-239].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

1.17.7 Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs)

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) чаще всего обнаруживаются при трижды-негативном, HER2 – позитивном и других высоко-пролиферирующих РМЖ.

Тройной негативный рак молочной железы

*Тройной негативный рак молочной железы b первая линия терапии в комбинации с наб-**паклитакселом (экспрессия PD-L1 ≥1%)*

Атезолизумаб 840 мг в день 1 и день 15 каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м^2, наб-**паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. В группе применения атезолизумаба в комбинации с наб-**паклитакселом было показано достоверное снижение риска прогрессирования или смерти на 38%, а также клинически значимое увеличение общей выживаемости почти на 10 месяцев (25,0 мес против 15,5 мес) по сравнению с монотерапией наб-**паклитакселом у пациентов с экспрессий PD-L1 более 1% [240].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Наследственный рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, диагностированное у пациентки, являющейся носителем мутации гена (генов), ответственного за развитие РМЖ. На долю наследственных форм приходится 5–10 % случаев РМЖ.

В зависимости от риска развития РМЖ выделяют гены с высокой и умеренной пенетрантностью. Гены с высокой пенетрантностью встречаются у 5-10% больных РМЖ, при этом пожизненный риск развития опухоли превышает 70-80%. К данной группе генов относятся: BRCA1,2, PTEN (Синдром Коудена), TP53 (Синдром Ли-Фраумени), STK11 (Синдром Пейтца-Егерса) и CDH1. Гены с умеренным риском диагностируются у 4-6% больных РМЖ, при этом пожизненный риск обычно не превышает 25-30%. Данную группу генов составляют: PALB2, CHEK2, ATM.

Тактика лечения пациенток с наследственным РМЖ зависит от степени пенетрантности генов [241].

Лечение пациенток с носительством мутации генов высокой пенетрантности:

1. *Локальное лечение:*

1.1 Пациентки с впервые диагностированным РМЖ при наличии BRCA1,2 – мутации и имеющие все условия для выполнения органосохранной операции (ОСО) не должны быть лишены этой возможности [242-243].

1.2 Хирургическое лечение исходной опухоли (ОСО или ипсилатеральная лечебная и контрлатеральная риск-редуцирующая мастэктомия (КРРМЭ)) у носителей мутации генов BRCA1,2 должно обсуждаться с учётом высокого риска рака контралатеральной молочной железы и ипсилатерального рака [244].

1.3 Для пациенток с впервые диагностированным РМЖ и наличием мутации генов BRCA1,2 может быть предложена мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса, в тех случаях, когда выполнение данного вида хирургического вмешательства возможно с учётом онкологических подходов [245].

1.4 Для пациенток РМЖ с мутацией генов BRCA1,2, которым после хирургического лечения (ОСО или мастэктомии) показана лучевая терапия, данный вид лечения не следует отменять из-за мутационного статуса, за исключением мутации гена TP53 [246-255].

1.5 Пациенткам РМЖ с мутацией генов BRCA1,2, которым выполнена (или планируется) односторонняя лечебная мастэктомия должна быть предложена КРРМЭ. КРРМЭ ассоциирована со снижением риска контрлатерального РМЖ; однако нет убедительных данных, что данное хирургическое вмешательство улучшает выживаемость. Для оценки риска контрлатерального РМЖ и роли риск-редуцирующей мастэктомии у носителей мутации генов BRCA1,2 должны учитываться следующие факторы: возраст пациентки на момент постановки диагноза, фамильная история РМЖ, общий прогноз, возможность тщательного наблюдения (МРТ), сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни [256-257].

1.6 Пациенткам РМЖ с мутацией генов BRCA1,2, заинтересованным в КРРМЭ, должна быть предоставлена информация о возможности выполнения мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса, как приемлемой онкологической опции [258].

1.7 Носители мутации генов BRCA1/2, которым не выполнялась билатеральная мастэктомия, должны проходить тщательный скрининг, включающий ежегодные маммографию и МРТ [259-260].

2. *Системное лечение:*
   2.1. Для пациенток метастатическим РМЖ с мутацией генов BRCA1,2 платин-содержащие схемы химиотерапии более предпочтительны, чем таксаны, если пациентки предварительно не получали препараты платины [261-262].
   2.2. Пациенткам РМЖ с мутацией генов BRCA1,2 при проведении (нео)адьювантной терапии, рутинное добавление препаратов платины в антрациклин- и таксан-содержащие схемы, в соответствии с имеющимися литературными данными, не целесообразно [246, 257-258].

3. ****Карбоплатин* оказался более активным, чем ***доцетаксел*, у пациентов с метастатическим РМЖ и мутацией BRCA [217].

Для пациенток метастатическим HER2-негативным РМЖ с мутацией генов BRCA1,2 олапариб или талазопариб могут рассматриваться как альтернатива химиотерапии 1-3 линий.

PARP- ингибиторы:

В качестве монотерапии при метастатическом HER2-негативный рак молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания показан олапариб. Рекомендуемая доза препарата ОЛАПАРИБ составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг.

В клиническом исследовании Olympiad было показано статистически значимое увеличение ВБП (ОР=0,58 (95% ДИ 0,43-0,80), p=0,0009). При этом медиана ВБП в группе олапариба составила 7,0 месяцев по сравнению с 4,2 месяца в группе терапии по выбору врача [246, 259-261].

***Талозапариб* оказался более эффективным, чем ***терапия по выбору врача*, у пациентов с метастатическим РМЖ и мутацией BRCA [260].

Выживаемость без прогрессирования (progression-free survival — PFS) составила 8,6 и 5,6 мес в группах талазопариба и химиотерапии соответственно (HR 0,54; 95% CI 0,41, 0,71; P <0,0001).
Частота объективного ответа при терапии в группе талазопариб оказалась выше, чем в группе химиотерапии ((62.6% vs. 27.2%; odds ratio, 5.0; 95% CI, 2.9 to 8.8; P<0.001)

Гематологическая токсичность 3-4 степени (преимущественно анемия) наиболее частое нежелательное явление и пациентов получавших талозопариб – 68,2%, анемия 34,8%, нейтропения 15,6%, тромбоцитопения 12,8% [263].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Талозапариб – 1 мг в сутки.*

В качестве монотерапии для больных с местнораспространенным или метаститическим Her2-негативным раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA ранее получавших лечение антацикдинами и (или) таксанами в качестве неоадъювантной или адъювантной терапии или по поводу метнораспространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения. Пациенты с HR+положительным раком молочной железы в

качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии.

Лечение пациенток с носительством мутации генов умеренной пенетрантности:

1. Локальное лечение:

1.1 Для пациенток с впервые диагностированным РМЖ и мутацией генов умеренной пенетрантности, мутационный статус не должен влиять на решение о выборе метода хирургического лечения исходной опухоли или необходимости выполнения контрлатеральной риск-редуцирующей мастэктомии [246].

1.2 Пациенткам с впервые диагностированным РМЖ и мутацией генов умеренной пенетрантности, должно быть предложено выполнение ОСО, в тех случаях, когда они показаны. Отсутствуют убедительные данные о случаях ипсилатерального РМЖ после ОСО среди данной категории пациенток [246].

1.3 Для пациенток с впервые диагностированным РМЖ и наличием мутации генов умеренной пенетрантности мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является разумным онкологическим подходом у правильно подобранных пациентов [246].

1.4 Пациенткам РМЖ с мутацией гена ATM необходимо проводить лучевую терапию в тех случаях, когда она показана. Отсутствуют убедительные данные о различиях в токсичности лучевой терапии между пациентками с носительством и без носительства ATM-мутации. Требуются дополнительные клинические исследования на этот счёт, поэтому с носителями ATM-мутации необходимо обсуждать целесообразность выполнения ОСО [246].

1.5 Пациенткам РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности, которым выполнена (или планируется) односторонняя лечебная мастэктомия, решение относительно КРРМЭ не должно преимущественно основываться на мутационном статусе. Дополнительные факторы, предсказывающие риск контрлатерального РМЖ, такие как возраст пациентки на момент постановки диагноза и фамильная история РМЖ, следует учитывать во всех случаях. Влияние КРРМЭ на снижение риска контрлатерального РМЖ зависит от риска контрлатерального РМЖ для каждого отдельного гена. Данные в отношении риска контрлатерального РМЖ у пациенток при наличии мутации генов умеренной пенетрантности ограничены [246].

1.6 Данные о риске развития контрлатерального РМЖ у пациенток с мутацией генов умеренной пенетрантности ограничены, за исключением CHEK2 1100delC. Информация о конкретном гене и риске развития контрлатерального РМЖ должна обсуждаться с пациенткой в контексте совместного принятия решений [246-266].

1.7 Пациенткам РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности, заинтересованным в КРРМЭ, должна быть предоставлена информация о возможности выполнения мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса, как приемлемой онкологической опции [246].

1.8 Пациентки РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности, которым не выполнялась билатеральная мастэктомия, должны проходить скрининг, включающий ежегодные маммографию и МРТ [246].

2. Системное лечение:

Для пациенток РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности отсутствуют убедительные данные, достаточные для рекомендации PARP-ингибиторов и платин-содержащих схем химиотерапии в рутинной практике [268].

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Рекомендуется проведение комплекса мероприятий, направленных на восстановление и поддержание качества жизни, семейной и социальной адаптации больных РМЖ.

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется для профилактики рецидива РМЖ:

Консенсус Сан-Галлена 2017 года поддерживает использование физических упражнений и диеты с целью снижения массы тела (или, по крайней мере, предотвращения нарастания массы тела). Нет конкретных рекомендаций по диете для улучшения прогноза, но большинство поддерживает применение добавок, содержащих витамин D, у пациентов с дефицитом витамина D. Объем двигательной нагрузки должен составлять не менее 150 минут в неделю. Пока нет достаточного количества данных, на основании которых можно было бы судить, в какой степени не только исходная (т. е. до начала лечения) избыточная масса тела, но и сахарный диабет, оказывают влияние на итоговые результаты химио-, гормоно-, таргетной и иммунотерапии пременопаузального и постменопаузального рака молочной железы; их накопление и обобщение может оказаться полезным в прикладном отношении.

Рекомендуется диспансерное наблюдение:

Рекомендуется после окончания лечения проводить осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется ежегодно выполнять двухстороннюю (в случае органосберегающей операции) или контралатеральную маммографию в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1).

При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении

прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и инструментальное

обследование (R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т. ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с не удаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется выполнять денситометрию у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверностидоказательств – 3).

Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

Необходимость выполнения лечебно-диагностических мероприятий в условиях стационара.

Показания для экстренной госпитализации:

Экстренная госпитализация в специализированное учреждение, занимающееся лечением онкологических заболеваний, возможна при наличии жизнеугрожающих состояний, связанных с проведением специальных методов лечения (например, фебрильная нейтропения у пациенток, получающих системную терапию).

Показания к выписке пациента из стационара:

Завершение запланированного этапа лечения и компенсированное состояние пациентки, позволяющее находиться дома, либо завершать лечение в амбулаторных условиях.

Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

1.18 Особенности ведения больных РМЖ при беременности

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ) (PABC-Pregnancy associated breast cancer – межд. термин), это злокачественное новообразование молочной железы, диагностируемое на фоне существующей беременности, лактации и/или в течение первого года после завершения беременности.

- Все диагностические мероприятия в случае сохранения беременности, должны оцениваться с точки зрения безопасности для плода.
- На этапе постановки диагноза выполняется ультразвуковое исследование молочных желез.

Уровень доказательности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств Ia).

- Маммография в двух проекциях с абдоминальной защитой плода, не противопоказана во время всей беременности

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - **III**).

Комментарии: *при подозрении на злокачественное новообразование молочной железы маммография может помочь в определении распространенности заболевания, визуализации микрокальцинатов и оценить состояние контрлатеральной молочной железы. Лучевая нагрузка менее 5 рад не ассоциируется с повышением фетальных аномалий или самопроизвольными абортами (American College of Obstetrics and Gynecology), поэтому выполнение цифровой маммографии (0,05–0,08 рад в одной проекции) с абдоминальной защитой безопасно. Однако, чувствительность этого метода в диагностике РМЖСБ снижена, т.к. ткань молочной железы у молодых, а тем более беременных женщин, обладает высокой (>75%) плотностью [269-271].*

- Магнитно-резонансная томография без контрастирования рекомендована к применению для диагностики отдаленных метастазов. Возможно использование с 1 триместра. Контрастный препарат гадолиний, отнесен к препаратам категории С по данным FDA (использование у беременных допустимо в случае если ожидаемая польза выше потенциального вреда для плода), таким образом, метод рекомендован по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - III).

Комментарии: *МРТ с контрастированием можно безопасно проводить во время грудного вскармливания. Однако, интерпретировать результаты исследования бывает сложно в связи гиперваскулиризацией и изменениями в ткани молочной железы, связанными с лактацией. Известно, что контрастные препараты на основе гадолиния выделяются с молоком матери, но риск потенциальных осложнений, включающих токсические и аллергические реакции, остаётся низким. Вместе с тем, если планируется*

выполнение МРТ, рекомендуется прервать лактацию на 12-24 часа после введения гадолиния [272].

- Проведение биопсии (пункционная, эксцизионная, core-биопсия).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *методом выбора является core-биопсия. Чувствительность данного метода составляет около 90%. Патолог, выполняющий морфологическое исследование, должен быть проинформирован о наличии беременности у пациентки* [273].

- Стадирование РМЖАБ включает УЗИ органов брюшной полости и малого таза, при необходимости – МРТ без контрастного усиления, рентгенографию органов грудной клетки с абдоминальной защитой, остеосцинтиграфию.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *прибегать к диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения необходимо только в тех случаях, когда результаты диагностики могут реально повлиять на тактику лечения. В обратном случае, эти методы лучше перенести на послеродовый период, для избежания негативного влияния на плод.*

- Лечение РМЖАБ должно осуществляться в учреждении онкологического профиля в соответствии со стандартами, принятыми для небеременных женщин.
- Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания, биологического подтипа опухоли, гестационного возраста плода и решения матери о сохранении беременности.

Применяется мультидисциплинарный подход к вопросу лечения и наблюдения беременной пациентки командой специалистов, включающей онколога-хирурга, акушера-гинеколога, химиотерапевта, лучевого терапевта, при показаниях и наличии кабинета генетического консультирования в учреждении - онкогенетика [274-275].

Уровень доказательности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Хирургическое лечение остаётся основным методом лечения больных РМЖАБ и проводится в соответствии с существующими стандартами, разработанными для небеременных женщин.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: *Объем хирургического вмешательства решается индивидуально. Предпочтение отдается радикальной мастэктомии, не требующей проведения дополнительной лучевой терапии, противопоказанной на любом сроке беременности. Возможно проведение как радикальной мастэктомии, так и органосохраняющей операции с полной лимфодиссекцией или биопсией сигнального лимфоузла. В течение нескольких лет выполнение БСЛУ у беременных женщин было невозможно в виду предполагаемой опасности воздействия ионизирующего излучения на плод. Но результаты исследований последних лет показали, что БСЛУ может безопасно выполняться и на фоне беременности, т.к. радионуклид вводится локально, а его доза настолько низка, что не может оказывать повреждающего действия на плод. Тем не менее, более целесообразно вводить радиофармпрепарат утром в день операции (однодневный протокол) для того, чтобы уменьшить время и дозу ионизирующего*

излучения. Реконструктивные операции при РМЖ на фоне беременности не рекомендованы [270-272].

- Химиотерапия проводится со второго триместра беременности и завершается за 2-3 недели до планируемого срока родоразрешения.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: *до проведения химиотерапии у беременной необходимо исключить акушерскую патологию: угрозу преждевременных родов, задержку внутриутробного развития плода. Используются стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности; интервалы между курсами не увеличиваются и не уменьшаются. При выборе схемы химиотерапии необходимо отдать предпочтение режимам, содержащим антрациклиновые антибиотики. Данные по использовании во время беременности других цитостатиков, таких как таксаны и препаратов платины, ограничены. Несмотря на то, что результаты указанных исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на плод, с учётом небольшого количества публикаций, назначать таксаны и препараты платины необходимо осторожно и только в тех случаях, когда невозможно провести химиотерапию с включением антрациклинов, либо эти схемы дискредитировали себя в процессе лечения. Среди таксанов паклитаксел выглядит во время беременности более предпочтительно, чем доцетаксел ввиду большей безопасности для плода* [273-275].

- Лучевая терапия противопоказана во время беременности.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *Лучевая терапия во время беременности обычно не рекомендуется из-за потенциального тератогенного эффекта. Воздействие радиации на плод может проявляться летальными исходами, пороками развития и задержкой развития. Доза ионизирующего излучения, достигающая плода, зависит от расстояния плода до поля облучения. Использование эффективной защиты может снизить эту дозу на 50-75%. Поэтому, в тех случаях, когда польза от лучевой терапии для матери при отказе от неё превышает вред для плода, данный вид противоопухолевого лечения может быть назначен на протяжении I и раннего II триместров после всестороннего обсуждения всех вопросов с пациенткой.*

- Эндокринная и анти-HER2 терапия противопоказаны во время беременности.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *Назначение **тамоксифена во время беременности противопоказано, т.к. может вызвать самопроизвольный аборт, пороки развития плода (синдром Голденхара, недоразвитие гениталий), маточные кровотечения. Назначать **тамоксифен необходимо после родоразрешения. Однако нужно помнить, что **тамоксифен может значительно снизить выработку молока и выделяться с молоком. Проведение анти-HER2 терапии во время беременности противопоказано из-за серьёзных побочных эффектов – риск развития маловодия, лёгочной гипоплазии, скелетных аномалий, почечной недостаточности и неонатальной гибели плода* [276-281].

- Химиотерапия, эндокринная и анти-HER2 терапия противопоказаны во время лактации [282].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендовано применение низко-молекулярных гепаринов для проведения тромбопрофилактики [283].

Уровень доказательности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *У больных РМЖАБ, учитывая высокий риск развития тромботических осложнений, обусловленный беременностью и онкологическим процессом, необходимо проводить антикоагулянтную терапию под контролем расширенной коагулограммы, начиная с 1 курса полихимиотерапии весь период беременности, в послеоперационном периоде и в течение 6 недель после родоразрешения.*

- В течение всего периода лечения проводится осмотр пацикентки акушером-гинекологом.

Уровень доказательности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств 1)

1.19 Алгоритм лечения больных РМЖАБ в зависимости от стадии и сроков гестации

При выявлении РМЖ во время беременности и отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется:

1-й триместр беременности. Пациентке рекомендуется прерывание беременности согласно приказа Минздрава РФ от 03 декабря 2007 г. №736 (ред. от 27.12.2011). В случае первично операбельного рака (I-II стадии) и решении пациентки сохранять беременность (решение должно быть принято с учётом консультации акушера-гинеколога) рекомендовано оперативное лечение (смотри раздел «Хирургическое лечение»). Проведение адьювантной химиотерапии возможно только с 14 нед. гестации. Проведение адъювантных гормонотерапии, анти-HER2-терапии и лучевой терапии рекомендуются только после родоразрешения. При выявлении РМЖ в III-IV стадиях адекватное лечение с сохранением плода невозможно (противоопухолевое лечение в этом триместре имеет высокий риск тератогенных эффектов). В связи с этим рекомендуется прерывание беременности и дальнейшее лечение по общему плану.

2-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I-II стадии) рекомендовано оперативное лечение (смотри раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной химиотерапии. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством. Проведение адъювантных гормонотерапии, анти-HER2-терапии и лучевой терапии рекомендуются только после родоразрешения.

3-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I-II стадии) рекомендовано оперативное лечение (смотри раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной химиотерапии. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение

неоадьювантной химиотерапии с хирургическим вмешательством в послеродовом периоде. Если РМЖ диагностируется на сроках ≥35 нед. целесообразно родоразрешить пациентку с последующим стадированием и лечением, согласно стандартам. Проведение адъювантных химиотерапии, гормонотерапии, анти-HER2-терапии и лучевой терапии рекомендуются после родоразрешения.

Таблица 44. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение (адаптированные рекомендации ESMO, 2013)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **IIB**)

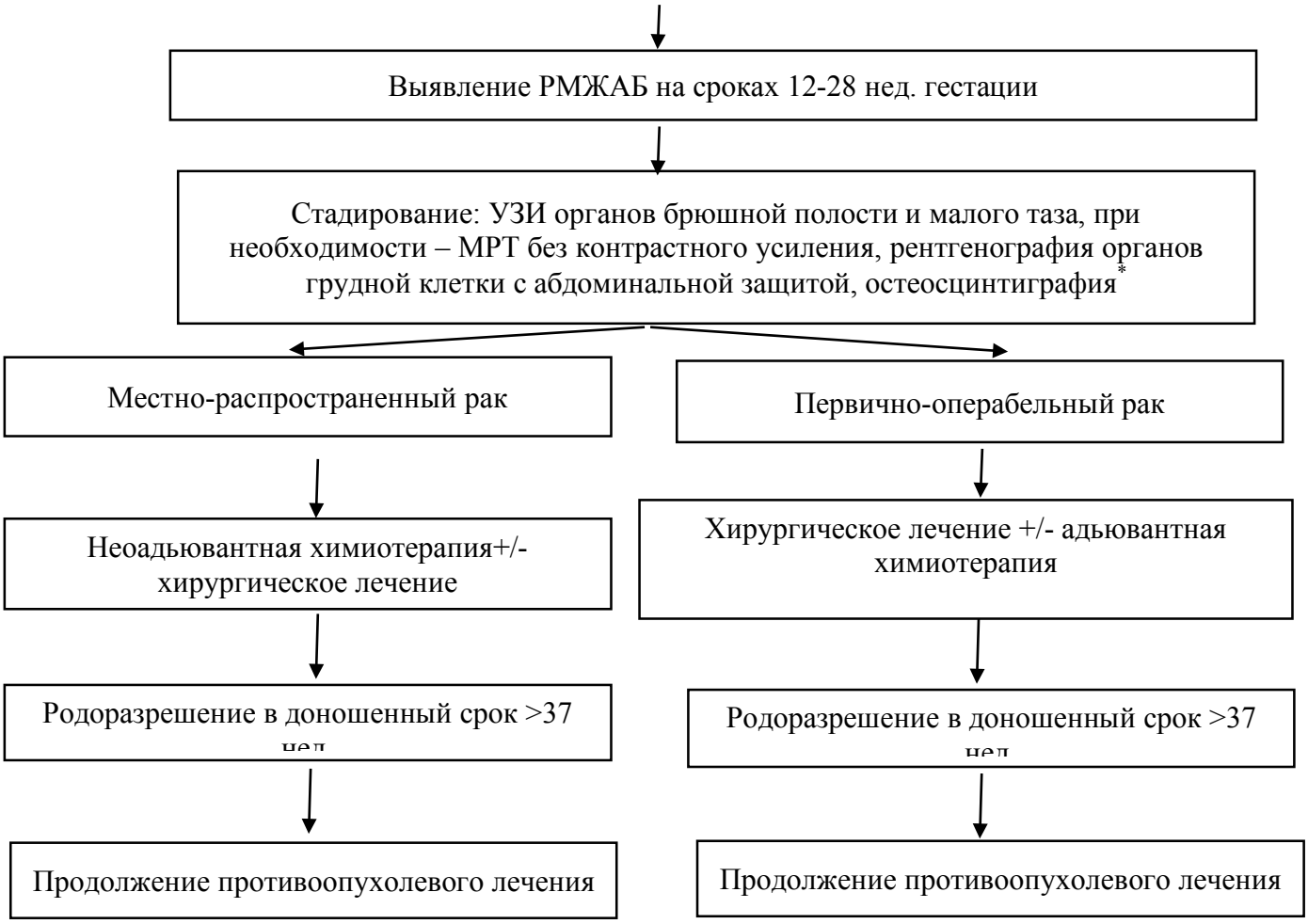
<table>
<tr><th rowspan="2">Подтип РМЖ</th><th colspan="3">Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ в зависимости от срока гестации</th></tr>
<tr><th>Три-местр</th><th>Ранний РМЖ (нео-, адъювантная)</th><th>Метастатический РМЖ</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Гормоночув-ствительный люминальный А (ER+/PR> 20 %/HER-2–/Ki-67 <20 %)</td><td rowspan="2">I</td><td colspan="2">Гормонотерапия противопоказана</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Гормонотерапия после родоразрешения, наблюдение</td><td>Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Люминальный В (ER+/PR≥20 %/ HER-2–/Ki-67> 20 %)</td><td>I</td><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Люминальный В (ER+/PR> 20 %/HER-2+/Ki-67>20%); HER-2+ (HER-2+/ER–/PR–)</td><td rowspan="2">I</td><td colspan="2">Таргетная анти-HER-2-терапия **трастузумабом противопоказана</td></tr>
<tr><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Если необходима химиотерапия и/или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td><td rowspan="2">Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Химиотерапия до 34 нед. (предпочтение родам в срок)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Трижды негативный (ER–/PR–/HER-2–)</td><td>I</td><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Если необходима химиотерапия, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости</td></tr>
</table>

	III	Химиотерапия до 34 нед (предпочтение родам в срок)	

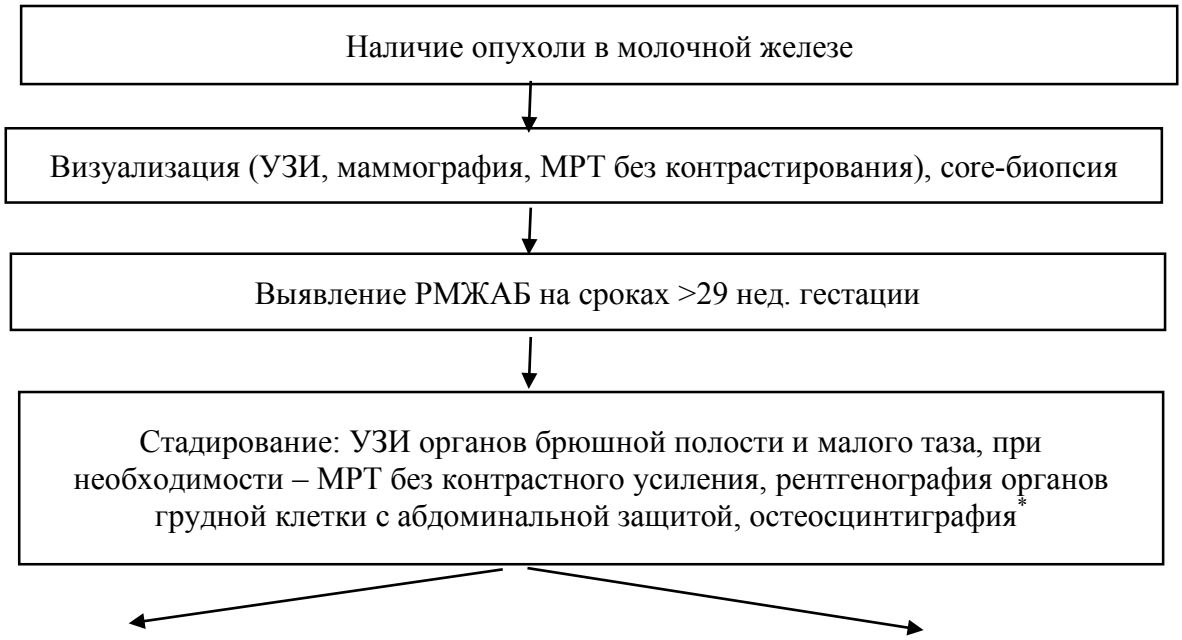
Алгоритм диагностики лечения больных РМЖАБ в 1-ом триместре беременности

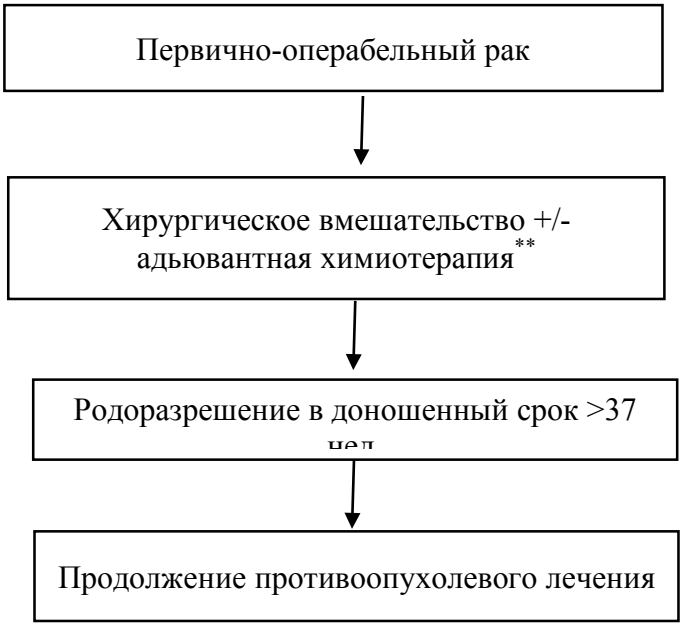
Примечание: *Прибегать к диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения необходимо только в тех случаях, когда результаты диагностики могут реально повлиять на тактику лечения.

Алгоритм диагностики лечения больных РМЖАБ во 2-ом триместре беременности



Алгоритм диагностики лечения больных РМЖАБ во 3-м триместре беременности





Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 45. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена билатеральная маммография и/или магнитно-резонансная томография молочных желез (при установлении диагноза)	Ia	A
2.	Выполнено ультразвуковое исследование аксиллярных и надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Ia	A
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Ia	A
4.	Выполнена биопсия опухоли и/или измененных регионарных лимфоузлов с последующим морфологическим исследованием (при установлении диагноза)	Ia	A
5.	Выполнено иммуногистохимическое исследование биоптата с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона и HER2neu, и Ki-67 (при установлении диагноза)	Ia	A

6.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости, и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Ia	A
7.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза, и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	Ia	A
8.	Установлена стадия заболевания в соответствии с действующими классификациями TNM и ВОЗ	Ia	A
9.	Проведен консилиум с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, составлен план лечения	III	B
10.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Ia	A
11.	Оперативное вмешательство проведено в ближайшие 7 дней от момента госпитализации больного в стационар (при отсутствии противопоказаний)	Ia	A
12.	Выполнено гистологическое исследование удаленной опухоли в соответствии с рекомендациями, включая оценку состояния краев резекции при выполнении органосохраняющего лечения, и степени лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадъювантной лекарственной терапии	Ia	A
13.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона, и HER2neu, и Ki-67 (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
14.	Выполнена химиотерапия и/или гормонотерапия, и/или таргетная терапия, и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или гормонотерапии, и/или таргетной терапии, и/или лучевой терапии)	Ia	A
15.	Выполнена адъювантная химиотерпия и/или таргетная терапия, и/или гормонотерапия не позднее 30 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Ia	A
16.	Выполнена адъювантная лучевая терапия не позднее 40 дней от момента хирургического вмешательства и/или окончания курса химиотерапии (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Ia	A
17.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Ia	A
18.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый не более, чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или таргетной терапии, и/или лучевой терапии	Ia	A
19.	Проведена гормонотерапия (при наличии рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в опухоли, и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Ia	A
20.	Проведена оценка гематологической и негематологической токсичности в процессе лекарственной терапии	Ia	A
21.	Выполнена лекарственная терапия в срок не позднее 14	Ia	A

	дней от момента выявления метастатического процесса		
22.	Проведена оценка каждых 2-3 курсов химиотерапии или каждых 2-3 мес. гормонотерапии у больных метастатическим РМЖ	Ia	A
23.	Назначены средства симптоматической и поддерживающей терапии при наличии показаний	Ia	A
24.	Проведены, по крайней мере, 3 линии химиотерапии и (или) гормонотерапии в сочетании с анти-HER-2 терапией (по показаниям) по поводу метастатической болезни (при общем состоянии больного, позволяющем проводить противоопухолевую терапию)	Ia	A

Список литературы

1. DeVita Jr., Rosenberg S.A., Lawrence T.S. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Tenth Edition // LWW. P. 2280.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В,, Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 р.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 р.

4. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primarybreast cancer. Cancer Care Ontario, 2011.

5. Tevaarwerk A.J., Wisinski K.B., O'Regan R.M. Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer // J. Oncol. Pract. 2016. Vol. 12, № 11. P. 1148–1156.

6. Obrzut M. et al. Does fine-needle aspiration biopsy still have a place in the diagnosis of breast lesions? // Przeglad Menopauzalny Menopause Rev. 2018. Vol. 17, № 1. P. 28–31.

7. Brancato B., Crocetti E., Bianchi S. et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: audit of fine needle versus coree needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. Breast 2012; 21(4): 449–54.

8. Field AS, Raymond WA, Rickard M, et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Acta Cytol. 2019; 63(4): 257-273.

9. Hukkinen K., Kivisaari L., Heikkilä P.S. et al. unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or coree needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. Acta Oncol 2008; 47(6): 1037–45.

10. Moschetta M., Telegrafo M., Carluccio d.A. et al. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and coreneedle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. G Chir 2014; 35(7–8): 171–6.

11. Yun g. Breast cancer: pathology, cytology, and coree needle biopsy methods for diagnosis. In: Breast and gynecological cancers: an integrated approach for screening and early diagnosis in developing countries. Ed.: M.K. Shetty. Springer, 2013: 19–37.

12. Pagni P., Spunticchia F., Barberi S. et al. use of coree needle biopsy rather than fine-needle aspiration cytology in the diagnostic approach of breast cancer. Case Rep Oncol 2014; 7(2): 452–8.

13. Willems S.M., van Deurzen C.H., van Diest P.J. Diagnosis of breast lesions: fineneedle aspiration cytology or core-needle biopsy? A review. J Clin Pathol 2012; 65(4): 287–92.

14. Kimberly H. Allison, MD; M. Elizabeth H. Hammond, MD; Mitchell Dowsett, PhD; Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update Arch Pathol Lab Med—Vol 144, May 2020.

15. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018; 36(20): 2105-2122.

16. NCCN Guidelines Version 4.2020 Breast cancer

17. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133: 633-642.

18. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. Breast Cancer. 2006; 13: 38-48.

19. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology. 2007; 50: 409-417.

20. De La Cruz LM, Harhay MO, Zhang P, Ugras S. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How? : IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2018;25(12):3535-3540.

21. Fitzgibbons PL, Bose S, Chen Y, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast. 2019; www.cap.org/cancerprotocols.

22. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer. 1997; 80: 1798-1802.

23. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(11): 1364-1382.

24. Асель Кудайбергенова. Перевод рекомендаций CAP. Протокол исследования инвазивного рака молочной железы. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2016.

25. Пожарисский К.М., Кудайбергенова А.Г., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Сазонов С.В., Патологоанатомическое исследование инвазивного рака молочной железы/ Рекомендации РООМ для врачей. Екатеринбург, 2014. – 26 с.

26. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. Клинические рекомендации РООМ. Санкт-Петербург. Издательский дом «АБВ-пресс». 2015. – 504 с.

27. Порядок патолого-анатомической диагностики биопсийного и операционного материала при новообразованиях молочной железы: клинические рекомендации / Г.А.Франк, Ю.Ю.Андреева, Л.Э.Завалишина и др. Москва, 2018, 40 с.

28. Wolff A.C. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update / A.C. Wolff, M.E.H. Hammond, D.G. Hicks, M. Dowsett, L.M. McShane, K.H. Allison, D.C. Allred, J.M.S. Bartlett, M. Bilous, P. Fitzgibbons, W. Hanna, R.B. Jenkins, P.B. Mangu, S. Paik, E.A. Perez, M.F. Press, P.A. Spears, … D.F. Hayes // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2014. – T. 138, № 2. – C. 241–256.

29. Zhang Y., Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer // J. Cancer Res. Ther. 2017. Vol. 13, № 5. P. 862–868.

30. Houssami N., Turner R.M., Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2017. Vol. 165, № 2. P. 273–283.

31. Xing D., Lv Y.,Sun B., et al. Diagnostic value ofcontrast-enhanced spectral mammography in comparison to magnetic resonance imaging in breast lesions. J Comput Assisi Tomogr. 2019; 43(2): 245-251.

32. Rusch P. et al. Distant metastasis detected by routine staging in breast cancer patients participating in the national German screening programme: consequences for clinical practice // SpringerPlus. 2016. Vol. 5, № 1. P. 1010.

33. Margolese R.G. 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 Lond. Engl. 2016. Vol. 387, № 10021. P. 849–856.

34. Hong S., Li J., Wang S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis // Surg. Oncol. 2013. Vol. 22, № 2. P. 139–143.

35. Cook G.J.R., Azad G.K., Goh V. Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment // J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. 2016. Vol. 57 Suppl 1. P. 27S-33S.

36. Cagney D.N. et al. Implications of Screening for Brain Metastases in Patients With Breast Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4, № 7. P. 1001–1003.

37. Cancer. Net Editorial Board. EKG and Echocardiogram // Navigating Cancer Care. American Society of Clinical Oncology.

38. Любченко Л.Н. et al. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска // Успехи молекулярной онкологии. № 2. P. 16–25.

39. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541-1557.

40. Cardoso F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)† // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № 8. P. 1634–1657.

41. Hughes L.L. et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 32. P. 5319–5324.

42. Marinovich M.L. et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis // Ann. Surg. Oncol. 2016. Vol. 23, № 12. P. 3811–3821.

43. Siponen E. et al. Surgical treatment in Paget's disease of the breast // Am. J. Surg. 2010. Vol. 200, № 2. P. 241–246.

44. Боженко В.К., Троценко И.Д., Кудинова Е.А. Возможности типирования рака молочной железы с использованием методики ОТ-ПЦР. Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18. № 5. С. 61-67.

45. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.

46. Зикиряходжаев А.Д. et al. Состояние краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы // Онкология Журнал Им Па Герцена. 2015. Vol. 4, № 6. P. 65–73.

47. England D.W. et al. Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy // Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol. 1994. Vol. 20, № 4. P. 425–429.

48. Umpleby H.C. et al. Wide excision of primary breast cancer: the incidence of residual carcinoma at the site of excision // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1988. Vol. 70, № 4. P. 246–248.

49. Thill M. MarginProbe: intraoperative margin assessment during breast conserving surgery by using radiofrequency spectroscopy // Expert Rev. Med. Devices. 2013. Vol. 10, № 3. P. 301–315.

50. Mok C.W. et al. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer // BJS Open. 2019.

51. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Тукмаков А.Ю., Масри А.А., Зипиров Г.М. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2019. - Т. 8, №3, с. 161-168.

52. Lyman G.H. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, № 5. P. 561–564.

53. Giuliano A.E. 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. Vol. 318, № 10. P. 918–926.

54. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1-4N0M0: высокие диагностические возможности // Вопросы онкологии. 2019. № 2. P. 243–249.

55. Криворотько П.В. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.

56. Caudle A.S. et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34, № 10. P. 1072–1078.

57. Cabıoğlu N. et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25, № 10. P. 3030–3036.

58. Donker M. et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure // Ann. Surg. 2015. Vol. 261, № 2. P. 378–382.

59. Houssami N. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21, № 3. P. 717–730.

60. Choi J. et al. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25, № 12. P. 3541–3547.

61. Budach W. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases // Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al. 2015. Vol. 191, № 8. P. 623–633.

62. Lightowlers S.V. et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2017. Vol. 82. P. 184–192.

63. Fisher B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347, № 16. P. 1233–1241.

64. Божок А.А. et al. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» // Опухоли женской репродуктивной системы. 106AD. № 4. P. 17–24.

65. Storto G. et al. Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases // Bone. 2006. Vol. 39, № 1. P. 35–41.

66. Radiation Therapy and Oncology Group 517. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and Zoledronic Acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer.

67. Chaichana K.L. et al. Survival and recurrence for patients undergoing surgery of skull base intracranial metastases // J. Neurol. Surg. Part B Skull Base. 2013. Vol. 74, № 4. P. 228–235.

68. Зикириходжаев А.Д., Ермощенкова А.Х., Исмагилов С.М. Клинические рекоменжации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.

69. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

70. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.

71. ICRU Report 83 // Journal of the ICRU. 2010. Vol. 10, № 1.

72. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definition RTOG.

73. Marks L.B. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76, № 3 Suppl. P. S10-19.

74. Артемова Н. А., Минайло И. И., Страх А. Г. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования: инструкция по применению. Минск, 2009.

75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 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 Lond. Engl. 2011. Vol. 378, № 9804. P. 1707–1716.

76. Virnig B.A. et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102, № 3. P. 170–178.

77. Goodwin A. et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials // Breast Edinb. Scotl. 2009. Vol. 18, № 3. P. 143–149.

78. Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Москва, 2015.

79. Bartelink H. 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. Vol. 16, № 1. P. 47–56.

80. Зайцева А.А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в парастернальные лимфоузлы после органосохранных операций. Москва, 2014.

81. Viani G.A., Godoi da Silva L.B., Viana B.S. Patients with N1 breast cancer: who could benefit from supraclavicular fossa radiotherapy? // Breast Edinb. Scotl. 2014. Vol. 23, № 6. P. 749–753.

82. Bellon J.R. et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 9. P. 1934–1940.

83. Arcangeli G. et al. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 64, № 1. P. 161–167.

84. Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 4. P. CD005212.

85. Recht A. et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334, № 21. P. 1356–1361.

86. Kunkler I.H. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16, № 3. P. 266–273.

87. START Trialists' Group et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9, № 4. P. 331–341.

88. START Trialists' Group et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // Lancet Lond. Engl. 2008. Vol. 371, № 9618. P. 1098–1107.

89. Yarnold J. et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79, № 1. P. 1–9.

90. Smith B.D. et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Pract. Radiat. Oncol. 2018. Vol. 8, № 3. P. 145–152.

91. Bartelink H. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 22. P. 3259–3265.

92. Poortmans P. et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925 // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. P. S1–S2.

93. Polgár C. et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) // Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 2010. Vol. 94, № 3. P. 264–273.

94. Leonardi M.C. et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83, № 3. P. 806–813.

95. Smith B.D. et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 74, № 4. P. 987–1001.

96. Smith B.D. et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81, № 1. P. 59–68.

97. Polgár C. et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004. Vol. 60, № 4. P. 1173–1181.

98. Bentzen S.M., Yarnold J.R. Reports of unexpected late side-effects of accelerated partial breast irradiation – radiobiological considerations // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77, № 4. P. 969–973.

99. Olivotto I.A. et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 32. P. 4038–4045.

100. Zurrida S. et al. Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT) // Womens Health Lond. Engl. 2012. Vol. 8, № 1. P. 89–98.

101. Wenz F.K. TARGIT E(lderly): Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer—3 year local control and overall survival. // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, № 15_suppl. P. e12105–e12105.

102. Молодикова Н.Р. et al. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы // Опухоли Женской Репродуктивной Системы. 2009. № 1–2.

103. Jagsi R. et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62, № 4. P. 1035–1039.

104. Budach W. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases // Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al. 2015. Vol. 191, № 8. P. 623–633.

105. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer (version 3.2019).

106. Park S.-Y. et al. A Patient-Specific Polylactic Acid Bolus Made by a 3D Printer for Breast Cancer Radiation Therapy // PloS One. 2016. Vol. 11, № 12. P. e0168063.

107. Robar J.L. et al. Intrapatient study comparing 3D printed bolus versus standard vinyl gel sheet bolus for postmastectomy chest wall radiation therapy // Pract. Radiat. Oncol. 2018. Vol. 8, № 4. P. 221–229.

108. Mayadev J. et al. Practice patterns in the delivery of radiation therapy after mastectomy among the University of California Athena Breast Health Network // Clin. Breast Cancer. 2015. Vol. 15, № 1. P. 43–47.

109. Budach W. et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials // Radiat. Oncol. Lond. Engl. 2013. Vol. 8. P. 267.

110. Berry T. et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17 Suppl 3. P. 202–210.

111. Chen S.A. et al. Breast reconstruction and post-mastectomy radiation practice // Radiat. Oncol. Lond. Engl. 2013. Vol. 8. P. 45.

112. Kammerer E. et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature // Cancer Treat. Rev. 2018. Vol. 63. P. 19–27.

113. Singh P. et al. Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic Review and Current Clinical Trials // Ann. Surg. Oncol. 2019. Vol. 26, № 10. P. 3312–3320.

114. Chow E. et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 11. P. 1423–1436.

115. Foro Arnalot P. et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction // Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 2008. Vol. 89, № 2. P. 150–155.

116. Mithal N.P., Needham P.R., Hoskin P.J. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 29, № 5. P. 1011–1014.

117. Gerszten P.C. et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution // Spine. 2007. Vol. 32, № 2. P. 193–199.

118. Коллектив авторов: Белозерова М. С., Кочетова Т. Ю., Крылов В. В. Практические рекомендации по радионуклеотидной терапии при метастазах в кости [Electronic resource]. URL: https://docplayer.ru/48355055-Prakticheskie-rekomendacii-po-radionuklidnoy-terapii-pri-metastazah-v-kosti.html (accessed: 22.12.2019).

119. E. Abe, H. Aoyama, The role of whole brain radiation therapy for the management of brain

120. May N. Tsao, Nancy Lloyd, Rebecca K. S. Wong, Edward Chow, Eileen Rakovitch, Normand Laperriere, Wei Xu, Arjun Sahgal, Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases // The Cochrane database of systematic reviews. – 2012. № 4. CD003869.

121. May N. Tsao, Dirk Rades, Andrew Wirth, Simon S. Lo, Brita L. Danielson, Laurie E. Gaspar The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline // Journal of neuro-oncology. – 2010. – Т. 96. № 1. С. 45–68.

122. Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi, Tadashi Nariai, Shinya Watanabe, Hidetoshi Kasuya, Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors // Journal of neurosurgery. – 2014. – 121 Suppl. С. 16–25.

123. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // Lancet Lond. Engl. 2014. Vol. 384, № 9938. P. 164–172.

124. DeMichele A. et al. The Neoadjuvant Model Is Still the Future for Drug Development in Breast Cancer // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2015. Vol. 21, № 13. P. 2911–2915.

125. Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ [Electronic resource] // Российское общество онкомаммологов. URL: http://breastcancersociety.ru/rek/view/227 (accessed: 11.08.2019).

126. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment // Breast Care Basel Switz. 2017. Vol. 12, № 2. P. 102–107.

127. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S-B., Pienkowski T., Lichinitser M., Semiglazov V., Melichar B., Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positBBe, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncology 2012; 13: 869-78. Published Online August 9, 2012 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7.

128. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Muehlbauer S, et al. EBCC 2012, Abstract

129. Pivot X et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohortPrefHer study. Annals of oncology, 2014, 25(10): 1979-1987.

130. Jackisch C et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. European Journal of Cancer, 2016, 62: 62-75.

131. Sharma P. et al. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2017. Vol. 23, № 3. P. 649–657.

132. Gianni L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // Lancet Lond. Engl. 2010. Vol. 375, № 9712. P. 377–384.

133. Gianni L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13, № 1. P. 25–32.

134. Schneeweiss A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2013. Vol. 24, № 9. P. 2278–2284.

135. Semiglazov V.F. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer. 2007. Vol. 110, № 2. P. 244–254.

136. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update // Pathology (Phila.). 2017. Vol. 49, № 2. P. 166–171.

137. Rossi D. et al. Neoadjuvant chemotherapy with low dose of pegylated liposomal doxorubicin plus weekly paclitaxel in operable and locally advanced breast cancer // Anticancer. Drugs. 2008. Vol. 19, № 7. P. 733–737.

138. Mamounas E.P. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 32. P. 3960–3966.

139. Heys S.D., Sarkar T., Hutcheon A.W. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival // Breast Cancer Res. Treat. 2005. Vol. 90, № 2. P. 169–185.

140. Gianni L. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 24 Pt 1. P. 8715–8721.

141. Valero V. et al. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience // Clin. Breast Cancer. 2002. Vol. 3 Suppl 2. P. S63-68.

142. Gonzalez-Angulo A.M. et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2008. Vol. 8, № 6. P. 516–521.

143. Ohnoa S. et al. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer // Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother. 2005. Vol. 59 Suppl 2. P. S323-324.

144. Heller W. et al. Neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy followed by docetaxel in refractory patients with locally advanced breast cancer // Oncol. Rep. 2007. Vol. 17, № 1. P. 253–259.

145. Green M.C. et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 25. P. 5983–5992.

146. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 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 Lond. Engl. 2012. Vol. 379, № 9814. P. 432–444.

147. Fujii T. et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Oncol. 2015. Vol. 1, № 9. P. 1311–1318.

148. Watanabe T. et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National

Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study // Cancer. 2017. Vol. 123, № 5. P. 759–768.

149. Henderson I.C. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 6. P. 976–983.

150. Sparano J.A. et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, № 16. P. 1663–1671.

151. Levine M. Epirubicin in breast cancer: present and future // Clin. Breast Cancer. 2000. Vol. 1 Suppl 1. P. S62-67.

152. Galligioni E. et al. High dose epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) as adjuvant chemotherapy in high risk premenopausal breast cancer patients (PTS). A prospective randomized trial // Eur. J. Cancer. 1998. Vol. 34, № 1001. P. S36.

153. Bontenbal M. et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group // Br. J. Cancer. 1998. Vol. 77, № 12. P. 2257–2263.

154. Bacrie J. et al. Febrile neutropenia in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study in routine clinical practice from a single institution // Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer. 2018. Vol. 26, № 12. P. 4097–4103.

155. Cameron D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // Lancet Lond. Engl. 2017. Vol. 389, № 10075. P. 1195–1205.

156. Hurvitz S.A. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19, № 1. P. 115–126.

157. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 14. P. 1273–1283.

158. Perez E.A. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, № 25. P. 3366–3373.

159. von Minckwitz G. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377, № 2. P. 122–131.

160. Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В. Место овариальной супрессии при раке молочной железы. 2018. 66 р.

161. Saha P. et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT

Adjuvant Endocrine Therapy Trials // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, № 27. P. 3113–3122.

162. Criscitiello C. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer // Breast Edinb. Scotl. 2014. Vol. 23, № 1. P. 69–75.

163. Francis P.A. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372, № 5. P. 436–446.

164. Davies C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial // Lancet Lond. Engl. 2013. Vol. 381, № 9869. P. 805–816

165. Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al.; aTTom Collaborative Group. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013;31(18S):5.

166. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials // Lancet Lond. Engl. 2011. Vol. 378, № 9793. P. 771–784.

167. Davies C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial // Lancet Lond. Engl. 2013. Vol. 381, № 9869. P. 805–816.

168. Regan M.M. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12, № 12. P. 1101–1108.

169. Cuzick J. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11, № 12. P. 1135–1141.

170. Derks M.G.M. et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18, № 9. P. 1211–1220.

171. Gnant M. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Lond. Engl. 2015. Vol. 386, № 9992. P. 433–443.

172. Aurilio G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2014. Vol. 50, № 2. P. 277–289.

173. Schrijver W.A.M.E. et al. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110, № 6. P. 568–580.

174. Ieni A. et al. Letter to the Editor regarding the paper by Aurilio et al., A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2

discordance between primary breast cancer and metastases // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2014. Vol. 50, № 5. P. 1035–1037.

175. Cardoso F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // Breast Edinb. Scotl. 2014. Vol. 23, № 5. P. 489–502.

176. Nabholtz J.M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18, № 22. P. 3758–3767.

177. Mouridsen H. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 11. P. 2101–2109.

178. Patterson-Lomba O. et al. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer // Breast J. 2019.

179. Milla-Santos A. et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2001. Vol. 65, № 2. P. 119–124.

180. Ellis A.J. et al. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview // Expert Opin. Drug Saf. 2015. Vol. 14, № 6. P. 921–934.

181. Metindir J., Aslan S., Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 35, № 10. P. 607–611.

182. Henry N.L. et al. Associations Between Patient and Anthropometric Characteristics and Aromatase Inhibitor Discontinuation // Clin. Breast Cancer. 2017. Vol. 17, № 5. P. 350-355.e4.

183. Anderson R.A. et al. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2017. Vol. 87. P. 58–64.

184. Nabholtz J.M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18, № 22. P. 3758–3767.

185. Mouridsen H. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19, № 10. P. 2596–2606.

186. Finn R.S. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18 // Breast Cancer Res. BCR. 2016. Vol. 18, № 1. P. 67.

187. O'Shaughnessy J. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial // Breast Cancer Res. Treat. 2018. Vol. 168, № 1. P. 127–134.

188. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № 7. P. 1541–1547.

189. Paridaens R.J. et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 30. P. 4883–4890.

190. Baselga J. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 6. P. 520–529.

191. Di Leo A. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 30. P. 4594–4600.

192. Robertson J.F.R. et al. Activity of fulvestrant in HER2-overexpressing advanced breast cancer // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2010. Vol. 21, № 6. P. 1246–1253.

193. Finn R.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, № 20. P. 1925–1936.

194. Slamon D.J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36, № 24. P. 2465–2472.

195. Wang S, et al. Presented 4 Jun 2017 at ASCO 2017. Abstr 1066.

196. Cardoso F. et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2017. Vol. 28, № 1. P. 16–33.

197. Kramer J.A. et al. Randomised trial of paclitaxel versus doxorubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer: quality of life evaluation using the EORTC QLQ-C30 and the Rotterdam symptom checklist // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2000. Vol. 36, № 12. P. 1488–1497.

198. O'Brien M.E.R. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2004. Vol. 15, № 3. P. 440–449.

199. Hainsworth J.D. et al. Docetaxel and epirubicin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial // Cancer Invest. 2006. Vol. 24, № 5. P. 469–473.

200. Nelli F. et al. Epirubicin and docetaxel as first-line treatment for hormonal receptor positive metastatic breast cancer: the predictive value of luminal subtype: a retrospective cohort analysis // J. Chemother. Florence Italy. 2013. Vol. 25, № 2. P. 112–118.

201. Nabholtz J.M. et al. Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in anthracycline-resistant metastatic breast cancer // Oncol. Williston Park N. 1997. Vol. 11, № 8 Suppl 8. P. 25–30.

202. Perez null. Paclitaxel in Breast Cancer // The Oncologist. 1998. Vol. 3, № 6. P. 373–389.

203. Lück H.J. et al. Paclitaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer // Oncol. Williston Park N. 1997. Vol. 11, № 4 Suppl 3. P. 34–37.

204. Perez E.A. et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19, № 22. P. 4216–4223.

205. Liu Y. et al. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials // Oncotarget. 2017. Vol. 8, № 42. P. 72950–72958.

206. Aapro M., Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38, № 2. P. 120–126.

207. Lüftner D. et al. Gemcitabine for palliative treatment in metastatic breast cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1998. Vol. 124, № 10. P. 527–531.

208. Perez E.A. et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 23. P. 3407–3414.

209. Blum J.L. The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer // The Oncologist. 2001. Vol. 6, № 1. P. 56–64.

210. Talbot D.C. et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines // Br. J. Cancer. 2002. Vol. 86, № 9. P. 1367–1372.

211. Cortes J. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet Lond. Engl. 2011. Vol. 377, № 9769. P. 914–923.

212. Kaufman P.A. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33, № 6. P. 594–601.

213. Cinieri S. et al. Final Results of the Randomized Phase II NorCap-CA223 Trial Comparing First-Line All-Oral Versus Taxane-Based Chemotherapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer // Clin. Breast Cancer. 2017. Vol. 17, № 2. P. 91-99.e1.

214. Li J. et al. Docetaxel/S-1 Versus Docetaxel/Capecitabine as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Retrospective Study // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94, № 41. P. e1340.

215. Thomas E.S. et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 33. P. 5210–5217.

216. Wagner L, Wang M, Miller K, et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl. 1):S239.

217. Marty M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 19. P. 4265–4274.

218. Slamon D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.

219. Kaufman B. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 33. P. 5529–5537.

220. Swain S.M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14, № 6. P. 461–471.

221. Stravodimou A., Zaman K., Voutsadakis I.A. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series // ISRN Oncol. 2014. Vol. 2014. P. 289836.

222. Bergen E. et al. Taxanes Plus Trastuzumab Compared To Oral Vinorelbine Plus Trastuzumab in HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer // Breast Care. 2014. Vol. 9, № 5. P. 344–348.

223. Farhat F., Kattan J.G., Ghosn M. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 2016. Vol. 77, № 5. P. 1069–1077.

224. von Minckwitz G. et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2011. Vol. 47, № 15. P. 2273–2281.

225. Blackwell K.L. et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 7. P. 1124–1130.

226. Verma S. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, № 19. P. 1783–1791.

227. Geyer C.E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, № 26. P. 2733–2743.

228. Johnston S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 33. P. 5538–5546.

229. Stockler M.R. et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, № 34. P. 4498–4504.

230. Fedele P. et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990. 2012. Vol. 48, № 1. P. 24–29.

231. Martín M. et al. Standard Versus Continuous Administration of Capecitabine in Metastatic Breast Cancer (GEICAM/2009-05): A Randomized, Noninferiority Phase II Trial With a Pharmacogenetic Analysis // The Oncologist. 2015. Vol. 20, № 2. P. 111–112.

232. Briasoulis E. et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2009. Vol. 15, № 20. P. 6454–6461.

233. Addeo R. et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2010. Vol. 10, № 4. P. 301–306.

234. Montagna E. et al. 1876 A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. P. S291–S292.

235. Cazzaniga M.E. et al. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: Final results of the VICTOR-6 study // Breast Edinb. Scotl. 2019. Vol. 48. P. 7–16.

236. Yoshimoto M. et al. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide: a phase II study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 2012. Vol. 70, № 2. P. 331–338.

237. Wang H. et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer // PloS One. 2012. Vol. 7, № 4. P. e34210.

238. Addeo R. et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases // Cancer Chemother. Pharmacol. 2012. Vol. 70, № 4. P. 603–609.

239. Colleoni M. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2002. Vol. 13, № 1. P. 73–80.

240. Colleoni M. et al. Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Methotrexate Maintenance for Hormone Receptor-Negative Early Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 22-00 // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34, № 28. P. 3400–3408.

241. Schmid P. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379, № 22. P. 2108–2121.

242. Coates A.S. PG 0.1 Evolution of the St.Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer // The Breast. 2015. Vol. 24. P. S1.

243. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, et al: High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 147:571-578, 2014.

244. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al: Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Res Treat 121:389-398, 2010.

245. van den Broek AJ, Schmidt MK, van't Veer LJ, et al: Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of BRCA1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. Ann Surg 270:364-372, 2019.

246. Tang NM, Boughey JC, Pierce LJ etal: Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol 38(18): 2080-21016, 2020.

247. Cao W, Xie Y, He Y, et al: Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast cancer following breast-conserving surgery with BRCA1 and BRCA2 mutation in China. Breast Cancer Res Treat 175:749-754, 2019;

248. Park H, Choi DH, Noh JM, et al: Acute skin toxicity in Korean breast cancer patients carrying BRCA mutations. Int J Radiat Biol 90:90-94, 2014;62.

249. Shanley S, McReynolds K, Ardern-Jones A, et al: Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. Clin Cancer Res 12:7025-7032, 2006;

250. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol 5:104, 2010;

251. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, et al: Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. Int J Cancer 96:238-242, 2001;

252. Salmon A, Amikam D, Sodha N, et al: Rapid development of post-radiotherapy sarcoma and breast cancer in a patient with a novel germline 'de-novo' TP53 mutation. Clin Oncol (R Coll Radiol) 19:490-493, 2007;

253. Soenderstrup IMH, Laenkholm AV, Jensen MB, et al: Clinical andmolecular characterization of BRCA-associated breast cancer: Results from the DBCG. Acta Oncol 57:95-101, 2018.

254. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al: Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: A multi-institutional study. JAMA Surg 153:123-129, 2018

255. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al: Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT trial. Nat Med 24:628-637, 2018

256. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al: Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. JAMA Oncol 3:1378-1385, 2017.

257. 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 19:497-509, 2018.

258. Robson M, Im SA, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017

259. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018.

260. Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. Oncologist. 2019 Nov 25. pii: theoncologist.2019-0493.

261. Bremer M, Klöpper K, Yamini P, et al: Clinical radiosensitivity in breast cancer patients carrying pathogenic ATM gene mutations: No observation of increased radiation-induced acute or late effects. Radiother Oncol 69:155-160, 2003.

262. Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, et al: Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: A case only study. Breast Cancer Res 9:R26, 2007.

263. Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, et al: ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:606-613, 2002.

264. Meyer A, John E, Dörk T, et al: Breast cancer in female carriers of ATM gene alterations: Outcome of adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol 72:319-323, 2004.

265. Su Y, Swift M: Outcomes of adjuvant radiation therapy for breast cancer in women with ataxia-telangiectasia mutations. JAMA 286:2233-2234, 2001.

266. Byrski T. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2014. Vol. 147, № 2. P. 401–405.

267. Tutt A. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial // Nat. Med. 2018. Vol. 24, № 5. P. 628–637.

268. Contrast Manual [Electronic resource]. URL: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual (accessed: 18.09.2019).

269. Amant F. et al. Breast cancer in pregnancy // Lancet Lond. Engl. 2012. Vol. 379, № 9815. P. 570–579.

270. Gentilini O. et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37, № 1. P. 78–83.

271. Ellner S.J. et al. Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping // Nucl. Med. Biol. 2003. Vol. 30, № 8. P. 805–810.

272. Khera S.Y. et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping // Breast J. 2008. Vol. 14, № 3. P. 250–254.

273. Peccatori F.A. et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC) // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 115, № 3. P. 591–594.

274. Azim H.A. et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, № 8. P. 1511–1512.

275. Zagouri F. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review // Clin. Breast Cancer. 2013. Vol. 13, № 1. P. 16–23.

276. Cullins S.L., Pridjian G., Sutherland C.M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation // JAMA. 1994. Vol. 271, № 24. P. 1905–1906.

277. Isaacs R.J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 80, № 3. P. 405–408.

278. Tewari K. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero // The Lancet. 1997. Vol. 350, № 9072. P. 183.

279. Gottschalk I. et al. Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report und Review of the Current Literature // Breast Care Basel Switz. 2011. Vol. 6, № 6. P. 475–478.

280. Sekar R., Stone P.R. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110, № 2 Pt 2. P. 507–510.

281. Watson W.J. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105, № 3. P. 642–643.

282. Keyser E.A. et al. Pregnancy-associated breast cancer // Rev. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 5, № 2. P. 94–99.

283. Sanson B.J. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // Thromb. Haemost. 1999. Vol. 81, № 5. P. 668–672.

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.

Главный Эксперт

Семиглазов Владимир Федорович, Академик РАЕН, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отдела ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Руководитель

Палтуев Руслан Маликович, генеральный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов», старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург;

Состав рабочей группы

Апанасевич Владимир Иосифович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный университет», заведующий лабораторией ядерной медицины ДВФУ, Хабаровск;

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Бесова Наталия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Алла Александровна Божок, доктор медицинских наук. (ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)", Санкт-Петербург)

Бусько Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, врач отделения лучевой ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ, Санкт-Петербург;

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва;

Горбунова Вера Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Гриневич Вячеслав Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкопатологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Дашян Гарик Альбертович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Ермощенкова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая I онкологическим отделением (отделением онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы) ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗМ, Москва;

Захарова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», Ханты-Мансийск;

Зернов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург;

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

Константинова Мария Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского», Москва;

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург;

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина Минздрава России;

Комяхов Алесандр Валерьевич научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург;

Криворотько Петр Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;

Кудайбергенова Асель Галимовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научной лаборатории морфологии опухолей НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург;

Латипова Дилором Хамидовна, доктор медицинских наук, врач отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург;

Летягин Виктор Павлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Манихас Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург;

Манихас Георгий Моисеевич, доктор медицинских наук, академик РАЕН, главный врач СПб ГБУЗ «ГКОД», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Маслюкова Елизавета Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург;

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург;

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург;

Пароконная Анастасия Анатольевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Портной Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Проценко Светлана Анатольевна, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением; ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Родионов Валерий Витальевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии молочной железы Научно-исследовательского института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

Сазонов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по науке, заведующий патологоанатомическим отделением ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

Семенова Анна Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;

Семиглазов Владимир Федорович, Академик РАЕН, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отдела ФБГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт- Петербург;

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;

Топузов Эльдар Эскендерович, доктор медицинских наук, профессор Главный врач СПбГБУЗ "ГКОД"

Трофимова Оксана Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», доцент кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва;

Ходорович Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, руководитель клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ РНЦРР Минздрава РФ

Черенков Вячеслав Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по инновационной, консультативной и научной работе ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-онкологи
- Врачи-акушеры-гинекологи
- Врачи-радиотерапевты
- Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты

Требования к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

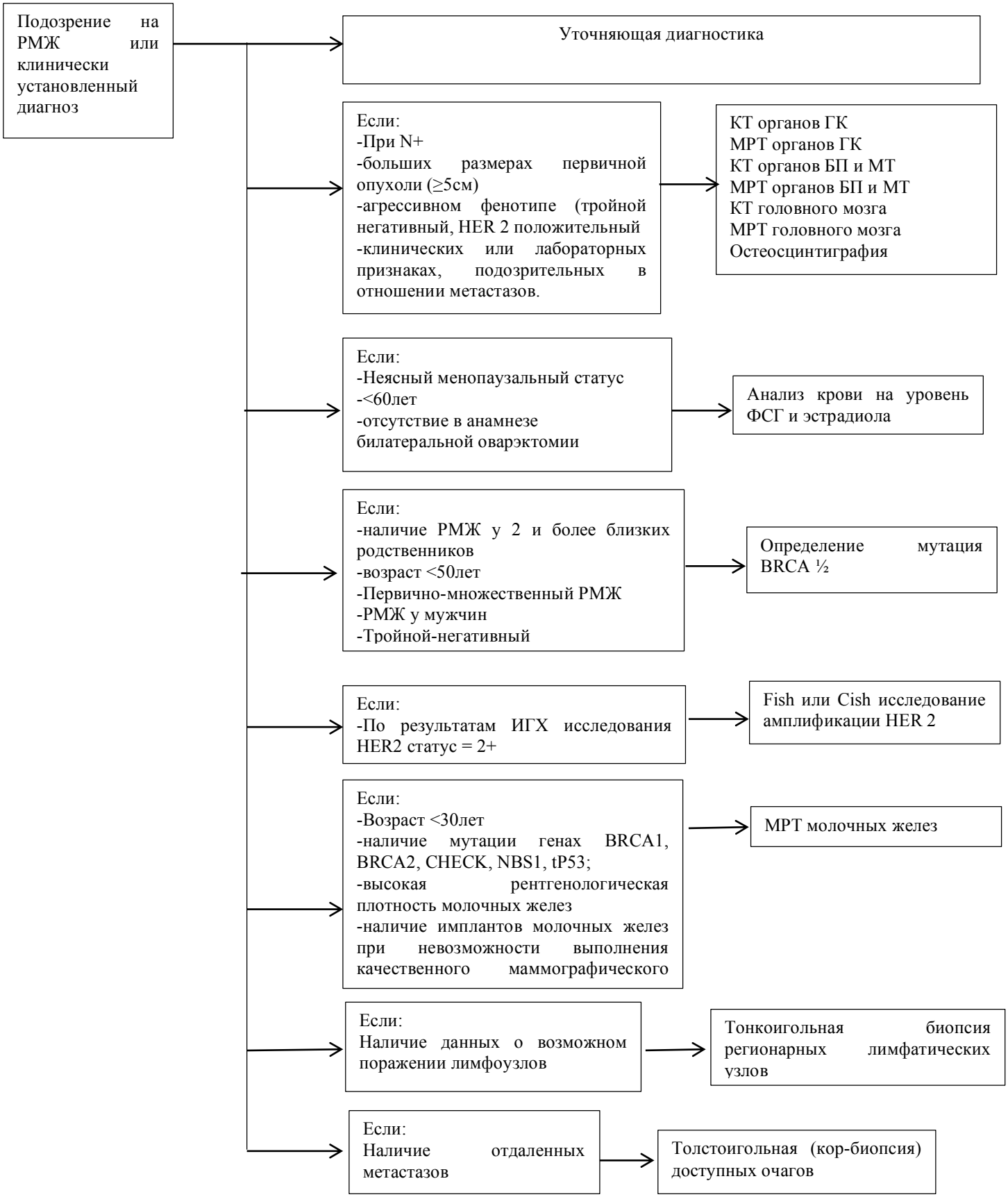
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают проекты клинических рекомендаций и организуют их общественное обсуждение, в том числе с участием научных организаций, образовательных организаций высшего образования, медицинских организаций, медицинских профессиональных некоммерческих организаций, их ассоциаций (союзов), указанных в части 5 статьи 76 Федерального закона № 323-ФЗ, а также посредством размещения в информационно телекоммуникационной сети «Интернет» в течение 4 месяцев со дня направления в Министерство здравоохранения Российской Федерации уведомления о начале разработки клинических рекомендаций. Обновление клинических рекомендаций должно происходить не реже, чем один раз в три года и не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

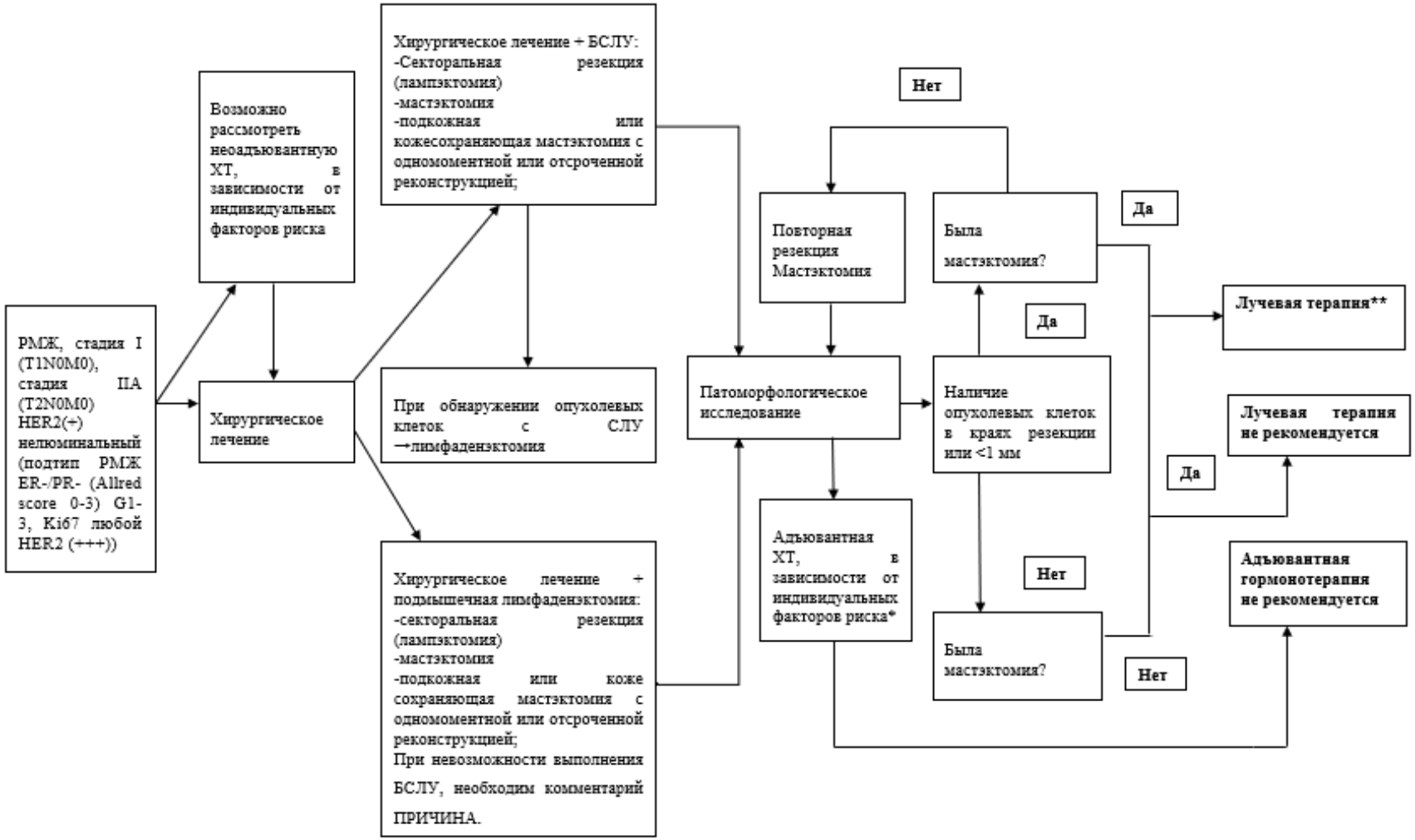
Представлены диагностический алгоритм и алгоритмы действий врача в зависимости от стадии и морфологических особенностей опухоли.

Приложение Б1. Алгоритм первичной диагностики РМЖ



Приложение Б2. Алгоритмы действий врача

Б2.1 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия I (T1N0M0), стадия IIA (T2N0M0) HER2(+) нелюминальный (подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0-3) G1- 3, Ki67 любой HER2 (+++))



* Адъювантная химиотерапия:

-При T1b (5-10мм), то P+**трастузумаб

-При T1c (10-20мм), то AC→D+**трастузумаб или AC→P+**трастузумаб

-При наличии BRCA мутации, AC→D+карбо+**трастузумаб или AC→P+карбо+**трастузумаб

-При наличии BRCA мутаций и противопоказаний к антрациклинам, DCH

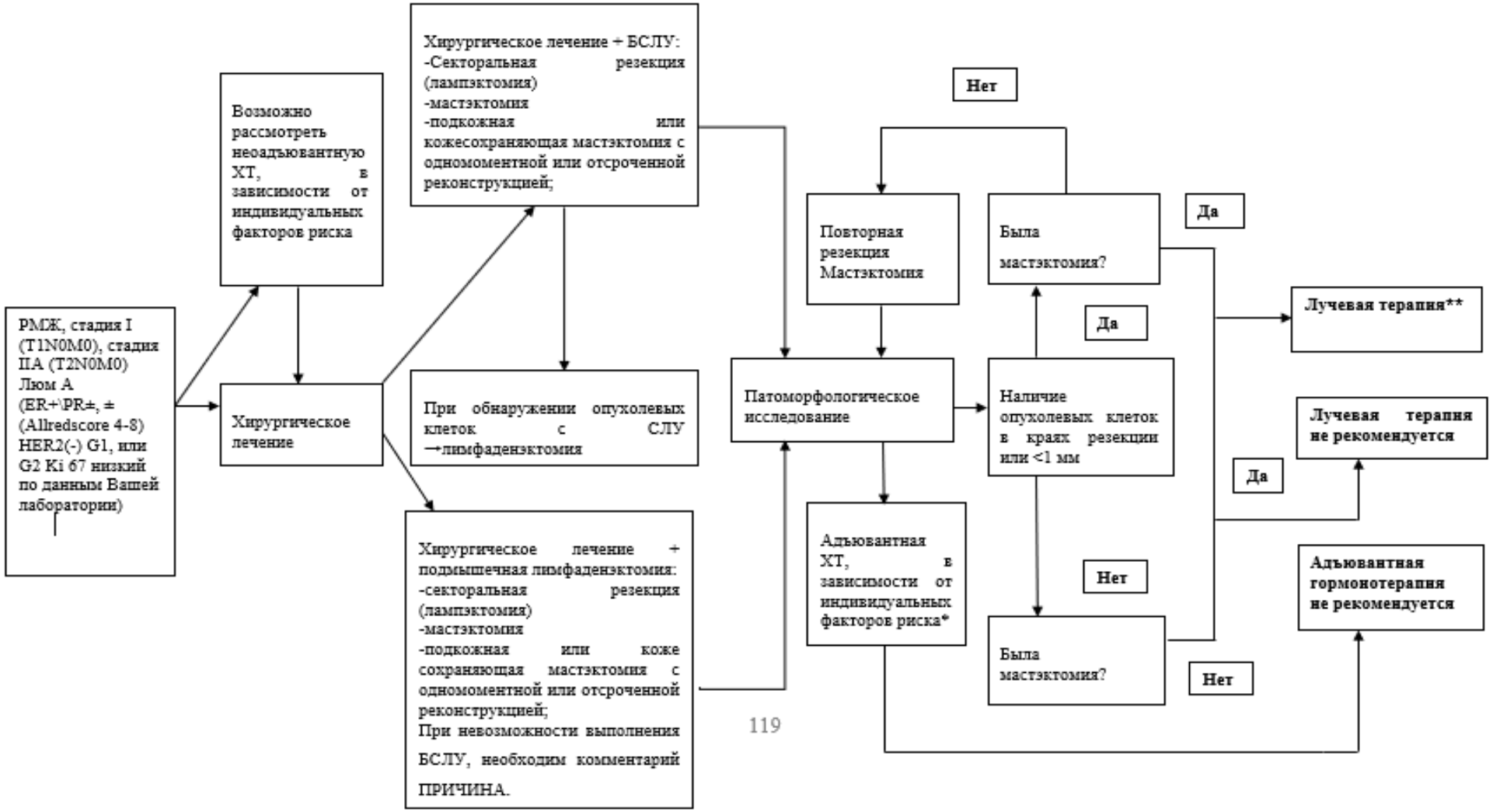
**Лучевая терапия:

-Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой

-Послеоперационная ЛТ через 3-4 недели после адъювантной ХТ

-При назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией

Б2.2 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия I (T1N0M0), стадия IIA (T2N0M0) Люм А (ER+\PR±, ± (Allredscore 4-8) HER2(-) G1, или G2 Ki 67 низкий, по данным Вашей лаборатории)



* Адъювантная химиотерапия:

Режимы при HER 2 – отрицательном РМЖ:

-AC*4 каждые 3 нед.(**Доксорубицин 60 мг/м² в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день) ds19.019, →P*12 еженедельно (**Паклитаксел 60-80 мг/м² в 1-й день; цикл 7 дней) ds19.019

-AC*4 каждые 3 нед., →P*4 каждые 3 недели (**Паклитаксел 135-200 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день ds19.021)

-TC*4 (**доцетаксел и **циклофосфамид) (**Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день)

-AC*4 каждые 2 нед. Дозоинтенсивный режим

-AC*4 каждые 3 нед.

-CMF (**циклофосфамид/**метотрексат/5-**фторурацил)*6 каждые 4 недели (**Циклофосфамид 100 мг/м² в 1-14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в 1-й, 8-й дни + **фторурацил 600 мг/м² в 1-й, 8-й дни; цикл 28 дней) ds19.019

-AC*4 каждые 3 нед.→Doc (**доксорубицин)*4 каждые 3 недели (**Доксорубицин 60-75 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день) ds19.018

-EC (**эпирубицин/**циклофосфамид)*8 каждые 3 нед. (**Эпирубицин 75 мг/м² в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день)ds19.018

-TAC (**доцетаксел/**доксорубицин/**циклофосфамид)*6 каждые 3 недели

-DC (**доцетаксел/**карбоплатин) *4 каждые 3 недели (**Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + **карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день; цикл 21 день) ds19.022

-Pac *12 каждую неделю (**Паклитаксел 60-80 мг/м² в 1-й день; цикл 7 дней) ds19.019

**Лучевая терапия:

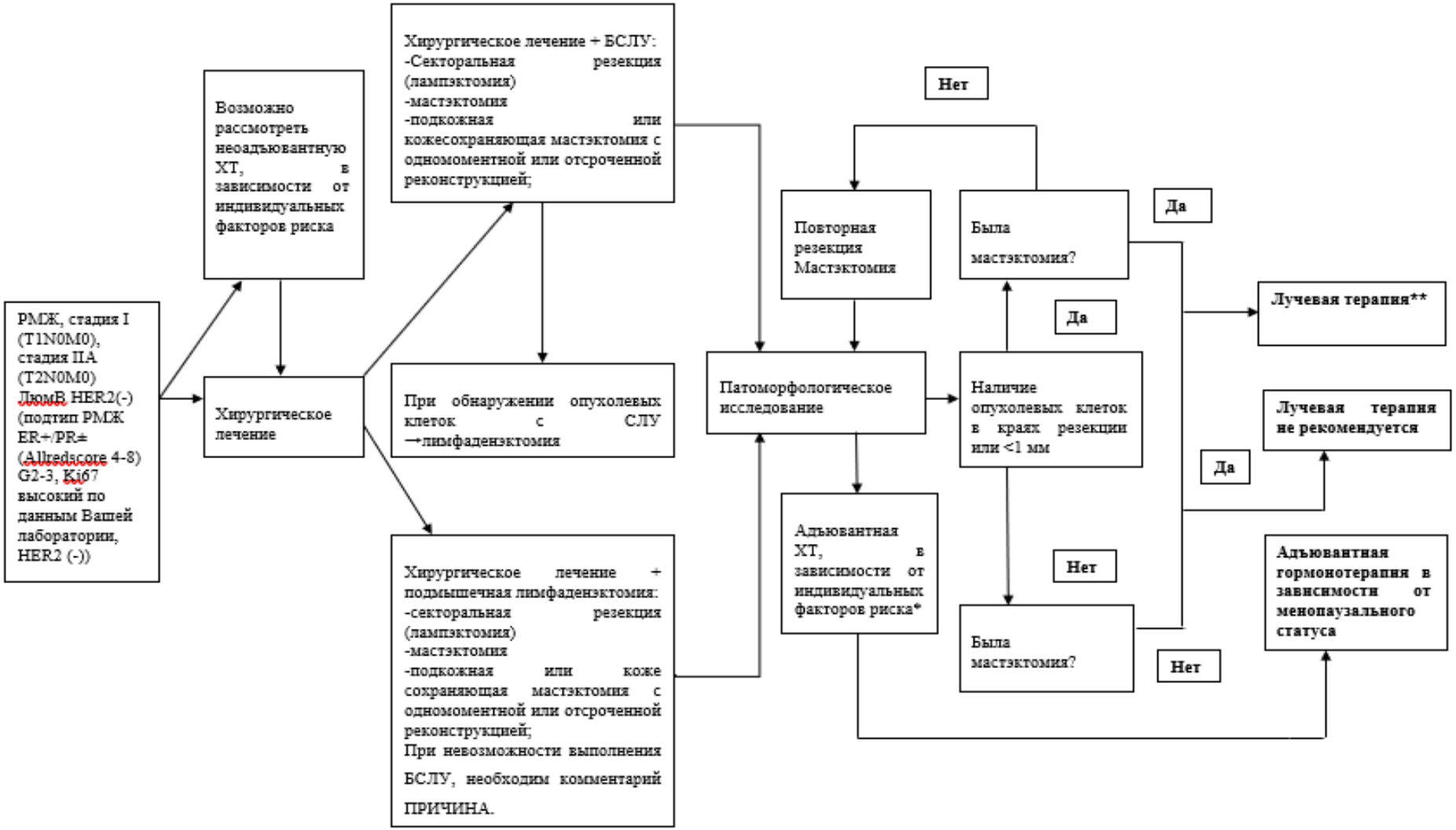
-Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой

-Послеоперационная ЛТ через 3-4 недели после адъювантной ХТ

-При назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией

Б2.3 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия I (T1N0M0), стадия IIA (T2N0M0) ЛюмВ HER2(-) (подтип РМЖ ER+/PR± (Allredscore 4-8) G2-3, Ki67 высокий по данным Вашей лаборатории, HER2 (-))

|



* Адъювантная химиотерапия:

AC→D ds19.019, ds19.018

AC→P ds19.019, ds19.021

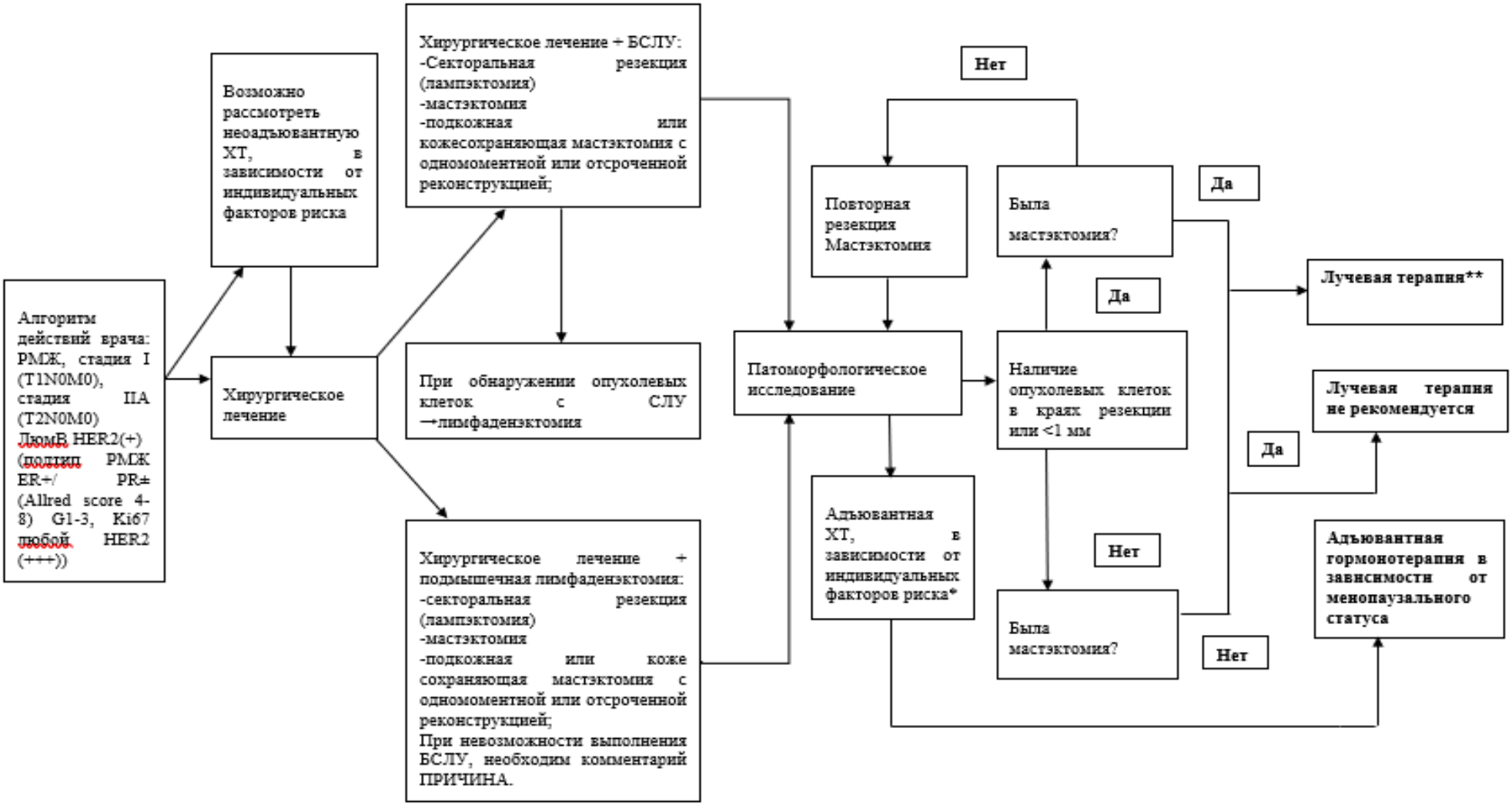
**Лучевая терапия:

-Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой

-Послеоперационная ЛТ через 3-4 недели после адъювантной ХТ

-При назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией

Б2.4 Алгоритм действий врача: Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия I (T1N0M0), стадия IIA (T2N0M0) ЛюмВ HER2(+) (подтип РМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++))



* Адъювантная химиотерапия:

Рас + **трастузумаб

ds19.023

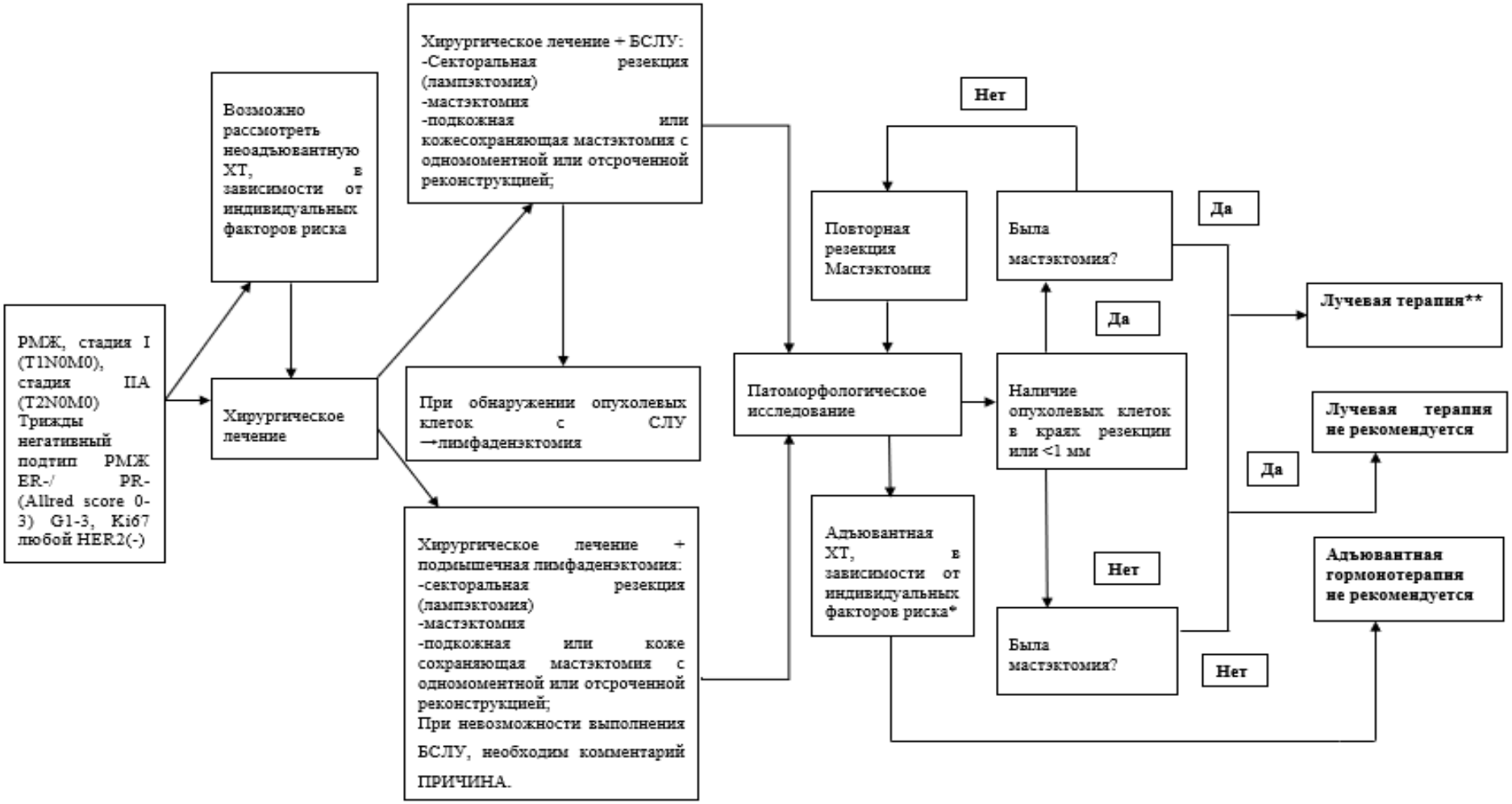
**Лучевая терапия:

-Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой

-Послеоперационная ЛТ через 3-4 недели после адъювантной ХТ

-При назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией

Б2.5 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия I (T1N0M0), стадия IIA (T2N0M0) Трижды негативный подтип РМЖ ER-/ PR- (Allred score 0-3) G1-3, Ki67 любой HER2(-)



* Адъювантная химиотерапия:

-AC→D или AC→PAC→D ds19.019, ds19.018, AC→P ds19.019, ds19.021

-При наличии BRCA мутаций, AC→D+

карбо илиAC→P+карбо, ds19.020

-При наличии BRCA мутаций, и противопоказаний к антрациклинам, DC

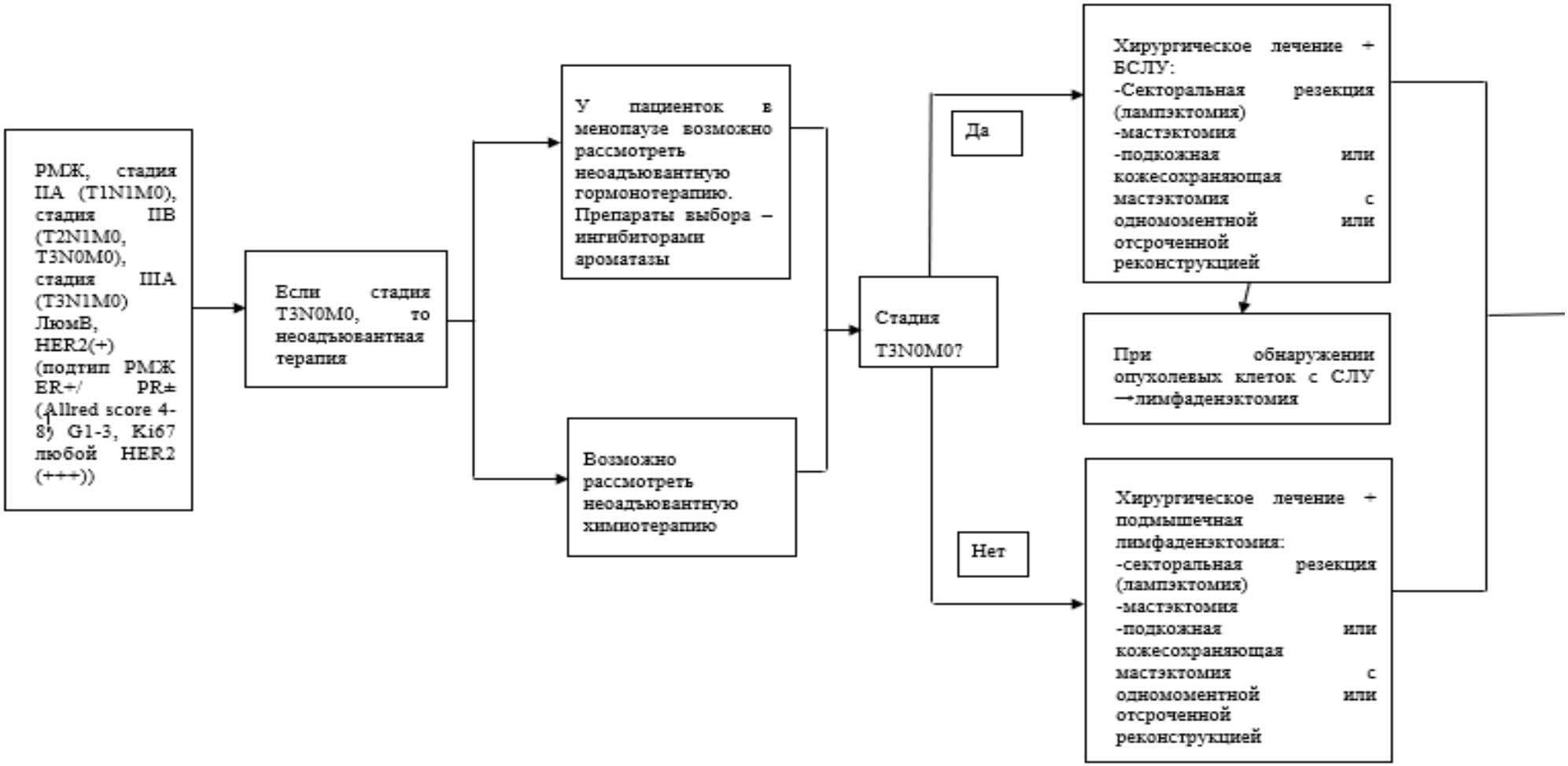
**Лучевая терапия:

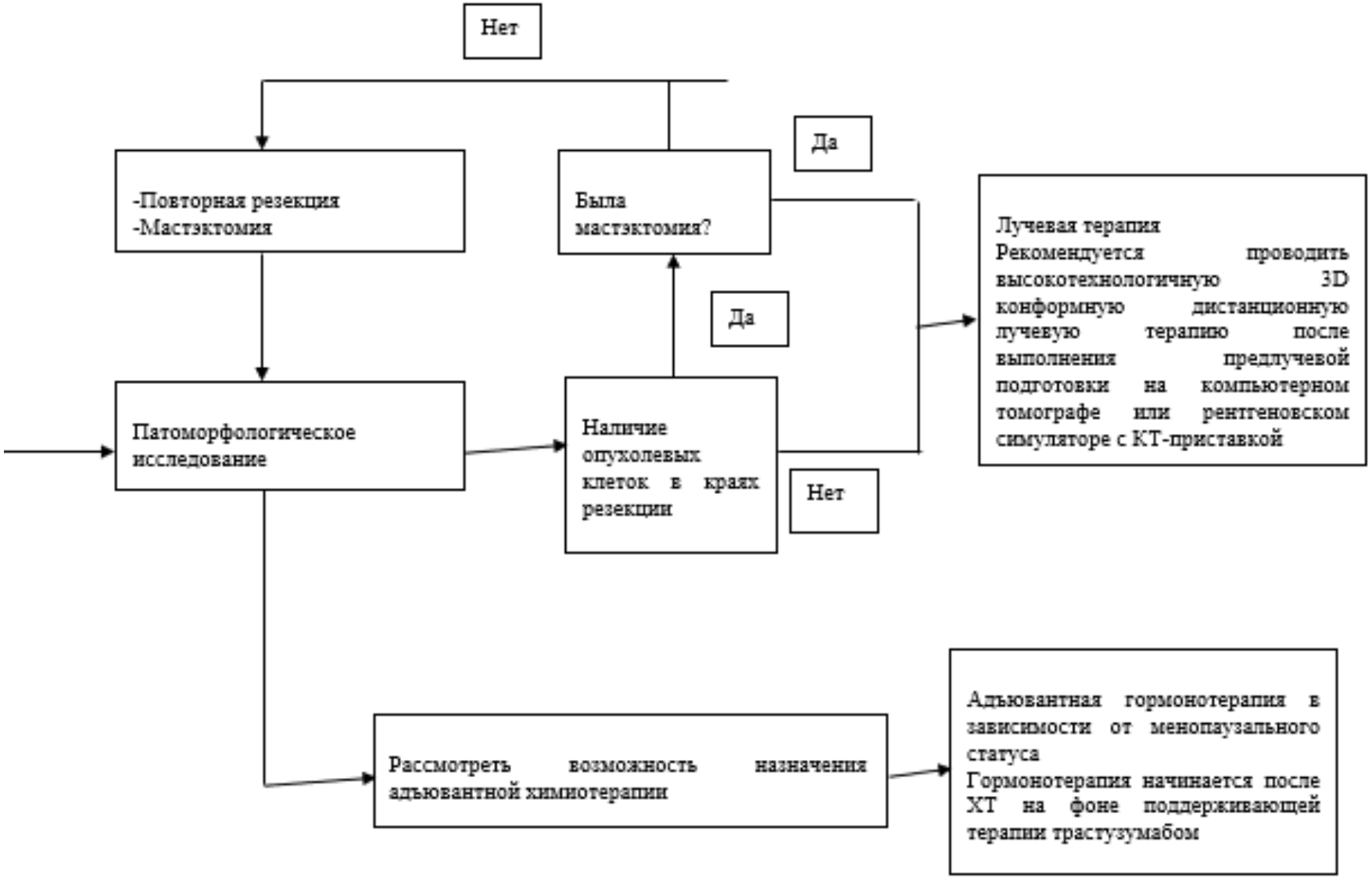
-Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой

-Послеоперационная ЛТ через 3-4 недели после адъювантной ХТ

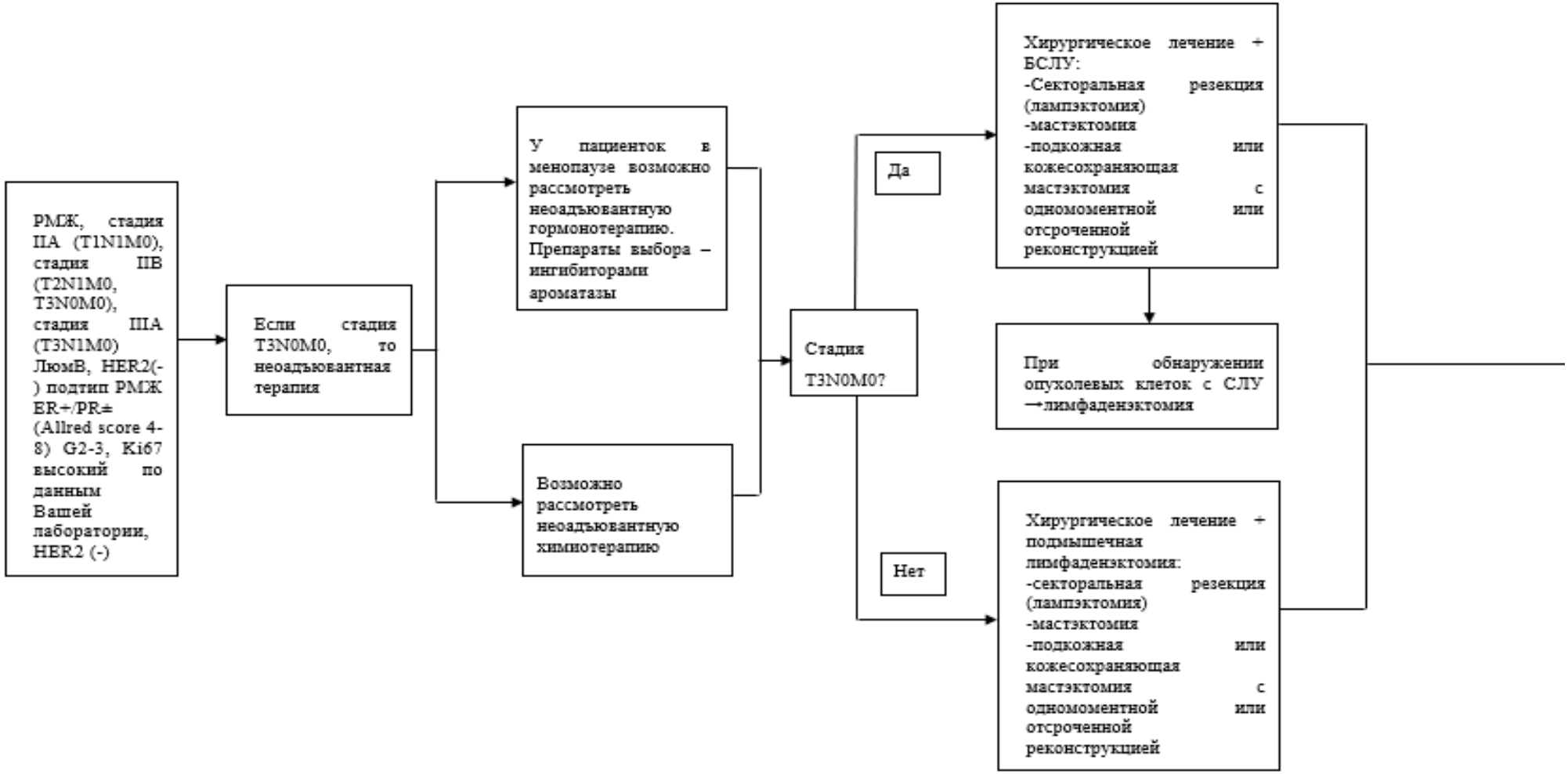
-При назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией

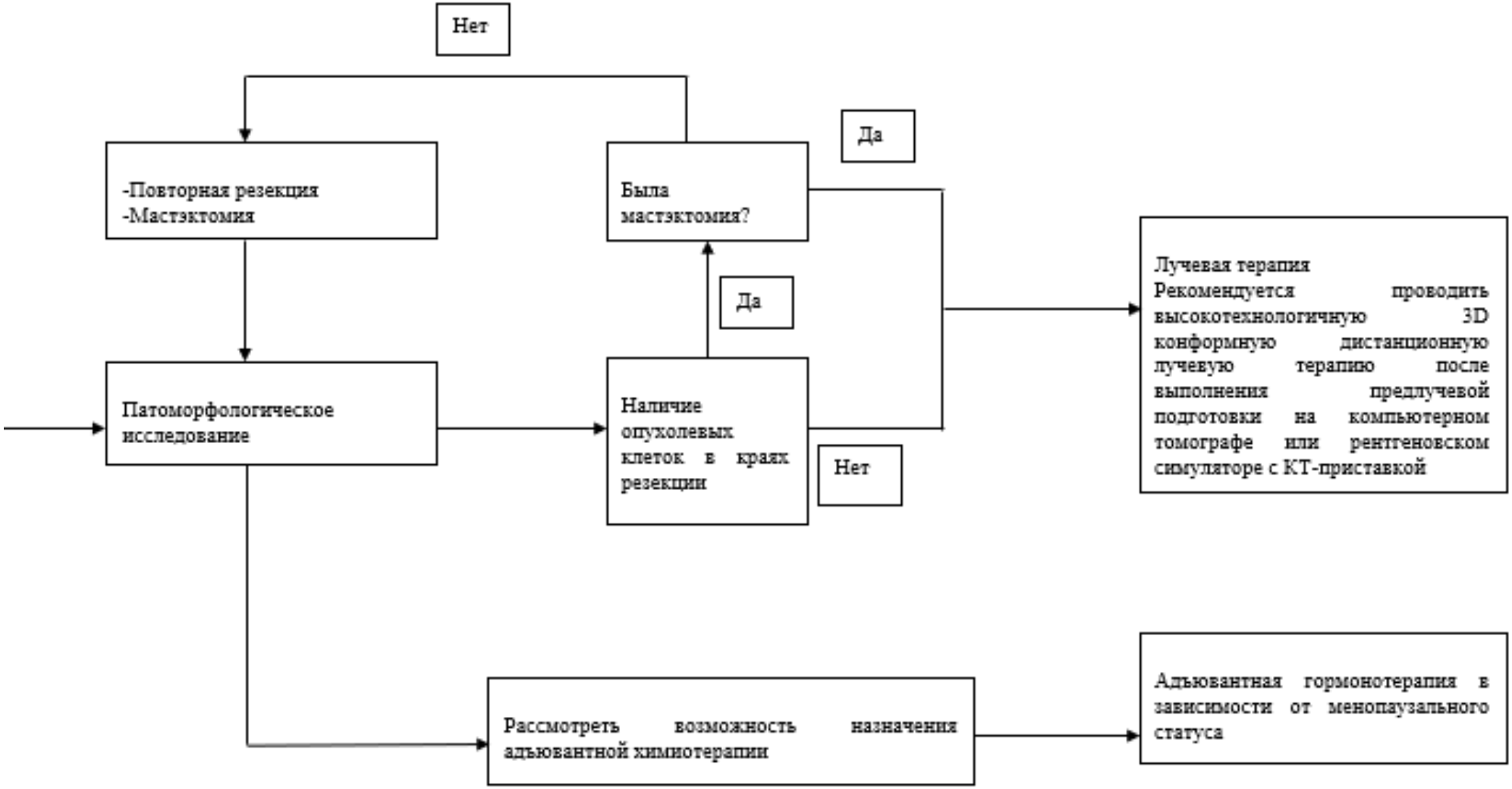
Б2.6 Алгоритм действий врача: Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия IIA (T1N1M0), стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), стадия IIIA (T3N1M0) ЛюмВ, HER2(+)(подтипРМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++))



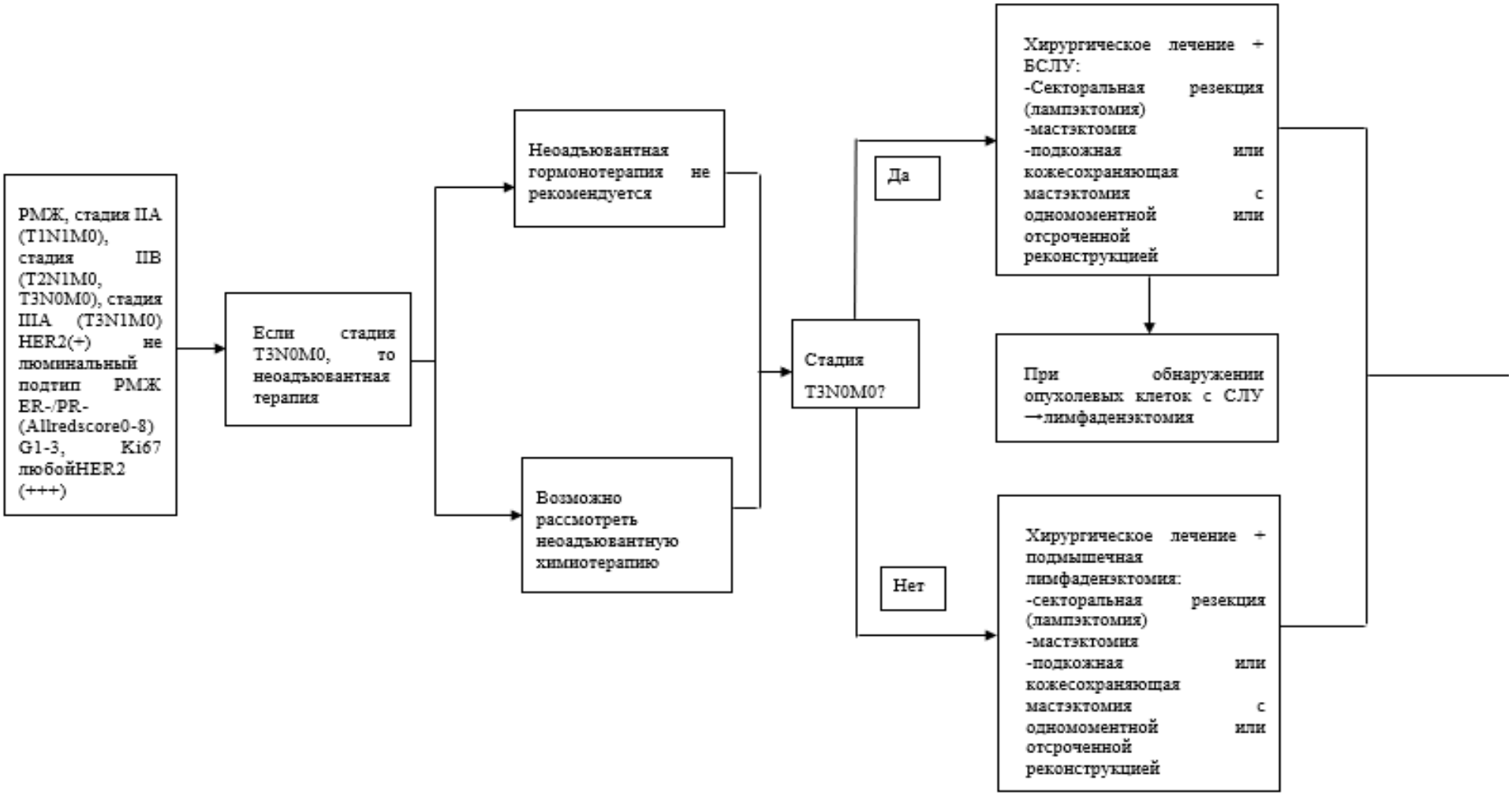

Нет
-Повторная резекция
-Мастэктомия
Была мастэктомия?
Да
Лучевая терапия
Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой
Да
Патоморфологическое исследование
Наличие опухолевых клеток в краях резекции
Нет
Рассмотреть возможность назначения адъювантной химиотерапии
Адъювантная гормонотерапия в зависимости от менопаузального статуса
Гормонотерапия начинается после ХТ на фоне поддерживающей терапии трастузумабом

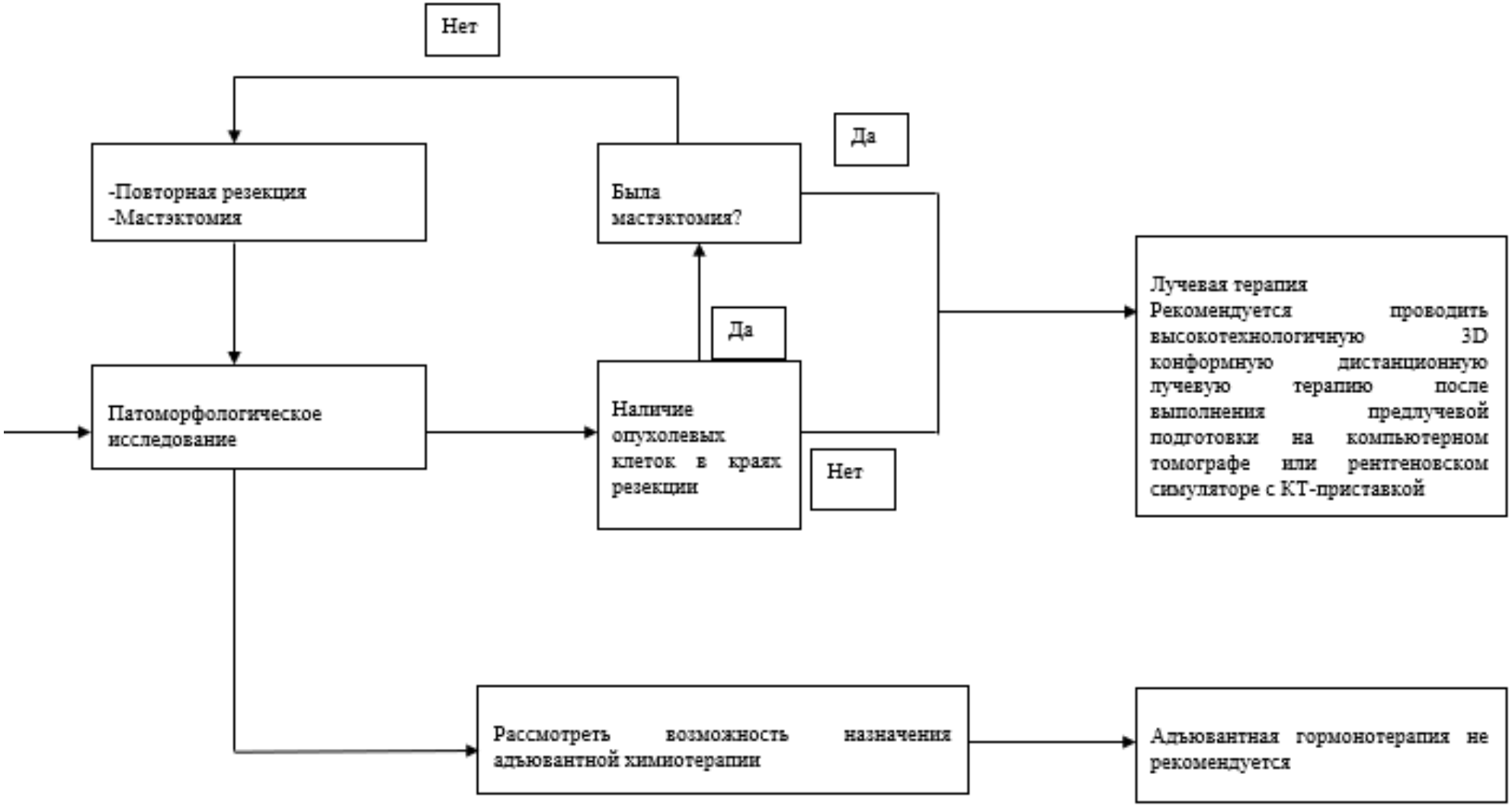
Б2.7 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия IIA (T1N1M0), стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), стадия IIIA (T3N1M0) ЛюмВ, HER2(-) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4-8) G2-3, Ki67 высокий, по данным Вашей лаборатории, HER2 (-)



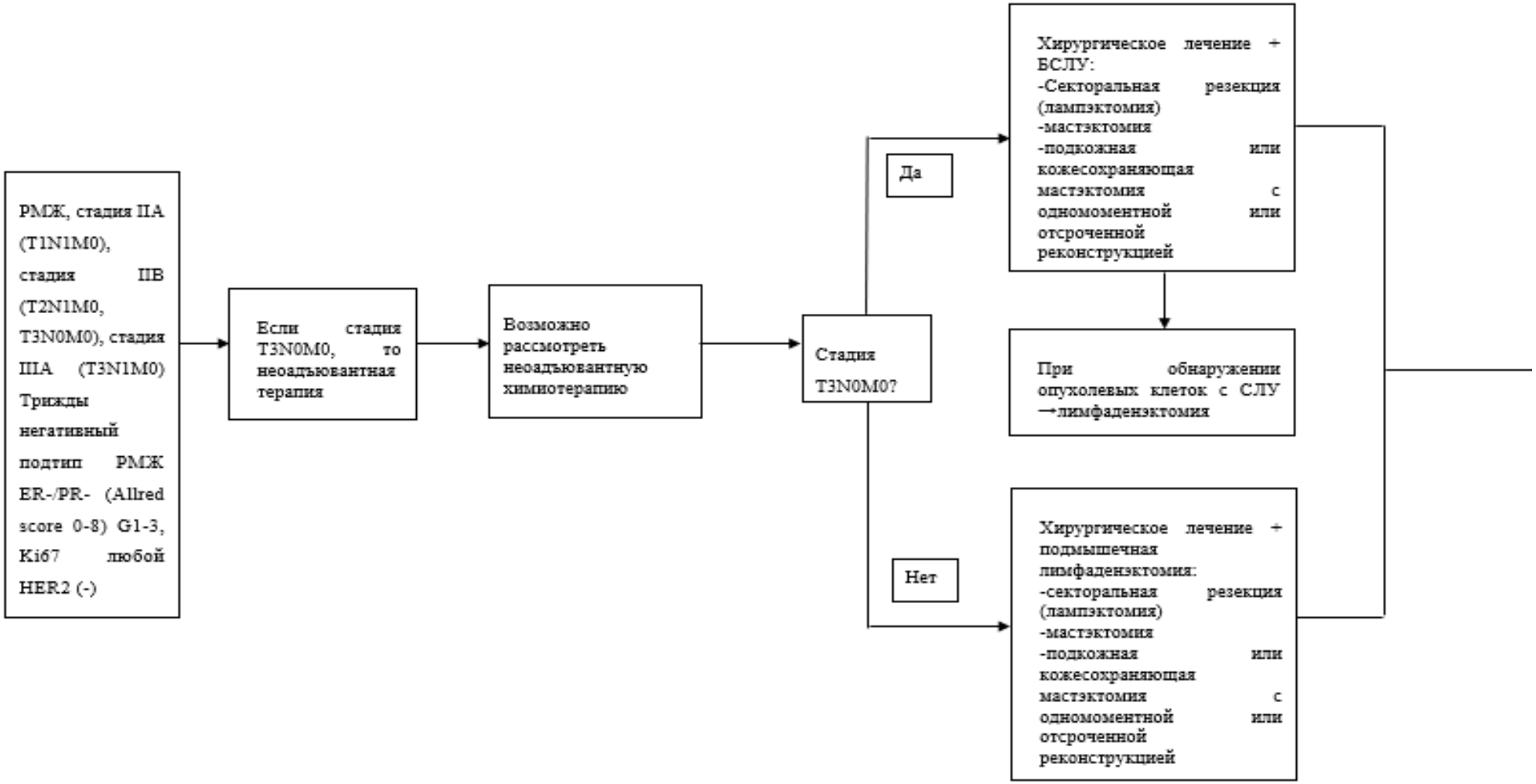

Нет
-Повторная резекция
-Мастэктомия
Была мастэктомия?
Да
Да
Патоморфологическое исследование
Наличие опухолевых клеток в краях резекции
Нет
Лучевая терапия
Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой
Рассмотреть возможность назначения адъювантной химиотерапии
Адъювантная гормонотерапия в зависимости от менопаузального статуса

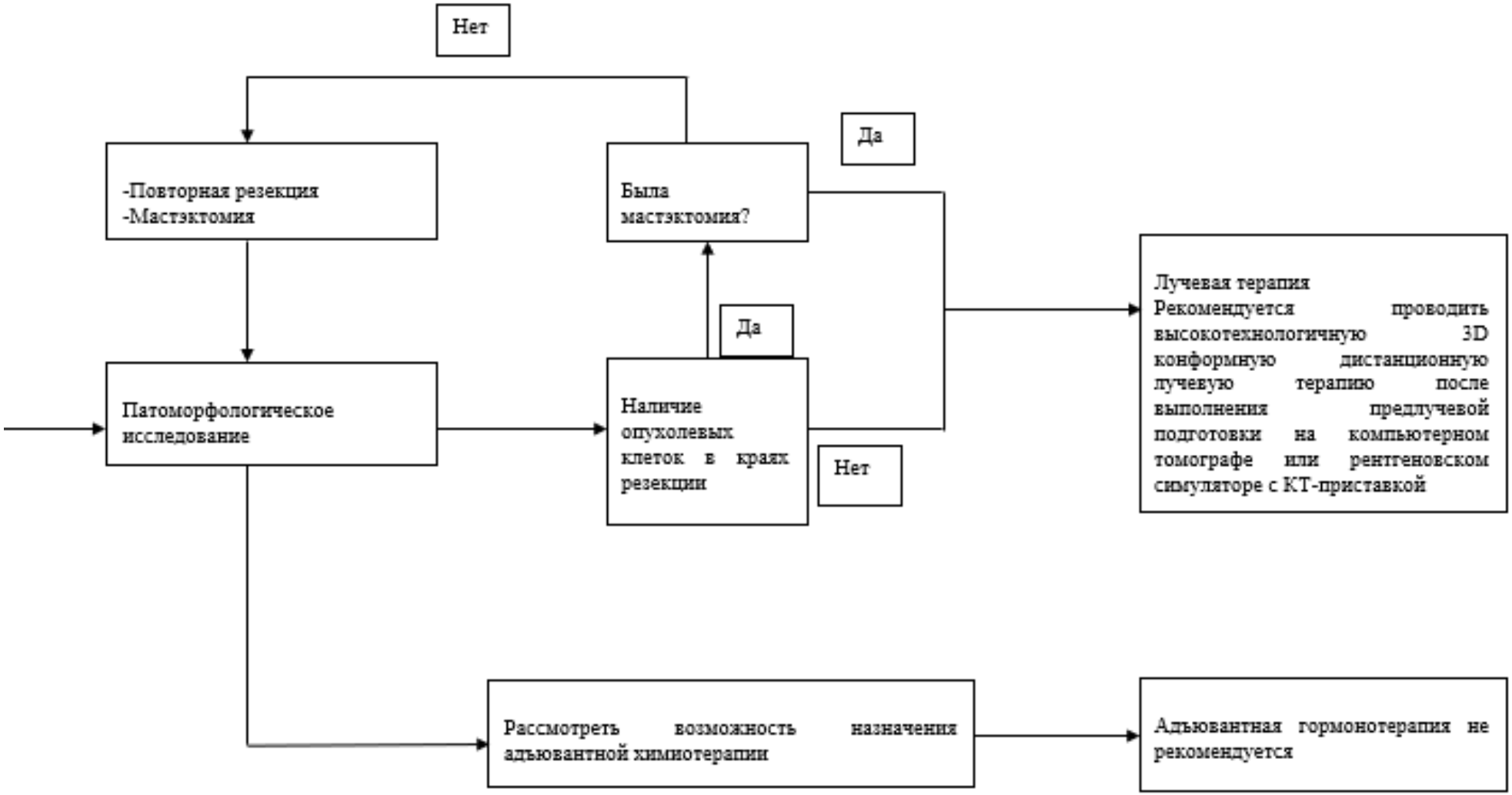
Б2. 8 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия IIA (T1N1M0), стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), стадия IIIA (T3N1M0) HER2(+) не люминальный подтип РМЖ ER-/PR- (Allredscore0-8) G1-3, Ki67 любойHER2 (+++)



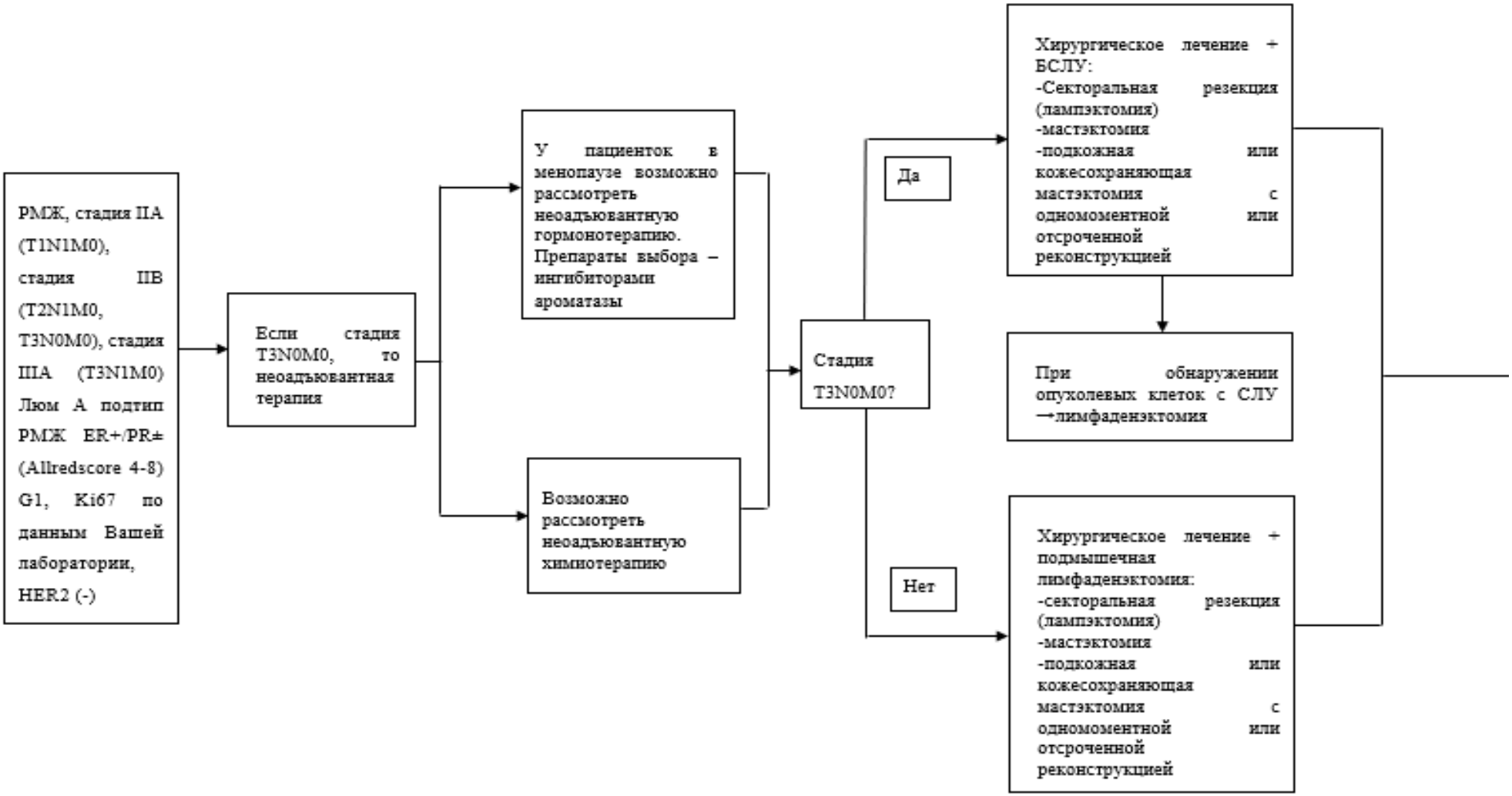

Нет
-Повторная резекция
-Мастэктомия
Была мастэктомия?
Да
Лучевая терапия
Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой
Да
Патоморфологическое исследование
Наличие опухолевых клеток в краях резекции
Нет
Рассмотреть возможность назначения адъювантной химиотерапии
Адъювантная гормонотерапия не рекомендуется

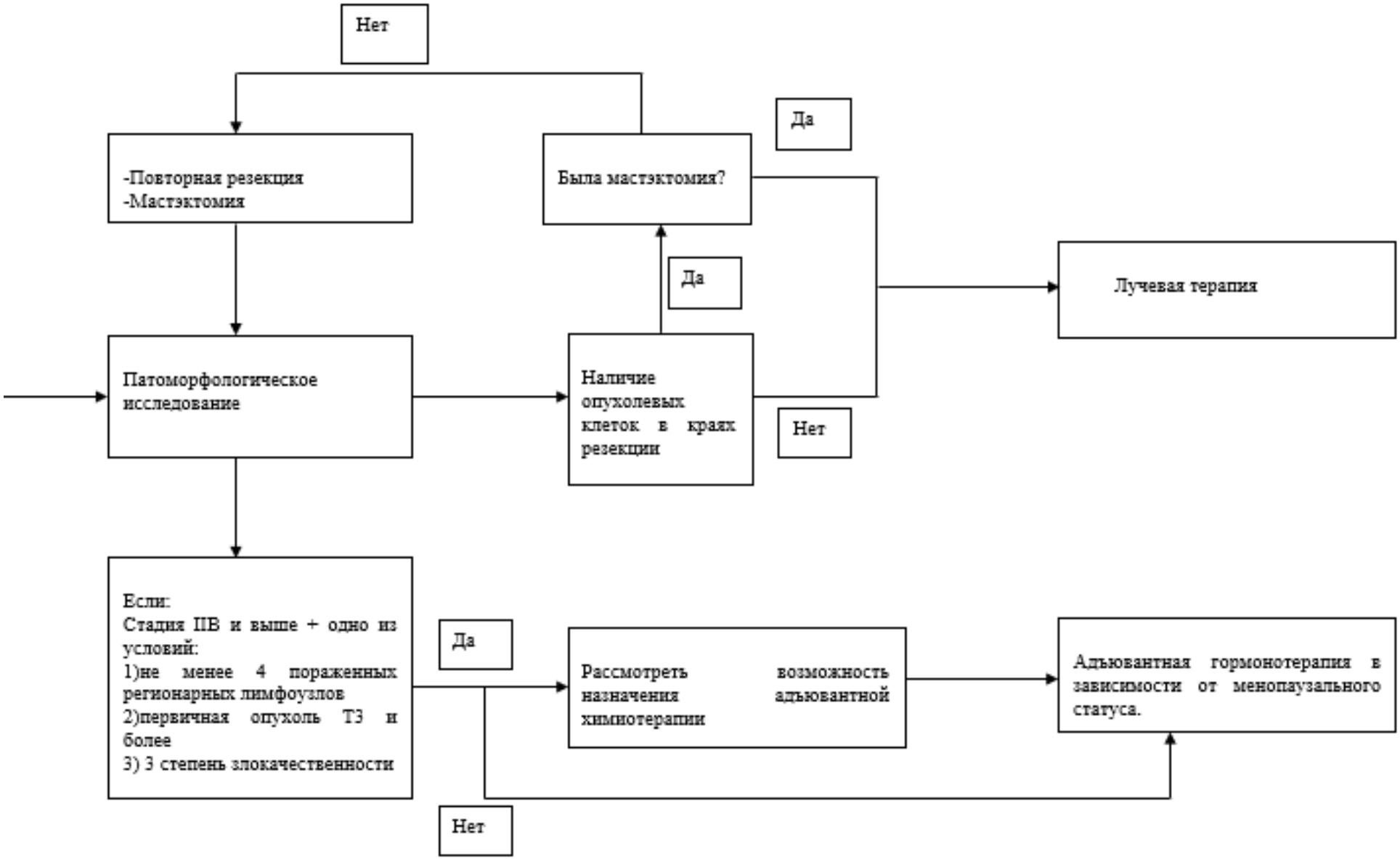
Б2.9 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия IIA (T1N1M0), стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), стадия IIIA (T3N1M0) Трижды негативный подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (-)



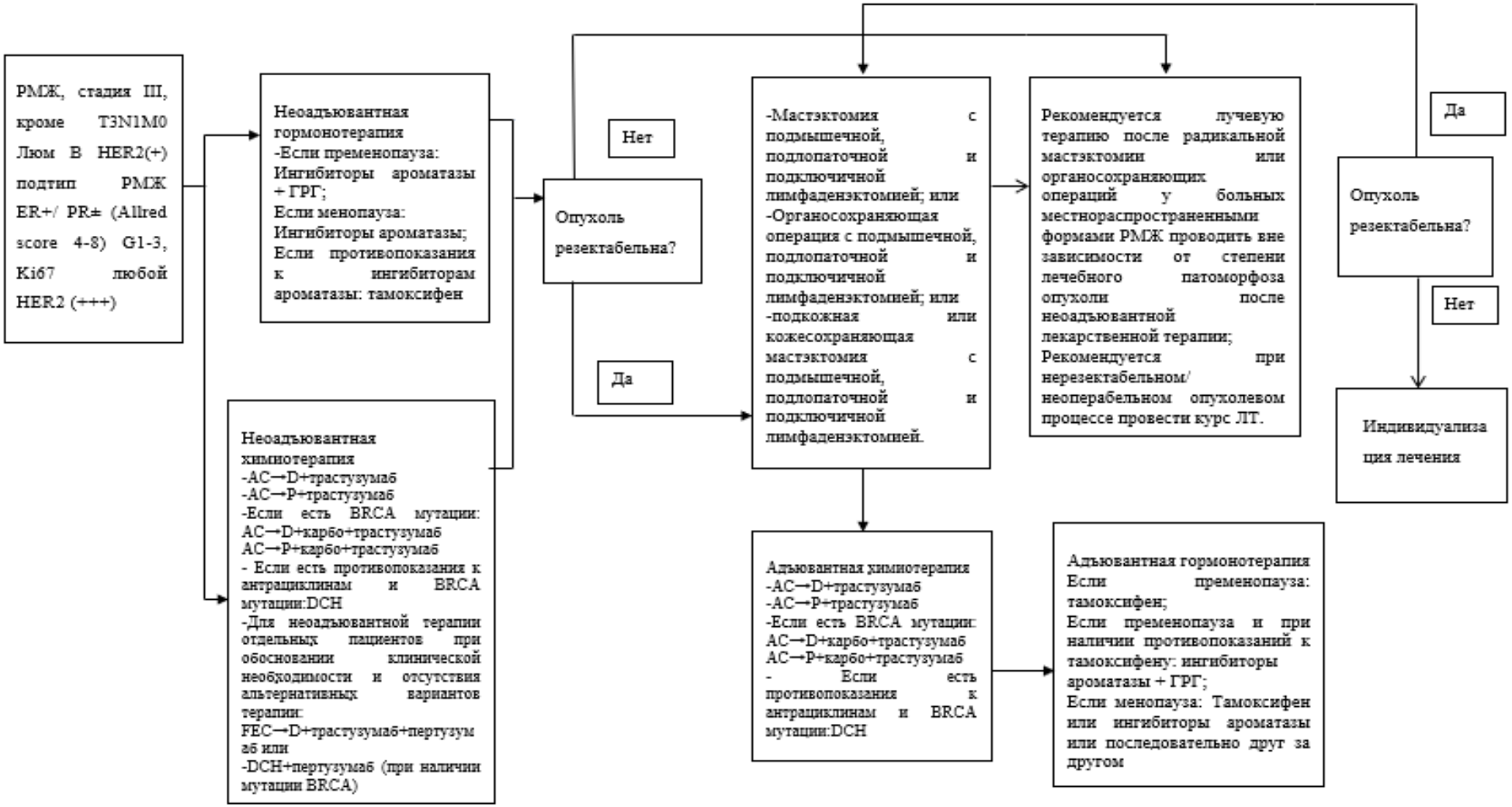

Нет
-Повторная резекция
-Мастэктомия
Была мастэктомия?
Да
Лучевая терапия
Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой
Да
Патоморфологическое исследование
Наличие опухолевых клеток в краях резекции
Нет
Рассмотреть возможность назначения адъювантной химиотерапии
Адъювантная гормонотерапия не рекомендуется

Б2. 10 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия IIA (T1N1M0), стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), стадия IIIA (T3N1M0) Люм А подтип РМЖ ER+/PR± (Allredscore 4-8) G1, Ki67, по данным Вашей лаборатории, HER2 (-)

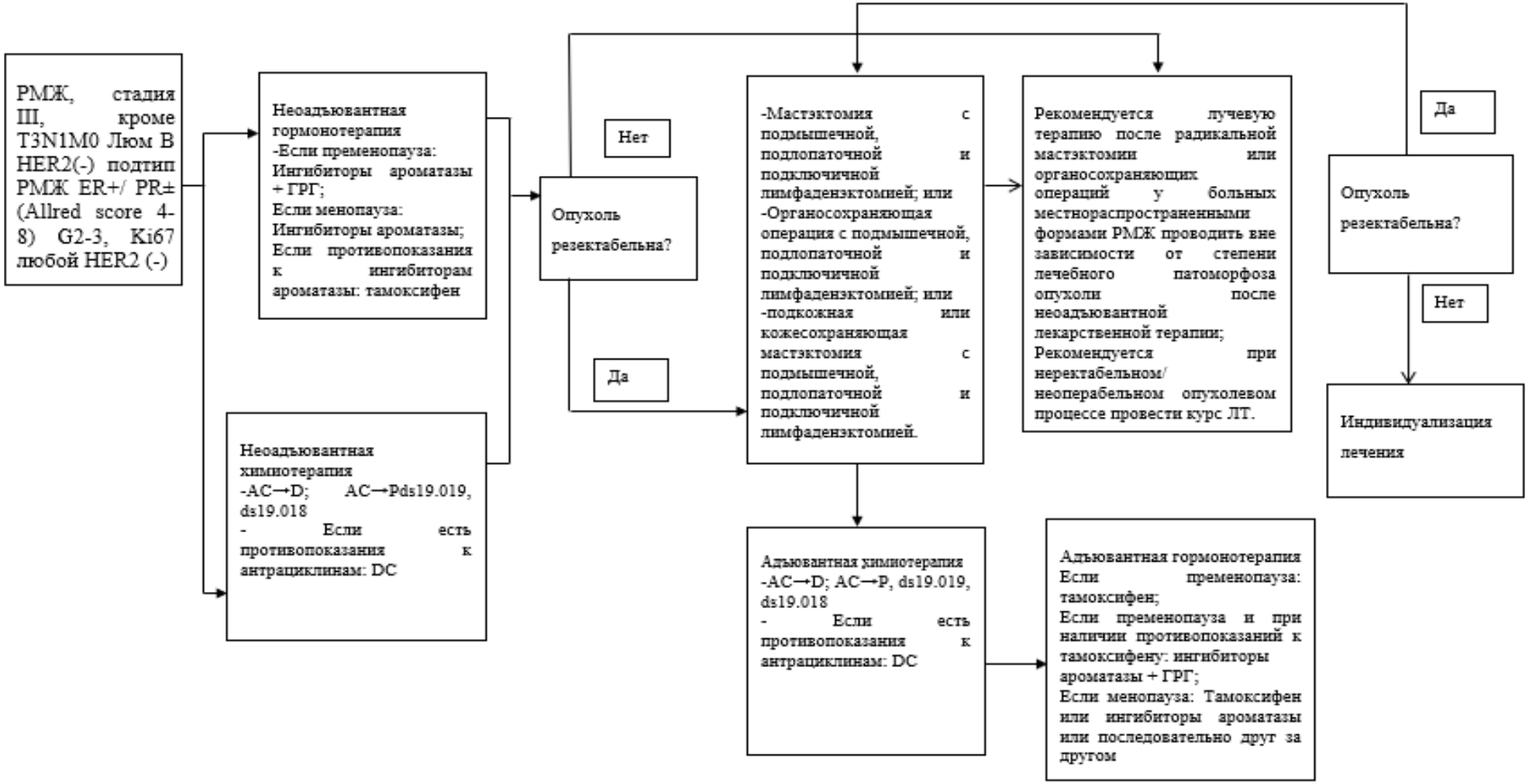



Нет
-Повторная резекция
-Мастэктомия
Была мастэктомия?
Да
Да
Лучевая терапия
Патоморфологическое исследование
Наличие опухолевых клеток в краях резекции
Нет
Если:
Стадия IIB и выше + одно из условий:
1)не менее 4 пораженных регионарных лимфоузлов
2)первичная опухоль T3 и более
3) 3 степень злокачественности
Да
Рассмотреть возможность назначения адьювантной химиотерапии
Адьювантная гормонотерапия в зависимости от менопаузального статуса.
Нет

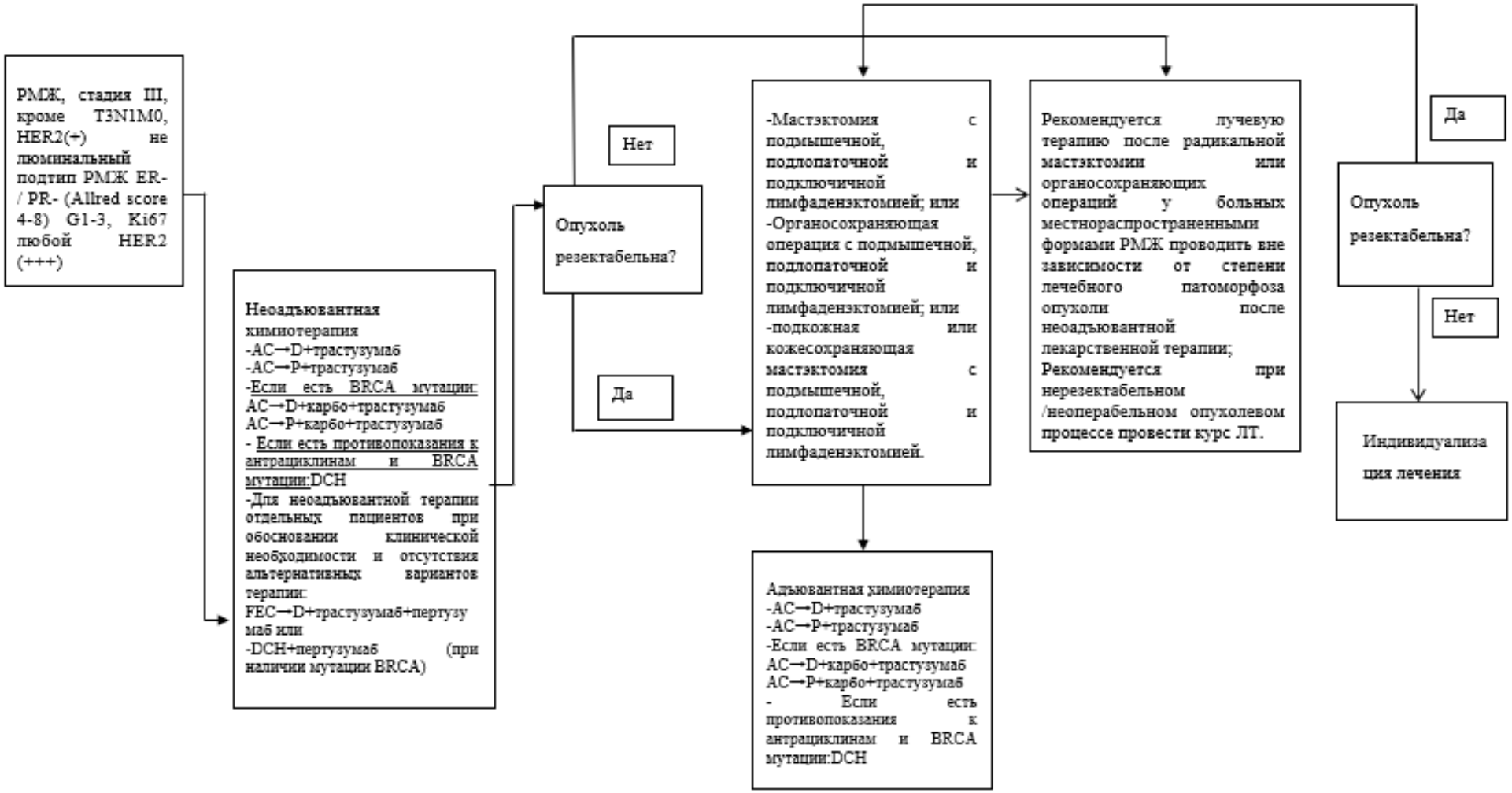
Б2.11 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия III, кроме T3N1M0 Люм В HER2(+) подтип РМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++)



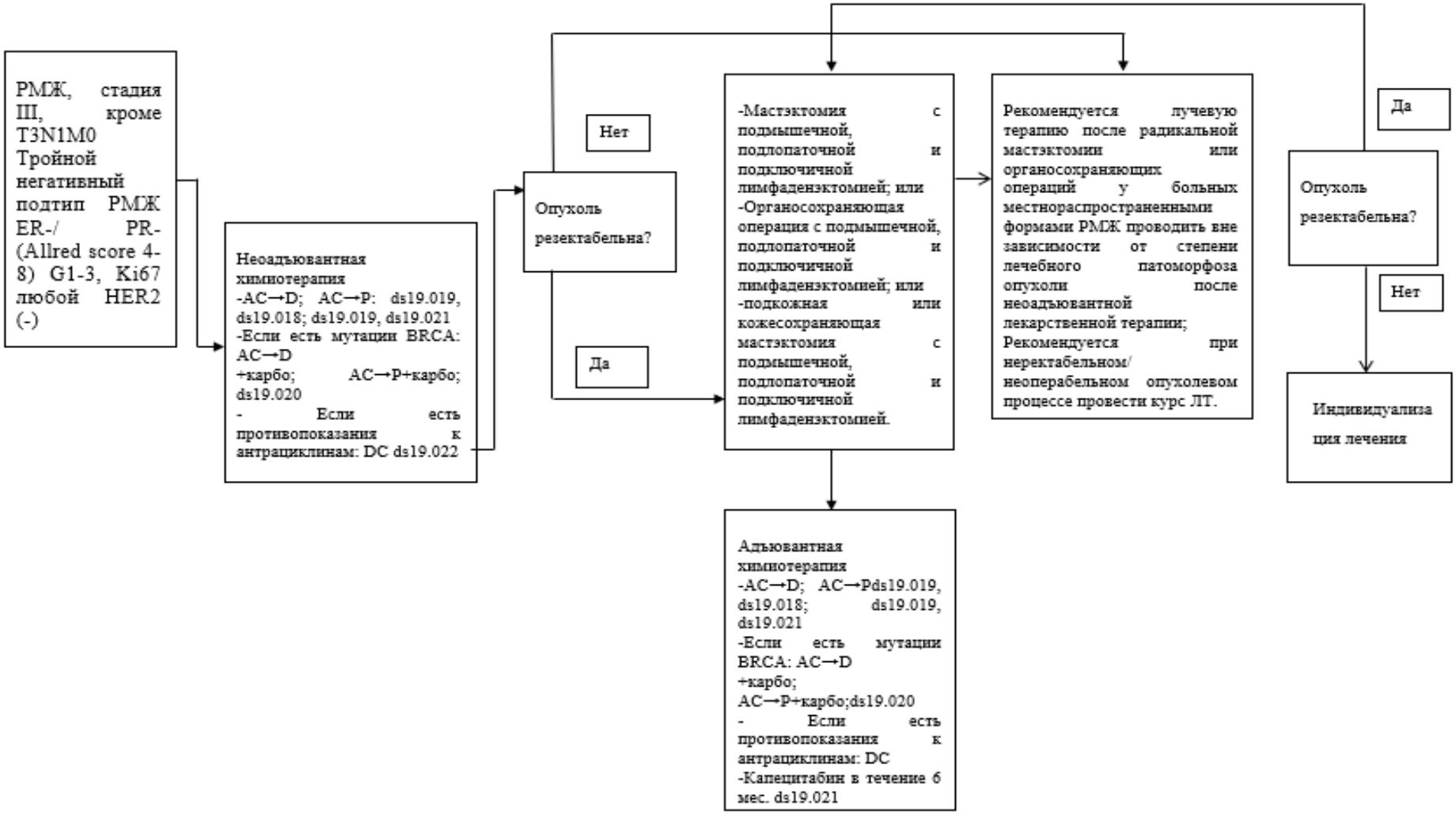
Б2.12 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия III, кроме T3N1M0 Люм B HER2(-) подтип РМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G2-3, Ki67 любой HER2 (-)



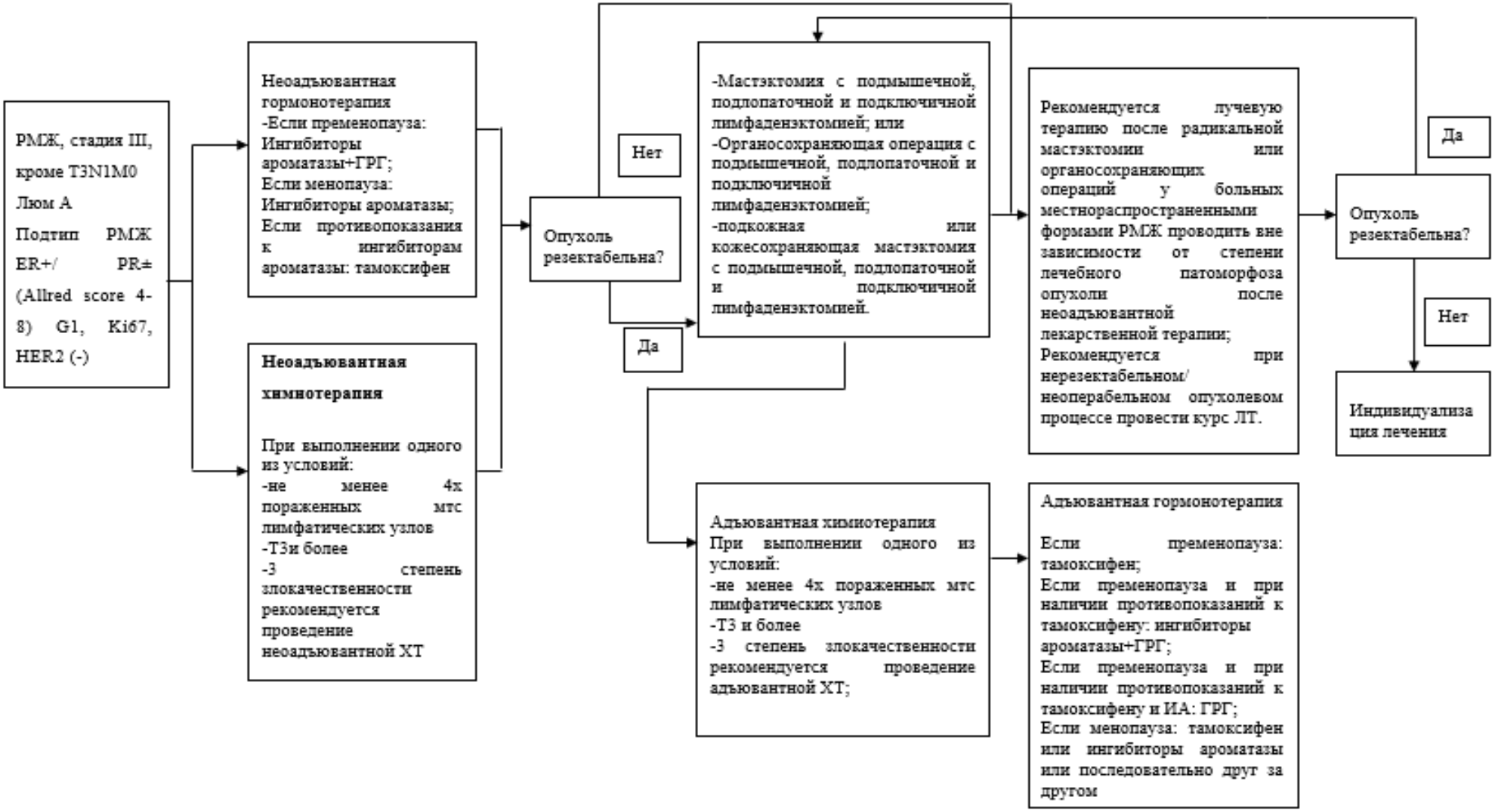
Б2.13 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия III, кроме T3N1M0, HER2(+) не люминальный подтип РМЖ ER-/ PR- (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (+++)



Б2.14 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия III, кроме T3N1M0 Тройной негативный подтип РМЖ ER-/ PR- (Allred score 4-8) G1-3, Ki67 любой HER2 (-)



Б2.15 Алгоритм действий врача: РМЖ, стадия III, кроме T3N1M0 Люм А подтип РМЖ ER+/ PR± (Allred score 4-8) G1, Ki67, HER2 (-)



Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях