«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ рака молочной железы 2021

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

Возрастная группа: **взрослые**

Разработчик:
Российское общество онкомаммологов

ВЕРСИЯ 2.0

УДК 618.19-006.6-08

ББК 55.6

КНИГА ЯВЛЯЕТСЯ СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ ЛИТЕРАТУРОЙ

для онкологов, хирургов, радиологов, патоморфологов

и специалистов смежных отраслей в области диагностики, лечения и профилактики

онкологических заболеваний молочной железы

Оглавление

Список таблиц 6

Список сокращений 10

Термины и определения 11

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 12

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 12

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 13

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 13

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 15

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 21

1.7. Жалобы и анамнез 21

1.8. Физикальное обследование 21

1.9. Лабораторные диагностические исследования 22

1.10. Патологоанатомические исследования. 23

1.11. Инструментальные диагностические исследования 29

1.12. Иные диагностические исследования 31

1.13. Тактика ведения больных РМЖ в зависимости от стадии процесса 32

1.13.1. Стадия 0. TisN0M0 32

1.13.1.1. TisN0M0 (DCIS) Протоковая карцинома *in situ*. . . 32

1.13.1.2. Болезнь Педжета соска 32

1.13.2. Стадии I (T1N0M0), IIa (T2N0M0). 33
1.13.3. Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0) и T3N1M0 37
1.13.4. Стадии IIIA (T0-3N2M0), IIIB (T4N0-2M0), IIIC (T0-4N3M0) 38
1.13.5. Стадия IV. T0-4N0-3M1. 39
1.14. Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ 40
1.15. Лучевая терапия. 47
1.16. Системная адъювантная и неоадъювантная терапия. 73
1.16.1. Неоадъювантная лекарственная терапия РМЖ 73
1.16.2. Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ 74
1.16.3. Неоадъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 74
1.16.4. Режимы неоадъювантной ХТ с **трастузумабом HER2-позитивного РМЖ 75
1.16.5. Неоадъювантная гормонотерапия ЭР+ РМЖ 76
1.16.6. Схемы неоадъювантной химиотерапии РМЖ 77
1.16.7. Адъювантная химиотерапия. 78
1.16.8. Адъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 81
1.16.9. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ с **трастузумабом. 82
1.16.10. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ с комбинацией **трастузумаб + пертузумаб. 83
1.16.11. Адъювантная гормонотерапия РМЖ. 84
1.16.12. Адъювантная гормонотерапия пациенток, получавших химиотерапию и сохранивших менструальную функцию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте 86
1.16.13. Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе. 86

1.17. Лечение метастатического РМЖ 90
1.17.1. Хирургическое лечение метастатического РМЖ 90
1.17.2. Лекарственное лечение метастатического РМЖ 91
1.17.3. Гормонотерапия мРМЖ 109
1.17.4. Гормонотерапия и комбинированная терапия при мРМЖ 112
1.17.4.1. Период пременопаузы 112
1.17.4.2. Период постменопаузы 112
1.17.5. Химиотерапия мРМЖ 118
1.17.6. Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ 122
1.17.7. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) 128
1.18. Особенности ведения больных РМЖ при беременности 134
1.19. Алгоритм лечения больных РМЖАБ в зависимости от стадии и сроков гестации 134
Список литературы 140
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 165
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 171

Список таблиц

Таблица 1. Значимость известных факторов риска рака молочной железы (РМЖ) 12

Таблица 2. Классификация ВОЗ 2020 14

Таблица 3. Лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ 15

Таблица 4. Стадирование РМЖ 20

Таблица 5. Возможные несоответствия между экспрессией ER и гистологическим вариантом РМЖ 25

Таблица 6. Показания к БСЛУ 36

Таблица 7. Тип онкопластической резекции при РМЖ в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы 42

Таблица 8. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 58

Таблица 9. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: частично IIA (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 59

Таблица 10. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 60

Таблица 11. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0) 61

Таблица 12. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 62

Таблица 13. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 63

Таблица 14. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 63

Таблица 15. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC 65

Таблица 16. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0) 66

Таблица 17. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA (pT1-2N0M0) 67

Таблица 18. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I (pT1N0M0). 67

Таблица 19. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIa (pT2N0M0) 68

Таблица 20. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIb, частично IIIa (pT1-2N1, pT3N0M0, pT2N2M0) 69

Таблица 21. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0). 69

Таблица 22. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I-IIA (pT1-2N0M0). 70

Таблица 23. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 71

Таблица 24. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 72

Таблица 25. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1-2N1-2, pT3N0M0) 72

Таблица 26. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»). 91

Таблица 27. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 93

Таблица 28. Системная терапия мРМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 94

Таблица 29. Системная терапия мРМЖ ER(-)PR(-)HER-2(-). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 95

Таблица 30. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 95

Таблица 31. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 97

Таблица 32. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 98

Таблица 33. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Пременопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 100

Таблица 34. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 100

Таблица 35. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 102

Таблица 36. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(-). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 104

Таблица 37. Системная терапия мРМЖ ER /PR(-); HER-2(-). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 105

Таблица 38. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 105

Таблица 39. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 107

Таблица 40. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») 108

Таблица 41. Режимы анти-HER2-терапии на основе **трастузумаба . . 122

Таблица 42. Эффективность продолжения терапии **трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: общая выживаемость [Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др., 2011] 125

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) 141

Таблица 44. Критерии оценки качества медицинской помощи. 142

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	магнитно-резонансная 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.

1. 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 РМЖ, имеют истинную наследственную предрасположенность. Кроме того, до 50% больных РМЖ не имеют значимых факторов риска. Ниже (Таблица 1) приведены наиболее значимые факторы риска РМЖ [1].

Таблица 1. Значимость известных факторов риска РМЖ

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		

* Повышение вероятности тройного негативного РМЖ.

** Количественную оценку риска осуществляет врач-генетик.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году зарегистрировано 70 682 новых случая, 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 (ПЖ) 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2018 г. этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается на протяжении 10 лет с 9,7% в 2008 г. до 5,8 в 2018-м. 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 – неуточненной части молочной железы.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ниже (Таблица 2) представлена международная гистологическая классификация РМЖ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г.

Таблица 2. Классификация ВОЗ, 2019

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 карцинома
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	Ацинарно-клеточная 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.	«Прогностически благоприятные» мультипараметрические молекулярные маркеры.

Низкий риск рецидива заболевания	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 мультипараметрических 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 B»). Высокий риск рецидива заболевания	«Неблагоприятные» мультипараметрические 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 учетом 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-е издание, 2017 г.)

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 опухолевыми сателлитами в коже на стороне поражения, либо 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 лимфоузла (БСЛУ)

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 БСЛУ

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 БСЛУ

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 РМЖ представлены ниже (Таблица 4).

Таблица 4. Стадирование РМЖ

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	N2 N2 N2	M0 M0 M0

	T3	N1, N2	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 РМЖ 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 – B (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 – C (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 подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением показателей функций 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 core-биопсии.

1.10 Патологоанатомические исследования

Рекомендуется выполнять гистологические, ИГХ и молекулярно-генетические исследования биопсийного и/или операционного материала для определения клинических прогностических групп и отбора пациенток на терапию.

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 также 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 диагнозов 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.

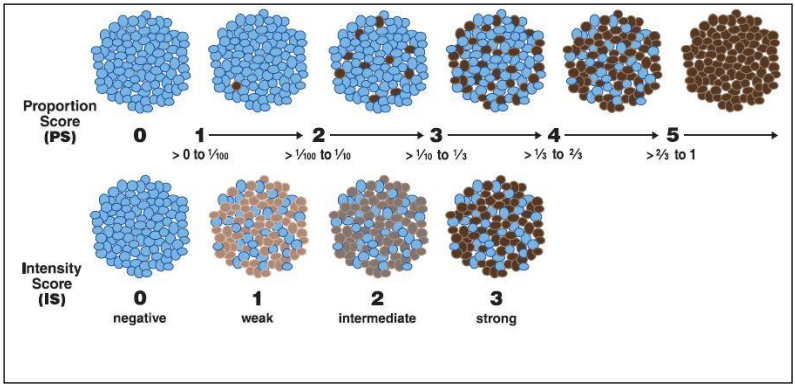
Международная гистологическая классификация РМЖ представлена в табл. 2.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [7].

ИГХ-исследование

В каждом вновь диагностированном случае инвазивного РМЖ (биопсийный или операционный материал, первичная опухоль или метастаз) для отбора пациенток для эндокринной или таргетной терапии необходимо определять статус гормональных рецепторов (ER, PgR), HER2 и Ki-67, используя рекомендованный протокол ИГХ-исследования. Внутрипротоковый рак (карциному *in situ*) необходимо тестировать только на ER.

Оценка **уровней ER- и PgR-**экспрессии клетками первичной опухоли регионарных метастазов производится по системе, разработанной D.C. Allred, 1998 г. Эта полуколичественная комбинированная система (см. рис.)



предполагает оценку пропорции окрашенных ядер среди ядер всех опухолевых клеток (proportion score, PS, принимает значения от 0 до 5 баллов) и оценку интенсивности окрашивания ядер клеток опухоли (intensity score, IS, принимает

значения от 0 до 3 баллов). Уровень экспрессии ER или PgR представляет собой сумму значений PS и IS (total score, TS, принимает значения 0, 2–8 баллов). В соответствии с системой оценки Allred статус опухоли может быть положительным (при уровне экспрессии 3–8 баллов) и отрицательным (при уровне экспрессии 0 и 2 балла).

Кроме суммы баллов необходимо указать процент опухолевых клеток, экспрессирующих ER/PgR. 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*). Пациентки с низким уровнем экспрессии ER (1–10%) могут получить эффект от эндокринной терапии. Однако биологическое поведение некоторых карцином с низкой экспрессией ER более схоже с ER-негативными карциномами, поэтому такой результат в настоящее время следует считать сомнительным. Карциномы с экспрессией ER <1% считаются негативными, и таким пациенткам не показана эндокринная терапия. В случаях со слабой интенсивностью экспрессии ER или количеством окрашенных клеток менее 10% патологоанатому необходимо оценивать и отражать в заключении состояние внутреннего позитивного контроля.

Определение PgR в инвазивных карциномах необходимо проводить для использования прогностической клинической классификации и в качестве контроля адекватности экспрессии ER. Для оценки PgR используют те же принципы, что и для оценки ER, но выделяют только 2 группы: 1–100% – позитивный статус, 0–1% – негативный. Пациентки с ER-негативным, но PgR-позитивным статусом требуют повторного тестирования и дальнейшего анализа причины ошибки.

При обнаружении несоответствий между выявленным статусом гормональных рецепторов и морфологической картиной (вариант карциномы, степень злокачественности и т.д.) патологоанатому необходимо дать пояснения. Клиницисты, в свою очередь, должны информировать патологоанатома при несогласованном/противоречивом гистологическом и ИГХ-заключениях. Варианты возможных несоответствий отражены в таблице 5.

Таблица 5. Возможные несоответствия 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

Оценка уровня экспрессии маркера пролиферации **Ki-67** должна проводиться в соответствии с методикой, прописанной Франк Г.А. и соавт., 2014. Методика предусматривает определение числа окрашенных ядер среди ядер всех опухолевых клеток при подсчете не менее 500 опухолевых клеток, причем поля зрения для подсчета выбираются по признаку наибольшей митотической активности. При наличии так называемых «горячих точек» пролиферации их дополнительно включают в обсчет (5 полей + одна «горячая точка». Оценивается только ядерное окрашивание, цитоплазматическое или мембранное окрашивание является артефактом и оценке не подлежит. Учитываются все окрашенные ядра независимо от интенсивности окраски. Рассчитывается индекс пролиферации – число положительно окрашенных Ki-67 ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток, показатель выражается в процентах.

В соответствии с рекомендациями согласительной конференции St. Gallen 2015 уровень экспрессии Ki-67 в 10% опухолевых клеток и менее является низким, более 10% и менее 30% – промежуточным, 30% и более – высоким.

Оценка экспрессии 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 РМЖ (адекватности определения степени злокачественности опухоли, уровней экспрессии ER и HER2), а также может служить в комплексе с остальными маркерами ориентировочным Показано, что только высокие (>30%) и низкие (<10%) значения Ki-67 воспроизводимы и клинически полезны.

Оценка уровня экспрессии с помощью **онкобелка Her2/neu** производится в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и Коллегии американских патологов (ASCO/CAP) в редакции 2013 года (Wolff A.C. et al, 2014). В соответствии с указанными рекомендациями уровень экспрессии Her2/neu обозначается количеством баллов, которое отражает пропорцию окрашенных клеток и интенсивность окраски. Так, 0 баллов – отсутствие окрашивания или слабое/едва заметное, неполное окрашивание мембран до 10% опухолевых клеток включительно в инвазивном компоненте опухоли, 1+ – неполное слабое/едва заметное окрашивание мембран более 10% клеток инвазивного компонента опухоли, 2+ – неполное или полное слабое/

умеренное по интенсивности окрашивание мембран более 10% опухолевых клеток по типу «проволочной сетки», или полное интенсивное окрашивание мембран до 10% опухолевых клеток включительно по типу «проволочной сетки» в инвазивном компоненте опухоли, 3+ – полное интенсивное окрашивание мембран опухолевых клеток по типу «проволочной сетки» в инвазивном компоненте опухоли. При этом уровень экспрессии Her2/neu 0 или 1+ является признаком отрицательного, 2+ – неопределенного, 3+ – положительного Her2/neu-статуса опухоли.

При обнаружении положительного статуса HER2 в карциноме низкой степени злокачественности любого гистологического типа (в 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.

При неопределенном уровне HER2 (2+), установленном при ИГХ-исследовании, дополнительно проводится определение амплификации гена *HER2* методом гибридизации *in situ* (ISH HER2).

Молекулярно-генетическое исследование

Для определения амплификации гена HER2 методом гибридизации *in situ* с двойной меткой (ISH HER2) используются два зонда: зонд HER2 связывается с локусом гена *HER2* на 17-й хромосоме, а зонд CEP17 – с центромерным участком 17-й хромосомы. Результат оценивается как соотношение числа копий гена *HER2* к числу копий 17-й 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 могут быть выделены 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 и повторном пересчете дополнительных 20 ядер опухолевых клеток – результат негативный, при +3 – позитивный;

группа 3: HER2/CEP17 <2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке ≥6,0 Для определения статуса необходимо сопоставление с результатом ИГХ-исследования: при оценке HER2 +2 и повторном пересчете дополнительных

20 ядер опухолевых клеток – результат позитивный, при +3 – позитивный, статус амплифицирован;

группа 4: HER2/CEP17 <2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке ≥4,0 но <6,0. Для определения статуса необходимо сопоставление с результатом ИГХ-исследования: при оценке HER2 +2 и повторном пересчете дополнительных

20 ядер опухолевых клеток – результат негативный, при +3 – позитивный;

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [7].

При проведении **неоадъювантного лечения** необходимо указывать: подтип опухоли до лечения (в материале биопсии), степень регресса опухоли по шкале RCB; стадию опухоли в категориях ypT, ypN, результаты повторного исследования материала остаточной опухоли, количество исследованных лимфатических узлов, отмечая отдельно наличие признаков регресса как в лимфоузлах с метастазами, так и без, количество метастатических лимфатических узлов.

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

Нужно всегда помнить, что молекулярный подтип опухоли возможно определить только по результатам молекулярно-генетического тестирования. Суррогатное ИГХ-исследование не дает право патологоанатому в заключении оценивать молекулярный подтип.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [7].

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) [8].

Рекомендуется двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (ДКСМ) как метод дополнительной диагностики РМЖ 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 рентгенологический фон;

– оценка мультицентричности 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) [9].

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**) [4].

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**) [4].

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**) [10].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **3**) [11], [12].

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) [13].

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**) [14].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4) [15].

1.12 Иные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью проведение генетического тестирования у больных РМЖ: с первичной множественностью опухолей – у пациенток в возрасте до 45 лет, при наличии любых злокачественных опухолей у родных 1-й или 2-й степени родства, при тройном негативном фенотипе опухоли; у мужчин [16].

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 BRCA2.

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

Комментарий: *заключение о наследственном характере РМЖ дает 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) [17].

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 + ИГХ.

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 (см. раздел 3.2. «Хирургическое лечение»). При выполнении мастэктомии не требуются дополнительно ЛТ или системная терапия. После органосохраняющей операции показано проведение адъювантной гормонотерапии (см. раздел «Адъювантная гормонотерапия») и адъювантной ЛТ (см. раздел «Лучевая терапия»). Проведение адъювантной цитотоксической терапии не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [11].

У больных DCIS с благоприятными прогностическими признаками (возраст старше 50 лет, низкая или промежуточная степень злокачественности, отсутствие комедонекроза, размер опухоли менее 2,5 см) при выполнении органосохранного хирургического вмешательства с чистыми краями $\geq$5 мм можно отказаться от ЛТ и эндокринотерапии [18].

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) [19].

1.13.1.2 Болезнь Педжета соска

Объем вмешательства на молочной железе зависит от объема выявленного поражения. С учетом высокой частоты периферического поражения и мультицентричности рекомендуется в качестве дополнительного диагностического метода МРТ молочных желез с контрастным усилением.

При наличии клинико-инструментальных данных о поражении только сосково-ареолярного комплекса и наличии большого или среднего размера молочной железы рекомендуется выполнение онкопластической резекции с БСЛУ.

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) [20].

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 (см. раздел «Хирургическое лечение»). При относительно крупной первичной опухоли и невозможности выполнения органосохраняющей операции с приемлемым эстетическим результатом рекомендовано проведение неоадъювантной системной терапии (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Перенос ХТ 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 (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»); при выполнении органосохраняющих операций и/или поражении лимфатических узлов показана ЛТ (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) [21].

Для уточнения необходимости назначения адъювантной ХТ 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).

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

Гистологическая оценка состояния краев резекции является ключевой характеристикой онкологической адекватности органосохраняющих операций. С патологоанатомом, проводящим исследование, необходимо согласовать систему маркировки от четырех (Superior Medial Lateral Inferior) до шести краев резекции (Superior Medial Lateral Inferior Deep-Posterior Anterior-Skin) [22–25] образца ткани, чтобы при обнаружении элементов опухоли в крае понимать, в какой части раны необходима перезекция.

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

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [19].

Рекомендуется выполнение мастэктомии при невозможности достижения адекватного края резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [19].

Рекомендуется выполнение 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) [26].

Возможно выполнение одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4) [27].

Рекомендуется с терапевтической целью решение вопроса об адъювантной ЛТ с учетом факторов риска (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

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

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

Комментарий:

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [28].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [29].

БСЛУ 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 распространенным в мире.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **2**) [30].

Флуоресцентный метод поиска сигнального лимфатического узла основан на генерации возбуждающего инфракрасного излучения и регистрации ответной флуоресценции индоцианина зеленого, мигрирующего по лимфатическим путям. Применение флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым позволяет производить БСЛУ с высокой частотой обнаружения лимфатического узла (98%) и низкой частотой ложноотрицательных результатов (3,6%) [31].

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

При отсутствии технической возможности выполнения БСЛУ при N0, а также при N1 рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии I–II уровней [32],[33], [34].

При конверсии cN1 в cN0 после проведения неоадъювантной терапии возможно выполнение БСЛУ 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 БСЛУ. При маркировке изучается маркированный ЛУ + 1–2 СЛУ.
- Если маркировка не выполнялась, исследование не менее 3 СЛУ.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств **– III)** [35], [36], [37].

Показанием для БСЛУ на сегодняшний день является РМЖ ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов (таблица 6). 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 6. Показания к БСЛУ

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 БСЛУ одобрена методика с применением радиоактивных коллоидных частиц, введенных в опухоль, вокруг опухоли или в подкожную клетчатку молочной железы, расположенную над опухолью, – так

называемая радионавигация, основанная 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 ХТ 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 (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

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

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [38].

Рекомендуется выполнение мастэктомии при невозможности достижения адекватного края резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [38].

Возможно выполнение одномоментной или отсроченной реконструкции молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [27].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [27].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

Рекомендуется проведение адъювантной ЛТ с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Системная и гормональная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

Рекомендуется проведение неоадъювантной системной терапии с последующей оценкой резектабельности.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств **– III)** [35, 36, 37].

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) [39].

Рекомендуется проведение предоперационной ЛТ при отсутствии ответа и сохраняющейся нерезектабельности процесса (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [40, 41].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной ЛТ с учетом факторов риска (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [42].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Системная и гормональная терапия»).

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

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

Распад опухоли. Несет угрозу кровотечения и инфекционных осложнений, особенно вероятных при проведении ХТ. 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 [43].

Рекомендуется ЛТ в случаях осложненного метастатического поражения костей, метастатического поражения головного мозга (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [44, 45].

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [46].

1.14. Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ

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

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

Показания к органосохраняющему лечению:

- Первично операбельный рак с объемом опухоли (опухолей), позволяющим с помощью органосохраняющей операции получить приемлемый эстетический результат.
- Первично операбельный или местно-распространенный рак после эффективного системного лечения с относительно небольшим объемом 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 ЛТ.
- Отек кожи молочной железы.

Для опухолей относительно небольшого размера (до 2 см при молочных железах среднего размера) предпочтительны лампэктомия, секторальная или онкопластическая резекция. 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 ее формы, при необходимости – с одномоментной симметризирующей операцией на контралатеральной молочной железе. В настоящее время имеется много вариантов онкопластических резекций. Техника и ход операции диктуются онкологической ситуацией, формой молочных желез, особенностями состояния тканей, основными приемами хирурга.

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

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 местно-распространенным 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 БСЛУ или лимфодиссекцию по общепринятой методике и вакуумное дренирование раны. Объем лимфаденэктомии определяют в зависимости от наличия или отсутствия метастатически измененных лимфатических узлов.

Ниже (Таблица **7**7) приведены рекомендуемые типы онкопластических резекций при РМЖ в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы.

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

Квадрант (локализация опухоли)	**Размер молочной железы**		
	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 Е. H-Findlay Нижняя ножка Торакодорзальный лоскут	Нижняя ножка Верхняя ножка S-методика Раунд-блок Методика Е. 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 Е. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)	Нижняя ножка Раунд-блок Методика Е. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)
Нижне-наружный	Торакоэпигастральный лоскут Торакодорзальный лоскут Модифицированная методика Grisotti Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Торакодорзальный лоскут Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Субгландулярная методика
Граница нижних	Торакоэпигастральный лоскут Верхняя ножка Субгландулярная методика Торакодорзальный лоскут	Верхняя ножка Торакоэпигастральный лоскут Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральные гландулярные ножки) Субгландулярная методика

		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 T
- 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**) [47].

Варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ

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 ЛТ и отказе от двухэтапной реконструкции предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции молочной железы.

Комментарий по поводу ширины отступа от края опухоли и вероятности местного рецидива. *Предложения основаны на результатах двух объемных метаанализов. Метаанализ 33 исследований с включенными 28 162 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, проведенный C. Shah et al. (2017), основывался на обновлении той же базы данных, что и первый, и включал в 2 раза больше больных (55 302), прослеженных не менее 50 мес (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) [38].

При невозможности выполнения органосохраняющей операции или невозможности проведения дополнительной ЛТ, 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**) [47].

Технические трудности и особые случаи

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

Патологические микрокальцинаты, выходящие за пределы опухолевого узла, или другие признаки распространенного внутрипротокового роста опухоли по данным маммографии и/или МРТ. Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистоты краев 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 размере 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 – I).

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

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

Рекомендуется при проведении ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления для повышения точности и воспроизводимости укладок больных. Рекомендуется выполнять объемное 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 [6], дозы в нормальных тканях рекомендуется ограничивать согласно данным QUANTEC, но без ущерба для покрытия планируемого лечебного объема [48–53].

Рекомендуется объем, сроки проведения ЛТ выбирать на совместном консилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

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

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

Рекомендуется проводить адъювантную ЛТ после органосохраняющего лечения у больных РМЖ TisN0M0, T1-3N0-1M0 стадий.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [54, 55, 56, 57, 58–60]

Объемы облучения после органосохраняющего лечения:

- Tis (протоковый рак *in situ* – DCIS): оставшаяся часть молочной железы (18)
- $T_{1-3}N_{0-1}M0$:
  - при N1 (поражении 1–3 л/узлов): оставшаяся часть молочной железы +/- дополнительное облучение ложа удаленной 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 удаленной 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 нед после органосохраняющей операции без проведения адъювантной полихимиотерапии (при полном заживлении операционной раны) или через 3–4 нед после завершения всей запланированной адъювантной ХТ в случае ее назначения. Проведение ЛТ возможно одновременно с эндокринной или таргетной терапией [61–64].

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 [65].

Комментарий: дозы и режимы ЛТ: на оставшуюся часть молочной железы – в режиме классического фракционирования – РОД – 2Гр, СОД – 46–50 Гр или гипофракционированный режим ЛТ (возможен при условии проведения 3D-

конформной ЛТ) – РОД – 2,66–2,67 Гр до СОД 40–42,56 Гр за 15–16 фракций [66–69].

На зоны лимфооттока ЛТ проводится в режиме классического фракционирования: РОД – 2 Гр, СОД – 46–50 Гр.

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли проводится с помощью 3D-конформной ЛТ, брахитерапиии, интраоперационной ЛТ. Рекомендуется при проведении дистанционной ЛТ использовать РОД = 2–2,5 Гр, СОД = 10–16 Гр [70,71].

ЛТ 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
- четкими ориентирами для определения ложа удаленной опухоли являются послеоперационная серома, рентгеноконтрастные клипсы (5–6), устанавливаемые хирургами во время операции [72–76]

Можно не проводить дополнительное облучение ложа удаленной 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 [58].

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 2–3см
- pN0
- расстояние от краев опухоли до края резекции ≥2мм
- Grade 1–2
- +ЭР/+ПР (подтип – люминальный А)

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) [42].

Показания для ЛТ после мастэктомии:

- $pT_{1\text{-}3}N_1$ (1–3 пораженных лимфатических узла + наличие одного или нескольких факторов риска рецидива опухоли)
- pT_3N_0 (опухоль >5 см)
- $pT_{1\text{-}2}N_0$ – при наличии опухолевых клеток на расстоянии менее 1 мм от края резекции 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 нед после операции (при полном заживлении операционной раны) или через 3–4 нед после завершения всей запланированной адъювантной ХТ. Проведение ЛТ возможно одновременно с эндокринной или таргетной терапией.*

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

Объемы облучения после мастэктомии:

- pT1-3N1(1–3 пораженных 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, рассмотреть 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, при 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 – 2 Гр, СОД – 46–50 Гр. Дополнительное облучение зоны риска в области послеоперационного рубца проводится с помощью 3D-конформной ЛТ, брахитерапиии, при дистанционной ЛТ РОД – 2 Гр, СОД – 10 Гр. Лучевая терапия проводится 5 раз в неделю.

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

Комментарий: показания к ЛТ после неоадъювантной ХТ 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 [13, 54, 93, 94], 92, 95].

Лучевая терапия у больных местно-распространенным (первично неоперабельным) РМЖ (IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадий

Рекомендуется проводить дистанционную 3D-конформную ЛТ больным местно-распространенным (первично неоперабельным) РМЖ IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадий (17, 55).

Объем ЛТ после мастэктомии/органосохраняющей операции у больных местно-распространенным 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 удаленной опухоли, надподключичная область, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любая часть подмышечной области (как зона риска развития рецидива).

Дозы ЛТ у больных местно-распространенным 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 – 2Гр, СОД – 46–50 Гр.

По показаниям дополнительное облучение зоны риска в области послеоперационного рубца проводится с помощью 3D-конформной ЛТ, брахитерапиии, при дистанционной ЛТ РОД – 2 Гр, СОД – 10 Гр [89, 96, 97].

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

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

- У больных с исходно пораженными 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 ХТ и радикальной мастэктомии/органосберегающей операции у больных местно-распространенным

РМЖ определяются исходными критериями T и N и не зависят от ответа на системную терапию.

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

Комментарии: начало ЛТ – через 4–6 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адъювантной ХТ – через 3–4 нед 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 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума радиотерапевта и химиотерапевта) [20].

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

Объемы 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 [20].

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

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 [20].

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) [40].

Рекомендуется рассмотреть целесообразность применения специального болюса при облучении молочной железы для обеспечения адекватной кожной дозы в облучаемом объеме (например, при указании на врастание опухоли в кожу молочной железы, при наличии внутрикожных сателлитов).

Лучевая терапия у больных с отдаленными метастазами

Рекомендуется проведение дистанционной ЛТ с целью купирования болевого синдрома и профилактики осложнений, которые могут вызвать костные метастазы (компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, патологические переломы) [54–58,100].

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 ЛТ.*

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 продолжительности жизни.

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

Облучение олигометастатических изменений в режиме стереотаксической ЛТ от 40–50 Гр за 4–5 фракций до 60 Гр за 3 фракции [101].

Облучение олигометастатических изменений в режиме стереотаксической ЛТ 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 Гр х 20 фр., 30 Гр х 10 фр., однократное облучение – в дозе 8 Гр.

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

Рекомендуется проведение системной ЛТ препаратами стронция-89 или самария-153 при наличии множественных остеобластных метастазов, сопровождающихся болевым синдромом [44, 45,102].

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.*

ЛТ при метастатическом поражении головного мозга у больных РМЖ

Рекомендуется проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для точной диагностики метастатического поражения – число метастазов, наличие перифокального отека, смещения срединных структур. Проведение КТ с контрастированием для диагностики метастатического поражения головного мозга рекомендуется только при наличии противопоказаний к проведению МРТ

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

Рекомендуется проведение дополнительных исследований для выявления экстракраниальных метастазов, если полученные данные изменяют тактику лечения. Наличие экстракраниальных метастазов является фактором неблагоприятного прогноза. Рекомендуется проведение осмотра неврологом и офтальмологом (для уточнения наличия или отсутствия застойных явлений на глазном дне).

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

Рекомендуется тактику лечения больных с метастатическим поражением головного мозга определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием нейрохирурга, онколога и радиотерапевта.

Рекомендуется у больных с метастазами в головном мозге (МГМ) проведение дистанционной ЛТ с целью локального контроля интракраниальных метастатических очагов, сохранения качества жизни, улучшения общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях. Рекомендуется облучение всего головного мозга проводить:

• пациентам после хирургического удаления метастатического очага;

• пациентам с множественными (4 и более очага) МГМ;

• пациентам с лептоменингеальной и пахименингеальной прогрессией болезни;

• при наличии крупных МГМ (более 3 см в диаметре) и противопоказаниях к хирургическому лечению и стереотаксической радиотерапии (СРТ);

• при наличии интракраниальных рецидивов после хирургического лечения или СРТ;

• пациентам с низким функциональным статусом и плохим прогнозом общей выживаемости (медиана общей выживаемости – менее 3 мес) [103–106, 110].

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

Комментарий: *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. При плохом прогнозе общей выживаемости и низком функциональном статусе пациента возможен режим фракционирования 20 Гр за 5 фракций.*

Рекомендуется у пациенток с ограниченным числом МГМ и хорошим прогнозом общей выживаемости проведение стереотаксического лучевого лечения – стереотаксической радиохирургии/радиотерапии.

Рекомендуется проведение стереотаксической радиохирургии больным с МГМ до 3 см в диаметре без клинических проявлений масс-эффекта, локализованных вне функциональных зон мозга; при противопоказаниях к хирургическому лечению [107–110].

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

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. 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.*

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

Комментарий: *эквивалентными режимами фракционирования являются: 24 Гр за 3 фракции; 30 Гр за 5 фракций; 35 Гр за 7 фракций.*

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 [105, 106, 111].

Рекомендуется пациентам 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), с множественными экстракраниальными метастазами, с неконтролируемыми проявлениями экстракраниальной болезни, с отсутствием резервов системного лечения проведение симптоматического лечения.

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

1.16 Системная адъювантная и неоадъювантная терапия

Принципы системной адъювантной и неоадъювантной терапии РМЖ представлены ниже (8–25).

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

Биологический (ИГХ) подтип. Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР+ (Allred score (4–8). HER2- (отриц.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
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 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	См. «Неоадъювантная гормонотерапия»	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла	См. «Неоадъювантная гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	Ингибиторы ароматазы – 4 мес	См. «Неоадъювантное лечение»	**Тамоксифен – 20 мг, 4 мес.

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

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР- (Allred score 0–3). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пременопаузальный	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 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла
Постменопауза	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 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла

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

Материал – трепано биопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	ХТ	**Таргет-ная терапия**	**Эндокри-нотера-пия**	**ХТ**	**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»	AT × 3 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 адъю-	**Пертузумаб+	См. «Адъювантное лечение»	AT × 3 цикла → T	См. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб

	вантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)	**Трасту-зумаб – 4 цикла	См. «Адъю-вантное лечение»	цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)	См. «Адъю-вантное лечение»	
	**Доцетак-сел + **Карбопла тин – 6 циклов (TRYPHAE NA) (*NB!* FEC в Адъювант-ной терапии не проводится)	**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов				

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

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР- (Allred score 0–3). HER2+	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальн ый	**Доцетаксел – 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб + **трастузу-маб – 4 цикла	AT × 3 цикла → T цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)	**Трастузу-маб
	**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб + **трастузу-маб – 6 циклов		

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

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР+ (Allred score 4–8). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	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 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	См. «Неоадъювантная гормонотерапия»	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла	См. «Неоадъювантная гормонотерапия»
Постменопауза	AC × 4 → P × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	См. «Неоадъювантная гормонотерапия»		См. «Неоадъювантная гормонотерапия»

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

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР- (Allred score 0–3). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пременопаузальный	AC × 4 → P × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**
Постменопауза	AC × 4 → P × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	FAC – 4 цикла FEC – 4 цикла **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**

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

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ЭР+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	ХТ	**Таргетная терапия**	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	**Доцетаксел – 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 4 цикла	См. «Адъювантное лечение»	AT x 3 цикла → T цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)	См. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб
	Доцетаксел +	**Пертузумаб +				

	**Карбоплатин – 6 циклов (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**трастузумаб – 6 циклов				
Постменопауза	**Доцетаксел – 4 цикла (*NB!* В адъювантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 4 цикла	См. «Адъювантное лечение»	AT x 3 цикла → T цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)	См. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб
	**Доцетаксел + **карбоплатин – 6 циклов (TRYPHAENA) (*NB!* FEC в адъювантной терапии не проводится)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов				

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

<table>
<tr><th rowspan="2">Материал – трепанобиопсия первичной опухоли.
G – любой,
KI – любой.
ЭР- (Allred score 0–3).
HER2+ (положит.)</th><th colspan="2">Предпочтительный стандарт</th><th colspan="2">Рекомендуемый стандарт</th></tr>
<tr><th>ХТ</th><th>Таргетная терапия</th><th>ХТ</th><th>Таргетная терапия</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Репродуктивный и пременопаузальный</td><td>**Доцетаксел – 4 цикла (NB! В адъювантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)</td><td>**Пертузумаб + **трастузумаб – 4 цикла</td><td rowspan="2">AT × 3 цикла → T цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)</td><td rowspan="2">**Трастузумаб</td></tr>
<tr><td>**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)</td><td>**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Постменопауза</td><td>**Доцетаксел – 4 цикла (NB! В адъювантной терапии FEC – 3 цикла) (NeoSphere)</td><td>**Пертузумаб + **трастузумаб – 4 цикла</td><td rowspan="2">AT × 3 цикла → T цикла → CMF × 6 циклов (NOAH)</td><td rowspan="2">**Трастузумаб</td></tr>
<tr><td>**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (TRYPHAENA) (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится)</td><td>**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов</td></tr>
</table>

Таблица 16. 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**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	Не рекомендуется	TAM – 5 лет	Не рекомендуется	TAM – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»
Постменопауза	Не рекомендуется	TAM – 5 лет	Не рекомендуется	TAM – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»

Таблица 17. 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**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**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 гормонотерапия
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА – 2–3 года + остеомодифицирующие агенты; ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»

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

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G3, HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции	Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»

Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА – 2–3 года + Остеомодифицирующие агенты; ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»

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

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G3, HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + овариальная супрессия; ингибиторы ароматазы – 5 лет + овариальная супрессия	FAC FEC Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 → ИА – 2–3 года + Остеомодифицирующие агенты ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	FAC × 6 циклов FEC × 6 циклов АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»

Таблица 20. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: 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**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**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 гормонотерапия»
Постменопауза	AC × 4 → P × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	TAM – 2 года → ИА – 2–3 года + остеомодифицирующие агенты ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	FAC × 6 циклов, FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	TAM – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»

Таблица 21. 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**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	AC × 4 → P × 12 Полный список схем см.	TAM – 5 лет + супрессия овариальной функции	FAC × 6 циклов FEC × 6 циклов Полный	TAM – 5лет Полный список см. «Адъювантная

	«Адъювантное лечение»		список схем см. «Адъювантное лечение»	Гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ 2 → ИА 2–3 года + остеомодифицирующие агенты ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	Не рекомендуется	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»

Таблица 22. 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**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и перименопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	FAC × 6 циклов FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	FAC × 6 циклов FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»

Таблица 23. 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**		
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»	**Трастузумаб – 52 нед	FAC × 6 циклов FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»	**Трастузумаб – 52 нед
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА 2–3 года + остеомодифицирующие агенты Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия» ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	**Трастузумаб – 52 нед	FAC × 6 циклов, FEC x 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет. Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»	**Трастузумаб – 52 нед

Таблица 24. 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**	
	ХТ	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Таргетная терапия**
Репродуктив-ный и пременопаузаль ный	AC × 4 → P × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед	FAC × 6 циклов, FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед
Постменопауза	AC × 4 → P × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед	FAC × 6 циклов, FEC × 6 циклов AC × 4 → P × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед

Таблица 25. 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**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пре-менопаузальный	AC × 4 → P × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	FAC × 6 циклов, FEC × 6 циклов Полный список схем см. «Адъювантное лечение»
Постменопауза	AC × 4 → P × 12	FAC x 6 циклов, FEC ×

	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	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) [112].

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 для 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) [113].

Метаанализ, 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 метаанализа 12 клинических исследований (включены 11 955 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).

1.16.2. Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ

Большинство членов Панели (Consensus St. Gallen Breast Cancer Conference 2017 Voting Results) считают необходимым назначение таким больным антрациклин/таксансодержащей ХТ и применение препаратов платины у носителей BRCA-мутации [114].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3) [115].

Повышение частоты pCR отмечено у пациентов с трижды-негативным РМЖ, получавших **карбоплатин [116], подобная корреляция не отмечалась 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) поддерживают 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 ХТ 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 РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 – в комбинации с неоадъювантной ХТ 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 введений трастузумаба [136–139].

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 нед, 4 цикла) + ***трастузумаб* (6 мг/кг; нагрузочная доза – 8 мг/кг, в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед), 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) [117].

PTD {***пертузумаб* (420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***доцетаксел* (75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, затем продолжить адъювантно до 1 года)} 4 цикла , затем FEC {***циклофосфамид* (600 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни) + ***эпирубицин* (90 мг/м^2 в 1 день) + ***фторурацил* (600 мг/м^2 в 1-1 день)} – 4 цикла. Мониторинг функции сердца [Gianni L., 2012].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [118].

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 нед 420 мг) • **трастузумаб (8 мг/кг массы тела – нагрузочная доза, далее каждые 3 нед 6 мг/кг) • **доцетаксел – 75 мг/м^2 (увеличение дозы **доцетаксела выше 75 мг/м^2 не рекомендовано) • **карбоплатин AUC6.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [119].

1.16.5 Неоадъювантная гормонотерапия ЭР+ РМЖ

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [120].

Целесообразность проведения гормонотерапии у пожилых больных ЭР+ ПР+ РМЖ обусловлена также тем, что полный морфологический регресс опухоли под влиянием ХТ достигается реже, чем у больных с ЭР- и ПР-опухолями. У постменопаузальных больных с ЭР+-опухолями при гормонотерапии 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) [120].

Отсутствие снижения Ki-67 через 2 нед гормонотерапии помогает определить группы пациентов, являющихся кандидатами для более раннего перехода на альтернативные виды лечения [121].

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 нед} = соотв. 78,9%, 75,0% и 75,6% Рм в группах из 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) [120].

***Анастрозол* (1 мг/день × 3 мес) [120].

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 нед.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [122].

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 нед. 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) [123, 124].

AT × 4 → FAC × 4

{**Доксорубицин* + **паклитаксел*} – 4 цикла + 4 цикла FAC

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [125].

FAC

{**Фторурацил* (600 мг/м^2 в 1-й день) + **доксорубицин* (60 мг/м^2 в 1-й день) + **циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1-й день) – 4 цикла по 3 нед}

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [126, 127].

FEC × 4 → D × 4

FEC

**Циклофосфамид* (500 мг/м^2 в 1-й день) + **эпирубицин* (100 мг/м^2 в 1-й день) + **фторурацил* (500 мг/м^2 в 1-й день) каждые 3 нед – до 4 циклов → **доцетаксел* (100 мг/м^2 в/в, 1-часовая инфузия в 1-й день) – 4 цикла по 3 нед

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [128, 129].

FEC

**Циклофосфамид* (500 мг/м^2 в 1-й день) + **эпирубицин* (100 мг/м^2 в 1-й день) + **фторурацил* (500 мг/м^2 в 1-й день) каждые 3 нед – до 6 циклов

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [129].

P × 12 → FAC × 4

**Паклитаксел (*80 мг/м^2 в/в, 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед) **фторурацил* (600 мг/м^2 в 1-й день) + **доксорубицин* (60 мг/м^2 в 1-й день) + **циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1-й день) – 4 цикла по 3 нед

**Паклитаксел* с последующей ХТ по схеме FAC, сравнение еженедельного режима и введения 1 раз в 3 нед = соотв. 29% и 13,6% (р <0,01) полных морфологических Рм

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [130].

1.16.7 Адъювантная химиотерапия

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

Адъювантная ХТ должна быть начата в ближайшие 3–4 нед 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-й день) + **циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1-й день) – циклами по 3 нед}. 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 [131].

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

AC × 4 → D × 4

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

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [132, 133].

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 нед} + **_паклитаксел_ (175 мг/м^2 – 4 цикла один раз в 3 нед после окончания АС) в группе больных РМЖ с метастазами в регионарных ЛУ в сравнении с 4 циклами АС 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 АС (69%, 66% и 67% соотв.).

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

АС × 4 → Р × 12

АС – 4 цикла 1 раз в 3 нед, затем **_паклитаксел_ по 80 мг/м^2 в/в еженедельно – 12 введений.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) [135].

CEF {**_циклофосфамид_ (75 мг/м^2 внутрь в 1–14-й дни) + **_эпирубицин_ (60 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни) + **_фторурацил_ (500 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни) в сравнении со схемой CMF {**_циклофосфамид_ (100 мг/м^2 внутрь в 1–14-й дни) + **_метотрексат_ (40 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни) + **_фторурацил_ (600 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й 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).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – **2**) [136].

EC {**эпирубицин (120 мг/м2) + **циклофосфамид (600 мг/м2) один раз в 3 нед, 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 [137].

FEC {**_фторурацил_ (600 мг/м^2 в 1-й день) + **_эпирубицин_ (90 мг/м^2 в 1-й день) + **_циклофосфамид_ (600 мг/м^2 в 1-й день) каждые 3 нед} в сравнении с CMF {600/40/600 мг/м^2 1 раз каждые 3 нед} = 6-летняя выживаемость – соотв. 93% и 83%. Гемотоксичность сходная, алопеция – соотв. 87% и 7%, наступление менопаузы – соотв. 80% и 60% [138].

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

FEC-100 (500/100/500 1 раз в 3 нед, 6 циклов) [139].

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/м^2 1 раз в неделю (№12).

В большом числе рандомизированных исследований III фазы показаны преимущества дозоуплотненных режимов адъювантной ХТ (например, схемы АС с интервалом в 2 нед) по сравнению со стандартными 3-недельными интервалами у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива. В более раннем метаанализе достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ ограничивалось опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов. В последний более крупный метаанализ 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 (р <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 ХТ 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 дозоинтенсивных режимов (10-летний риск рецидива – 28,0% против 31,4%; ОР = 0,86, 95% ДИ 0,82–0,89; р <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; р <0,0001), и смертность от всех причин (22,1% против 24,8%; ОР = 0,87, 95% ДИ 0,83–0,91, р <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 дозоинтенсивных 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 с 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 образом, 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 распространенными рекомендуется лечение начинать с *антрациклиновых антибиотиков* и последующего применения *таксанов* в комбинации с ****трастузумабом*** (лечение последним продолжается до 1 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 составило 69% *vs* 69% *vs* 63% [140].

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% [140].

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% [140].

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 РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения ХТ (неоадъювантной или адъювантной) и ЛТ; в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной ХТ доксорубицином и циклофосфамидом; в комбинации с адъювантной ХТ, состоящей из доцетаксела и карбоплатина. Исследование показало отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введений трастузумаба [127–130].
назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 14 циклов или до рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

HER2-положительный РМЖ и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и **трастузумабом [141].

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

1.16.9 Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ с **трастузумабом

АС × 4 → D × 4 + **трастузумаб: 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, затем ***доцетаксел** (75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) + ***трастузумаб** (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 1 года). Обязательно профилактическое назначение *КСФ* при использовании ***доцетаксела** в дозе 100 мг/м [142].

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

АС × 4 → Р × 12 + **трастузумаб: 4 цикла АС в/в 1-й раз в 3 нед, 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* [143].

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

DCH+ **трастузумаб: 6 циклов ***доцетаксела* (75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) в комбинации с ***карбоплатином* (AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 1 года). Введение цитостатиков и ***трастузумаба* начинается одновременно [142].

1.16.10 Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ с комбинацией **трастузумаб + пертузумаб

Пациенты с 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.

АС × 4 → D × 4 + **трастузумаб: 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, затем ***доцетаксел* (75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + **пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг в течение 1 года) [144].

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

АС × 4 → Р × 12 + **трастузумаб: 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, 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 нед 420 мг) в течение 1 года). Введение ***трастузумаба* начинается одновременно с ***паклитакселом* [142, 144] .

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

DCH+ **трастузумаб: 6 циклов ***доцетаксела* (75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) в комбинации с ***карбоплатином* (AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в

1-й день 1 раз в 3 нед) + **пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг) в течение 1 года). Введение цитостатиков и **_трастузумаба_ начинается одновременно [142, 144] .

1.16.11 Адъювантная 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) [7].

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) [136].

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

Комментарий:

Критерии менопаузы:

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

У женщин в пременопаузе, получающих ХТ, 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 гормонотерапии, 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* [146].

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

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER2-негативным заболеванием, существует спектр различных видов гормонотерапии в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической ХТ [147].

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

Пациенты низкого риска безотносительно менопаузального статуса с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный А) могут быть адекватно пролечены с помощью одной гормонотерапии ****тамоксифеном*** [147].

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) [146].

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

Гормонотерапия пременопаузальных пациентов низкого риска заключается в применении ****тамоксифена** в течение 5 лет [148].

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

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

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).

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 [146].

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

Допустимо применение: **тамоксифен – 20 мг в сутки в течение 5 лет [146].

1.16.13 Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе

Рекомендуется применение:

**тамоксифен 20 мг в сутки в течение 5 лет [149, 150].

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

**Тамоксифен – 20 мг в сутки в течение 10 лет [150].

Летрозол – 2,5 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет **тамоксифена до 5 лет в общей сложности [151].

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 [152].

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 [153].

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 4 мг 1 р аз в 6 мес + препараты кальция и витамин D)

В проспективном двойном слепом исследовании III фазы ABCSG-18, включающем 3420 пациенток с постменопаузальным ранним гормонпозитивным РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы, **деносумаб увеличивал время до первого клинически значимого перелома на 50% в сравнении с плацебо (р <0,0001). При лечении **деносумабом на протяжении 36 мес 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 (р <0,0001). Промежуточный анализ безрецидивной выживаемости показал преимущество деносумаба vs плацебо в снижении риска рецидива на 18%, (ОР = 0,816, 95% ДИ 0,66–1,00, р = 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 [154].

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* [151].

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

У пациентов высокого риска пременопаузального возраста с вовлечением ЛУ (pN+), закончивших 5-летнее адъювантное лечение ***тамоксифеном*, оправданно продолжение такого же лечения до 10 лет [141].

Рекомендации по лечению локорегионарных рецидивов при РМЖ

Лечение местных и регионарных рецидивов должно проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики, в том числе определением РП, РЭ, Her2neu, Ki67 в рецидивной опухоли. Целью лечения является излечение от заболевания. Лечение может быть

комбинированным (хирургическое + лекарственное), комплексным (лекарственное + хирургическое + лучевое + лекарственное), комбинированным (лекарственное + лучевое), комбинированным (лучевое + лекарственное).

Выбор метода лечения определяется с учетом вида рецидива (локальный, регионарный, локо-регионарный), распространения рецидивной опухоли на грудной стенке, молочной железе, гистологического и ИГХ подтипов рецидивной опухоли, ранее проведенного лечения. Метод лечения отпределяется на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта [155–159].

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

Хирургическое лечение

Хирургический этап выполняется при резервах хирургического лечения (локальные рецидивы в области п/о рубца, рецидив в оставшейся части молочной железы, регионарный рецидив, сочетание локального и регионарного рецидивов).

Возможные варианты хирургического лечения:

1. Завершающая мастэктомия (при рецидиве в молочной железе). С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

2. Удаление рецидивного узла в пределах здоровых тканей (при постмастэктомических рецидивах). С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

3. Подкожная или кожесохраняющая мастэктомия (как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее). При выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

4. Регионарная лимфадеэктомия. При регионарном рецидиве [160].

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

Лекарственное лечение

Лекарственный этап комбинированного лечения проводится в соответствии со стандартами лекарственной терапии локализованных и местно-распространенных форм инвазивного РМЖ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухолевого узла и раннее проведенного системного лечения: системная лекарственная терапия первично неоперабельного РМЖ, адъювантная ХТ,

адъювантная таргетная терапия, адъювантная эндокринотерапия. (см. раздел «Системное лекарственное лечение») [155–159].

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

Лучевое лечение

Лучевая терапия планируется с учетом ранее проведенного лучевого лечения, если таковое было, учитываются ранее подведенные дозы, поля облучения.

Варианты радиотерапии при отсутствии ранее проведенного лучевого лечения:

• Радиотерапия передней грудной стенки и зон регионарного оттока

Облучение грудной стенки с послеоперационным рубцом:

Схема:

• Традиционный режим: РОД = 2,0 Гр до СОД = 46–50 Гр

Методика: тангенциальные поля. При левосторонней локализации: облучение фотонами тангенциальными полями до СОД = 30 Гр и дополнительно облучение с прямого поля электронами 20 Гр за 10 фракций до СОД = 50 Гр.

Дополнительный boost на ложе опухоли при близком или положительном крае резекции: 10 Гр за 5 фракций.

Облучение надключично-подключичных ЛУ (ПМ-ЛУ при наличии показаний):

Схема:

• РОД = 2,0 Гр до СОД = 44–46 Гр

Методика: облучение с прямого поля на глубину 3,0 см.

• Радиотерапия после пластики имплантами, подкожных или кожесохранных мастэктомиях

• Без экспандера: ЛТ начинают после заживления послеоперационных ран и после завершения ХТ.

Объем облучения: грудная стенка, включая мышцы и ребра и весь имплант.

• С экспандером: начало РТ:

– отсроченное: после замены временного экспандера на постоянный имплант;

– раннее: облучение с временным экспандером с последующей установкой постоянного импланта через 4–12 мес после окончания ЛТ.

Примечание. При планировании РТ с имплантом необходимо учитывать КТ-артефакты от внутреннего металлического порта, используемого для наполнения

экспандера, оконтурить порт с присвоением ему значений ед. Хаунсфилда в соответствии с типом используемого материала.

• Предоперационная радиотерапия

Показания: местно-распространенный нерезектабельный процесс (предоперационный курс).

Объем облучения: вся молочная железа и регионарные ЛУ (НК-ЛУ, ПМ-ЛУ, ПС-ЛУ). Схема ДРТ: ЛТ в режиме гипофракционирования с РОД = 2,5 Гр до СОД = 45 Гр (50 изоГр) на молочную железу и до СОД = 40 Гр (45 изоГр).

Операция выполняется через 3–4 нед после завершения ЛТ.

При отказе в операции (с перерывом 2–3 нед после 1 этапа или без перерыва) проводится 2 этап с подведением к остаточной опухоли молочной железы 10–16 Гр за 5–8 фракций до СОД = 60–66 изоГр.

• Одновременная химиорадиотерапия с паклитакселом

Показания:

• Предоперационная или послеоперационная радиотерапия при местно-распространенном РМЖ (III ст.)

• Самостоятельная РТ при местно-распространенном процессе в случае отказа от операции

Условия: удовлетворительный общий статус, отсутствие выраженной кардиальной патологии (ИБС, ПИК) и ХОБЛ III–IV ст., возраст ≤65 лет и наличие показаний к ХТ паклитакселом, КТ-топометрия.

Схема РТ: радиотерапия в режиме традиционного фракционирования на молочную железу до СОД = 46–50 Гр и на регионарные ЛУ до СОД = 44–46 Гр.

ХТ: в процессе РТ вводится паклитаксел в дозе 30 мг/м 1–2 раза в неделю [161, 162].

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

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 [43].

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 [163–165].

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

Лучевая терапия метастатического РМЖ – см. раздел «Лучевая терапия у больных с отдаленными метастазами».

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 26–40 представлены сводные данные по системной терапии мРМЖ.

Таблица 26. Системная терапия мРМЖ 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			
			ХТ		Эндокринотерапия	
	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный 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 **Фулвестрант + палбоциклиб	± выключение функции яичников
	**Паклитаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант + палбоциклиб	± выключение функции яичников
	Таксаны + антрациклины	**Тамоксифен	**Эрибулин (пациентка должна получить не менее 2 линий	Фторафур, **капецитабин	Выключение функции яичников	± выключение функции яичников

			ХТ)		**Фул вест-рант + палбо-ци-клиб	

Таблица 27. Системная терапия мРМЖ 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			
			ХТ		**Эндокринотерапия**	
	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	**«А»**	**«Б»**
	Антрациклины	**Тамоксифен		Таксаны	Выключение функции яичников **Фулветрант + палбоциклиб	± выключение функции яичников
	**Доцетаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант +	± выключение функции яичников

					палбоциклиб	
	**Паклитаксел	**Тамоксифен	Антрациклины	Антрациклины	Выключение функции яичников **Фулвестрант + палбоциклиб	± выключение функции яичников
	Таксаны + антрациклины	**Тамоксифен	**Эрибулин (пациентка должна получить не менее 1 линии ХТ)	Фторафур, **капецитабин	Выключение функции яичников **Фулвестрант + палбоциклиб	± выключение функции яичников

Таблица 28. Системная терапия мРМЖ 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	
		ХТ	
	Схема ХТ	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел	Антрациклины	Антрациклины
	Таксаны + антрациклины	**Иксабепилон + **капецитабин;	Соединения платины,

		**эрибулин (пациентка должна получить не менее 1 линии ХТ)	фторафур, **капецитабин

Таблица 29. Системная терапия мРМЖ 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	
		ХТ	
	Схема ХТ	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 ХТ	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 30. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Пременопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безрецидивный период	Предшествующее Лечение	Лечение		
		ХТ	Эндокринотерапия	Таргетная терапия

более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Тамоксифен	**Трастузумаб		Таксаны	± выключение функции яичников		**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Антрациклины	**Тамоксифен	Без **трастузумаба		Таксаны	± выключение функции яичников		**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб
	**Доцетаксел	**Тамоксифен	**Трастузумаб		**Паклитаксел	± выключение функции яичников		**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Доцетаксе	**Тамокси-	**Трастузу-	NB (без ХТ)	NB (без ХТ)	± выключение функции		**Трастузу-	

	л	фен	маб			яичников	маб, эмтан зин	

Таблица 31. Системная терапия мРМЖ 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					
				ХТ		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Тамоксифен	**Трастузумаб		Таксаны	± выключение функции яичников		**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб

	Антр ацик-лины	**Та мо-кси-фен	Без **тра Стузу-маба		Такса ны	± выключение функции яичников	**Пе ртузу-маб + **тр астузу-маб	**Тр астузу-маб
	**До цета ксел	**Та мокс ифен	**Трас тузума б		**Па-клита ксел	± выключение функции яичников	**Ла пати-ниб + **тр астуз умаб	**Ла пати-ниб
	**До цета-ксел	**Та мо-кси-фен	**Трас тузу-маб			± выключение функции яичников	**Тр астузу-маб, эмта нзин, NB (без ХТ)	
	**До цета ксел	**Та мо-кси-фен	Без **трас тузу-маба		**Пак лита-ксел	± выключение функции яичников	**Тр астуз умаб	**Тр астузу-маб

Таблица 32. Системная терапия мРМЖ 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 проявле-	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант тар-гетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»

ний метастатического поражения органов						
	Антрациклины	**Трастузумаб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Антрациклины	Без **трастузумаба		Таксаны	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		**Паклитаксел	**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб	NB (без ХТ)	NB (без ХТ)	**Трастузумаб, эмтанзин	
	**Доцетаксел	Без **трастузумаба		**Паклитаксел	**Трастузумаб	**Трастузумаб
	**Паклитаксел	**Трастузумаб		**Доцетаксел	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Паклитаксел	**Трастузумаб	NB (без ХТ)	NB (без ХТ)	**Трастузумаб, эмтанзин	
	**Паклитаксел	Без трастузумаба		**Доцетаксел	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб

Таблица 33. Системная терапия мРМЖ 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			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Таксаны + Антрациклины,	**Трастузумаб	**Эрибулин, **иксабепилон	Соединения платины, **гемцитабин, **винорелбин	**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Таксаны + Антраци-клины	**Трастузумаб	Без ХТ	Без ХТ	**Трастузумаб эмтанзин	

Таблица 34. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А)	Предшествующее	Лечение	
		ХТ	Эндокринотерапия

Безрецидивный период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	лечение					
	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклинсодержащая ± таксансодержащая терапия	**Тамоксифен			**Фулвестрант, палбоциклиб + ингибиторы арома тазы, **Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы	Нестероидные ингибиторы ароматазы
	Антрациклинсодержащая ± таксансодержащая терапия	Нестероидные ингибиторы ароматазы			**Фулвестрант, палбоциклиб + **фулвестрант, если нестероидные ингибиторы ароматазы использовались в 1-й	Стероидные ингибиторы ароматазы

					линии, возможна терапия препаратом **эверолимус + стероидные ингибиторы ароматазы	
	Антрациклинсодержащая ± таксансодержащая терапия	Стероидные ингибиторы ароматазы	–	–	**Эверолимус + нестероидные ингибиторы ароматазы, **фулвестрант, Палбоциклиб + **Фулвестрант	Нестероидные ингибиторы ароматазы
	Антрациклинсодержащая ± Таксансодержащая терапия	**Тамоксифен + ингибиторы Ароматазы (стероидные и нестероидные)	-	-	**Эверолимус + смена ингибиторов ароматазы, **фулвестрант, палбоциклиб + **Фулвестрант	Мегестрола ацетат

Таблица 35. Системная терапия мРМЖ 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 висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Эндокринотерапия	
	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Схемы ХТ, табл. 25	**Тамоксифен	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл. 25	**Фулвестрант, палбоциклиб + ингибитор ароматазы **Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы	Нестероидные ингибиторы ароматазы
	Схемы ХТ, табл. 25	Нестероидные ингибиторы ароматазы	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл. 25	Палбоциклиб +**фулвестрант, если нестероидные ингибиторы ароматазы ис-	Стероидные ингибиторы ароматазы

					пользовались в 1-й линии, возможна терапия препаратом **эверолимус + стероидные-ингибиторы ароматазы	
	Схемы ХТ, табл. 25	Стероидные ингибиторы ароматазы	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл.25	Палбоциклиб + **фулвестрант, **эверолимус + нестероидные ингибиторы ароматазы, **фулвестрант	Нестероидные ингибиторы ароматазы

Таблица 36. Системная терапия мРМЖ 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	
		ХТ	
	Схема ХТ	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны

	**Доцетаксел		Антрациклины
	**Паклитаксел		Антрациклины
	**Доцетаксел + антрациклины	Пациентка должна получить не менее 2 линий ХТ (**иксабепилон + **капецитабин), **эрибулин	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 37. Системная терапия мРМЖ 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 висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение	Лечение	
		ХТ	
	Схема ХТ	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины		Таксаны
	**Доцетаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел	Антрациклины	Антрациклины
	**Доцетаксел, антрациклины	**Иксабепилон + капецитабин, **эрибулин	Соединения платины, фторафур, **капецитабин

Таблица 38. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безрецидивный	Предшествующее лечение	Лечение		
		ХТ	Эндокринотерапия	Таргетная терапия

период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Схема ХТ	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	«А»	«Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Схемы ХТ, табл. 25	**Тамоксифен	**Трастузумаб	Схемы ХТ,, табл. 25	Схемы ХТ,, табл. 25		Нестероидные ингибиторы ароматазы	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб (если проводится ХТ **доцетакселом)	**Лапатиниб

	Схемы ХТ,, табл. 25	Стероидные ингибиторы ароматазы	Без **трастузумаба	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл. 25		Нестероидные ингибиторы ароматазы	**Пертузумаб + **трастузумаб (если проводится ХТ, **доцетаксел)	**Трастузумаб

Таблица 39. Системная терапия мРМЖ 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			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Трастузумаб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузумаб; **перту-	**Лапатиниб

					зумаб + **трас-тузумаб	
	Антраци-клины	Без **трасту зумаба		Таксаны	**Перту зумаб + **трасту зумаб	**Трас-тузумаб
	**Доцета-ксел	**Трас-тузумаб		**Пакли таксел	**Лапа-тиниб + **трасту зумаб	**Лапа-тиниб
	**Доцета-ксел	**Трас-тузумаб		Без ХТ	**Трас-тузумаб, эмтанзи н	
	**Доцета-ксел	Без трасту-зумаба		**Пакли таксел	**Трас-тузумаб	**Трас-тузумаб
	**Пакли-таксел	**Трас тузумаб		**Доцет асел	**Лапа тиниб + **трас-тузумаб, **перту-зумаб + **трас-тузумаб	**Лапа-тиниб

Таблица 40. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или несколь ких призна ков: а) безре-цидив-ный период менее 5 лет, б) нали-чие	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргет-ной терапии	Предпоч тительн ый стандарт «А»	Рекомен дуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»

висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов						
	Антрациклины	**Трастузумаб		Таксаны	**Лапатиниб + **трастузумаб; **пертузумаб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	Антрациклины	Без **трастузумаба		Таксаны	**Пертузумаб + **трастузумаб	**Трастузумаб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		**Паклитасел	**Лапатиниб + **трастузумаб	**Лапатиниб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб		Без ХТ	**Трастузумаб, эмтанзин	

1.17.3 Гормонотерапия мРМЖ

-) – волнообразно протекающее заболевание с высокой частотой метастазирования в кости.

Все пациентки с люминальным РМЖ, не нуждающиеся вначале ХТ (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.

Следует учитывать, что выигрыш от назначения ЭТ у больных РМЖ с низкой экспрессией ER (1–10%) недостаточно доказан; решение о лечебной тактике (ХТ vs ЭТ) у больных данной группы должно быть строго индивидуальным с учетом всех имеющихся клинических и морфологических факторов.

Критерии висцерального криза*. Висцеральный криз определяется как тяжелая дисфункция органов, которая характеризуется выраженными клиническими симптомами, лабораторными изменениями и быстрым прогрессированием заболевания. Висцеральный криз является клиническим показанием для назначения более быстрой и эффективной терапии (ХТ), поскольку другой вариант лечения при прогрессировании, вероятно, будет невозможен [166].

Опции эндокринотерапии у пациенток в пременопаузе ограничены использованием **тамоксифена, который, как правило, использовался ранее в адъювантных режимах. Кроме того, эффективность терапии **тамоксифеном при мРМЖ низка, что делает актуальным выключение функции яичников (лекарственным или хирургическим путем). Дальнейшая эндокринотерапия соответствует таковой при менопаузе [167–169].

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

Критерии гормоночувствительности/гормонорезистентности*:

Гормоночувствительность люминального РМЖ определяется отсутствием прогрессирования 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 лет адъювантной эндокринотерапии; кроме того, первичной гормонорезистеностью трактуют прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес эндокринотерапии у больных мРМЖ.

Вторичная гормонорезистеность – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I–III стадии на фоне проводимой адъювантной

эндокринотерапии после 2 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 мес 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 ХТ [166].

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 гормонотерапии рассматриваются индивидуально в каждой конкретной ситуации и зависят от возраста больной, длительности безрецидивного периода, эффективности предшествующей гормонотерапии, сопутствующей патологии и т. д.

Высокая эффективность гормонотерапии 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 к *тамоксифену* по активности и эффективности при лечении распространенного РМЖ [170].

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

***Тамоксифен* и *торемифен* относятся к соединениям, связывающимся с эстрогенными рецепторами (SERM) и влияющим 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 [171].

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

1.17.4 Гормонотерапия и комбинированная терапия при мРМЖ

1.17.4.1 Период пременопаузы

Эндокринотерапия у больных в пременопаузе должна проводиться на фоне овариальной супрессии (хирургической или лекарственной – путем введения аналогов ГРГ).

I линия – назначение антиэстрогена ****тамоксифена,* после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (палбоциклиб, **рибоциклиб, абемациклиб), **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб (у пациенток, получаввших гормонотерапию ранее).

II линия – назначение антиэстрогена ****тамоксифена,* после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб, фулвестрант ± абемациклиб. Ингибиторы ароматазы + **эверолимус.

III линия – ингибиторы ароматазы + **эверолимус, если режим не использовался ранее. Абемациклиб в монотерапии – при прогрессировании на фоне ЭТ и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

Хирургическая кастрация целесообразна при прогрессировании опухолевого процесса при персистирующих кистах яичников, а также при недостижении статуса менопаузы по лабораторным данным (по уровню эстрадиола) у больных, получающих аналоги ГРГ.

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

1.17.4.2 Период постменопаузы

I линия – назначение антиэстрогенов ****тамоксифена* или торемифена, далее ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (палбоциклиб, **рибоциклиб, абемациклиб), **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб (у пациенток, получавших гормонотерапию ранее). **Фулвестрант ± **алпелисиб – для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов ЭТ.

II линия – назначение антиэстрогена **_тамоксифена,_ далее ингибиторы ароматазы ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб, фулвестрант + абемациклиб. Ингибиторы ароматазы + **эверолимус. **Фулвестрант ± **алпелисиб – для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*).

III линия – ингибиторы ароматазы + **эверолимус, если данный режим не использовался ранее. Абемациклиб в монотерапии – при прогрессировании на фоне гормонотерапии и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

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

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, стенокардии. 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% [172].

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 [172].

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 [173].

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 [174].

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

В противоположность нестероидным агонистам эстрогенов стероидный селективный антиэстроген ***фулвестрант* является антагонистом эстрогенов, не обладающим эстрогеноподобной активностью. От нестероидных антиэстрогенов препарат отличают 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 [170].

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 [175].

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 [176].

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 нед с недельным перерывом) показали преимущество перед терапией одним летрозолом в значимом увеличении медианы до прогрессирования (PALOMA-1: 20,2 vs 10,2 мес, HR 0,49; PALOMA-2: 24,8 vs 14,5 мес, HR 0,58) и частоты достижения объективного ответа.

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

Летрозол + рибоциклиб

Летрозол (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) + рибоциклиб (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 600 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали преимущество перед терапией одним летрозолом у пациенток в менопаузе в исследовании III фазы MONALEESA-2 в значимом увеличении медианы до прогрессирования (25,3 vs 16 мес, HR 0,57) и частоты достижения объективного ответа [177, 178].

У пациенток в пременопаузе в исследовании III фазы MONALEESA-7 показано преимущество режима рибоциклиб + ИА + овариальная супрессия перед только ИА + овариальная супрессия в значимом увеличении медианы ВБП (27,5 vs 13,8, HR 0,569), ОВ (не достигнута vs 40,9 мес, HR 0,712, p = 0,009) и частоты достижения объективного ответа.

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

Ингибиторы ароматазы + абемациклиб

Абемациклиб ежедневно по 300 мг в сутки (в 2 приема) в комбинации с ИА продемонстрировал эффективность в первой линии (исследование MONARCH-3) в существенном увеличении уровня объективного ответа (59 vs 44%) и значимом увеличении медианы до прогрессирования (не достигнута vs 14,7 мес, HR 0,54, p <0,05).

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

Эксеместан (25 мг/сут) в сравнении 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 [179].

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-й и 15-й 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 адъювантной терапии

(в инструкции отражено как прогрессия после терапии местно-распространененных форм), 35,9% – с прогрессией при 1-й линии терапии первично мРМЖ (в инструкции отражено как прогрессирование первично диссеминированных форм) при ER(+)/HER(+)-статусе.

При висцеральных метастазах клинический эффект **фулвестранта по разным исследованиям (CONFIRM, 020–021, и др.) достигает 50% [180].

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-й и 15-й дни) в сравнении с ***анастрозолом* (1 мг внутрь ежедневно) в терапии первой линии мРМЖ [181].

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

***Фулвестрант + палбоциклиб*

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + *палбоциклиб* (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали 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) [182].

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

***Фулвестрант + рибоциклиб*

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + рибоциклиб (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 600 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали преимущество перед терапией одним фулвестрантом в качестве 1–2 линий у пациенток в менопаузе в исследовании III фазы MONALEESA-3 в значимом увеличении медианы ВБП (20,6 vs 12,8 мес, HR 0,587), ОВ (не достигнута vs 40,0 мес, HR 0,724, p = 0,004) и частоты достижения объективного ответа. В качестве первой линии терапии: медиана ВБП – 33,6 vs 19,2 мес, HR 0,546, медиана ОВ – не достигнута vs 45,1 мес, HR 0,7. В качестве второй линии терапии + ранние рецидивы: медиана ВБП – 14,6 vs 9,1 мес, HR 0,571, медиана ОВ – 40,2 vs 32,5 мес, HR 0,730.

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

****Фулвестрант + абемациклиб*

Фулвестрант – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + абемациклиб по 300 мг/сутки внутрь (в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) продемонстрировали высокую эффективность во второй линии терапии (исследование MONARCH-2) в отношении объективного ответа (48 vs 21%), медианы ВБП (16,4 vs 9,3 мес, HR 0,55) и медианы ОВ (46,7 vs 37,3 мес, HR 0,757, p = 0,01).

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

****Фулвестрант + алпелисиб*

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + *алпелисиб (*300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды) – режим показан для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов ЭТ.

Результаты III фазы рандомизированного исследования SOLAR-1 продемонстрировали преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фульвестрантом у больных с HR+/HER2- распространенным РМЖ с наличием мутации *PIK3CA* в опухоли в увеличении медианы ВБП (11,0 мес vs 5,7 мес; HR 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85; p< 0,001), увеличении частоты объективных ответов (26,6% vs 12,8%), в том числе и у пациентов с измеряемыми очагами (35,7% vs 16,2%). Комбинация алпелисиб + фулвестрант показала значимую эффективность по сравнению с одним фулвестрантом в 1–2 линии терапии, в том числе у пациенток, получавших лечение CDK4/6-ингибиторами [261].

Монотерапия абемациклибом (400 мг/сутки внутрь в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) в исследовании II фазы MONARCH-1 продемонстрировала эффективность у пациенток, предлеченных с применением ХТ или гормонотерапии: медиана ВБП составила 6,0 мес, уровень объективного ответа – 20% [260].

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*).

У больных с прогрессированием на ИА (BOLERO-2) терапия «эверолимус + эксеместан» привела к значимому увеличению медианы ВБП (7,8 мес vs 3,2 мес, HR 0,45, p <0,0001) [183].

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

Прогестины, наиболее часто применяемые в гормонотерапии 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 [175].

Поддерживающая гормонотерапия рекомендуется больным с быстро прогрессирующим, агрессивным ГР+ РМЖ после достижения клинического эффекта от ХТ 1-й линии (контроль заболевания после 4–8 циклов ХТ 1-й линии) и не получавшим гормонотерапию в 1-й линии.

Фулвестрант – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й, 15-й и 28-й 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 1 раз в день); **летрозол (2,5 мг/сутки) + **эксеместан (25 мг/сутки). **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 2 раза превысила медиану ВБП в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию 85. Различия в ВБП транслировались как различия в ОВ. Медиана ОВ в группе больных, получивших поддерживающую терапию, составила 48,1 мес и была на 18,1 мес больше по сравнению с медианой ОВ в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию.

1.17.5 Химиотераия мРМЖ

ХТ 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 [184–186].

МХТ РМЖ:

*****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 [187].

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

Пегилированный липосомальный ***доксорубицин** (ПЛД; 50 мг/м^2 1 раз в 4 нед 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; р <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% [188].

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

***Эпирубицин* – 100 мг/м^2 в 1-й день 3-недельного цикла [189, 190].

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

***Доцетаксел* (100 мг/м^2 в 1-й день 3-недельного цикла) = 30% Рм в группе из 203 больных РМЖ, рефрактерных к антрациклинам [191].

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

***Паклитаксел* (175 мг/м^2 в/в, 3-часовая инфузия 1 раз в 3 нед) 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 мин) и *циметидином* (300 мг) или **ранитидином* (50 мг в/в за 30–60 минут до введения **паклитаксела*) [192, 193].

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 2-й линии терапии, а в 1-й — к 33% [194].

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

***Комбинация паклитаксел + альбумин* (260 мг/м^2 – 30-минутная инфузия) превосходит обычный **паклитаксел* по эффективности (р <0,001) и времени до прогрессирования (р <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* [195].

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

***Винорелбин* (60 мг/м^2 внутрь еженедельно (после 3-го приема – 80 мг/м^2): медиана выживаемости без прогрессирования у больных мРМЖ при монотерапии пероральным **винорелбином* колеблется от 4,0 до 8,2 мес [196].

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

***Гемцитабин* (800–1250 мг/м^2 – 30-минутные инфузии в 1-й, 8-й, 15-й дни циклами по 28 дней) = 25% Рм [197].

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

***Иксабепилон* (40 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед) 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 [198].

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

***Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед)

**Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед) = полные и частичные Рм у 20% больных мРМЖ, резистентным к **паклитакселу*, и у 29% больных РМЖ, резистентным к **паклитакселу* и *антрациклинам* [199].

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

**Капецитабин* (2510 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед) в сравнении с **паклитакселом* (175 мг/м^2 в/в 1 раз в 3 нед) = соотв. 36% и 26% Рм, стабилизаций – 23% и 45%. Нейтропения 3–4 ст. – соотв. 14% и 58% [200].

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

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

**Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла) у больных мРМЖ, ранее получавших *антрациклины* и *таксаны* = медиана выживаемости – соотв. 13,1 и 10,6 мес для пациентов, получавших **эрибулин и терапию по выбору врача [201].

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

**Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й 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 % [202].

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

Схемы ПХТ мРМЖ

**Винорелбин – 60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м^2 1 раз в неделю + **капецитабин – 1000 мг/м^2 внутрь в 114-й дни каждые 3 нед.

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 [203].

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

***Доцетаксел* (75 мг/м^2 в 1-й день) + ***капецитабин* (1650 мг/м^2 /день в 1–14-й дни) – 4 цикла по 3 нед в сравнении с МХТ **доцетакселом (100 мг/м^2 в 1-й день),

4 цикла по 3 нед 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% [204].

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

**Иксабепилон + **капецитабин: **иксабепилон (40 мг/м^2 однократно в 1-й день 21-дневного цикла) + **капецитабин (2 г/м^2 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 монотерапией **капецитабином в обоих исследованиях. Медиана ВБП при применении **иксабепилона и **капецитабина – 5,8 мес, **капецитабина – 4,2 мес [205].

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

***Паклитаксел* (80 мг/м^2 в 1-й день, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней) + 10 мг/кг каждые 2 нед бевацизумаба в сочетании с **паклитакселом значительно увеличивали выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с **паклитакселом в монотерапии (медиана – 11,8 и 5,9 мес соответственно; ОР прогрессирования – 0,6 [206].

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

1.17.6 Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ

Таблица 41. 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 мес назад в адъюванте
1	**Трастузумаб + **доцетаксел **Трастузумаб + **Паклитаксел **Трастузумаб + гормонотерапия **Пертузумаб +	**Трастузумаб эмтанзин

	**Трастузумаб + **доцетаксел	
2	**Трастузумаб эмтанзин	Лапатиниб + **капецитабин
3	Лапатиниб + **трастузумаб	Лапатиниб + **трастузумаб
4	**Трастузумаб + ХТ или **трастузумаб + гормонотерапия	

TD ***трастузумаб* + ***доцетаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг и затем 2 мг/кг, 1 раз в неделю) + ***доцетаксел* (100 мг/м^2 1 раз в 3 нед)} в сравнении с МХТ ***доцетакселом* (100 мг/м^2 1 раз в 3 нед) в группах соотв. 92 и 94 больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 61% и 34% Рм, медиана длительности Рм – 11,7 и 5,7 мес, медиана ПЖ – 31,2 и 22,7 мес [207].

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

TP ***трастузумаб* + ***паклитаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1-й день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***паклитаксел* (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед)} в сравнении с ***паклитакселом* (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед) в группах соотв. 92 и 96 больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 41% и 17% Рм, медиана продолжительности Рм – 10,5 и 4,5 мес, медиана ПЖ – 22,1 и 18,4 мес [208].

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

Анастрозол + **трастузумаб

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

***Трастузумаб* в комбинации с ***анастрозолом* в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мРМЖ 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) [209].

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

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

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 – 8 мг/кг, поддерживающая доза – 6мг/кг массы тела каждые 3 нед. При применении в комбинации с препаратом **пертузумаб рекомендуемая начальная доза **доцетаксела составляет 75 мг/м^2. При хорошей переносимости в первом цикле доза **доцетаксела может быть увеличена до 100 мг/м^2 в последующих циклах. Исследование CLEOPATRA: медиана ВБП, оцениваемая исследователями, составила 12,4 мес (95% ДИ 10,4–13,5) в группе плацебо и 18,7 мес (16,6–21,6) в группе **пертузумаба (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81). При медиане наблюдения в 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 [210].

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

TV **Трастузумаб+**винорелбин

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1-й день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***винорелбин* (25 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни циклами по 3 нед)} в сравнении с МХТ ***винорелбином* в группе больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 52% и 26% Рм [211].

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 нед) [212, 213].

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 (таблица 42).

Таблица 42. Эффективность продолжения терапии **трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: 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-го режима	25,5	20,4	0,26
Blackwell R.L., 2010 (n = 148)	С начала 2-го 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 **TX** {**_трастузумаб_ + **_капецитабин_} в сравнении с МХТ **_капецитабином_* у 156 больных HER2-позитивным РМЖ с прогрессированием после 1-й 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 [214].

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

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

Исследование EGF104 900. Лапатиниб + **трастузумаб: лапатиниб (1000 мг в сутки) + **трастузумаб (4 мг/м^2 – нагрузочная доза + 2 мг/м^2), 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 нед (p <0,008), клинически значимый ответ (Рм + стабилизация) – соотв. 24,7% и 12,4% (p = 0,01), медиана ОВ – 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 [215].

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

конъюгат ***трастузумаба*, стабильного связывающего агента и цитостатика, назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед 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% vs 0,2%), увеличение трансаминаз АСТ (4,3% vs 0,8%) и АЛТ (2,9% vs 1,4%); типичными и предсказуемыми осложнениями 3–4 ст. комбинации **капецитабин + лапатиниб являются диарея (20,7% vs 1,6%), ладонно-подошвенный синдром (16,4% vs 0) и рвота (4,5% vs 0,8). Исследование проходило при участии российских центров [216].

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 РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде монотерапии – после одной или более схем ХТ; в комбинации с паклитакселом или доцетакселом – в случае отсутствия предшествующей ХТ (1-я 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 введений трастузумаба [127–130].

Режимы анти-HER2-терапии на основе лапатиниба

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

Лапатиниб + *****капецитабин*** в сравнении с *****капецитабином*** у 399 больных HER2+ РМЖ = время до прогрессирования соотв. 27,1 мес и 18,6 мес (р = 0,00013) [217].

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

Лапатиниб (1500 мг/сутки внутрь ежедневно) в комбинации с ингибитором ароматазы *летрозолом* (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) [218].

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

Метрономная терапия

- **Капецитабин – 650 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [219]
- **Капецитабин – 1500 мг в день внутрь постоянно, длительно [220]
- **Капецитабин – 800 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [221] или 825 мг/м^2 2 раза в день 21 день каждые 4 нед *(Taguchi et al, 2010)*
- **Винорелбин – 50 мг/м внутрь в 1-й, 3-й, 5-й дни нед еженедельно (независимо от площади поверхности тела). Режим дозирования указан в соответствии с проведенным исследованием [222]
- **Винорелбин – 70 мг/м^2 1 раз в неделю с фракционированием в 1-й, 3-й и 5-й дни на протяжении 3 нед, далее в течение 1 нед препарат не принимается [223]
- **Винорелбин – 40 мг/сутки внутрь в 1-й, 3-й и 5-й дни непрерывно + **капецитабин – 500 мг 3 раза в сутки непрерывно + циклофосфамид – 50 мг/сутки [224]
- **Винорелбин (40 мг/сутки внутрь в 1-й, 3-й и 5-й дни непрерывно) + **капецитабин (500 мг 3 раза в сутки непрерывно) [225]

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 в 1–14-й дни 21-дневного цикла или без перерыва. 1-я и 2-я линии. ОЭ – 44,4%; КЭ – 57,8%; PFS – 10,7 мес [226]
- **Циклофосфан – 65 мг/м^2 в день в 1–14-й дни + капецитабин – 1000 мг/м^2 2 раза в день в 1–14 дни 21-дневного цикла [227]
- **Темозоломид – 75 мг/м^2 + ЛТ на головной мозг или винорелбин – 70 мг/м^2 внутрь в 1-й, 3-й, 5-й дни + темодал – 75 мг/м^2 в 1–21-й дни. ОЭ – 52%; КЭ – 77%;
  TTP – 8 мес (метастазы в головной мозг) [228]

**Циклофосфамид (50 мг/сутки внутрь ежедневно длительно) + **метотрексат (2,5 мг 2 раза в сутки в 1-й и 2-й дни еженедельно) = 19% Рм в группе 63 больных распространенным РМЖ, клинически значимый эффект (Рм + стабилизация) – 39%; выживаемость (1 год без прогрессирования) – 26%. Токсичность минимальная [229, 230].

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 высокопролиферирующих РМЖ.

Тройной негативный РМЖ

*Тройной негативный РМЖ b 1-я линия терапии в комбинации с наб-**паклитакселом (экспрессия PD-L1 ≥1%)*

Атезолизумаб – 840 мг в день в 1-й и 15-й дни каждые 2 нед с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м^2, наб-**паклитаксел применяется в 1-й, 8-й и 15-й дни 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 ОВ почти на 10 мес (25,0 мес vs 15,5 мес) по сравнению с монотерапией наб-**паклитакселом у пациентов с экспрессий PD-L1 более 1% [231].

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

Наследственный РМЖ – злокачественное новообразование, диагностированное у пациентки, являющейся носителем мутации гена (или 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 [232].

Лечение пациенток с носительством мутации генов высокой пенетрантности:

1. Локальное лечение:

1.1 Пациентки с впервые диагностированным РМЖ при наличии мутации *BRCA1, 2* и имеющие все условия для выполнения органосохранной операции (ОСО) не должны быть лишены этой возможности [233–234].

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 учетом высокого риска рака контрлатеральной молочной железы и ипсилатерального рака [235].

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 учетом онкологических подходов [236].

1.4 Для пациенток с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2*, которым после хирургического лечения (ОСО или мастэктомии) показана ЛТ, данный вид лечения не следует отменять из-за мутационного статуса, за исключением мутации гена *TP53* [237–246].

1.5 Пациенткам с 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 [247–248].

1.6 Пациенткам с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2*, заинтересованным в КРРМЭ, должна быть предоставлена информация о возможности выполнения мастэктомии с сохранением сосоково-ареолярного комплекса как приемлемой онкологической опции [249].

1.7 Носители мутации генов *BRCA1, 2*, которым не выполнялась билатеральная мастэктомия, должны проходить тщательный скрининг, включающий ежегодные маммографию и МРТ [250–261].

2. *Системное лечение:*

2.1. Для пациенток с мРМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* платинсодержащие схемы ХТ более предпочтительны, чем таксаны, если пациентки предварительно не получали препараты платины [261, 262].

2.2. Пациенткам с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* при проведении (нео)адъювантной терапии рутинное добавление препаратов платины в антрациклин- и таксансодержащие схемы в соответствии с имеющимися литературными данными нецелесообразно [246, 257, 258].

3. ***Карбоплатин* оказался более активным, чем ***доцетаксел*, у пациентов с мРМЖ и мутацией *BRCA* [217].

Для пациенток с метастатическим HER2-негативным РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* олапариб и талазопариб могут рассматриваться как альтернатива ХТ 1–3-й линий.

PARP-ингибиторы

В качестве монотерапии при метастатическом HER2-негативном РМЖ у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную ХТ либо ХТ по поводу метастатического заболевания показан олапариб. Рекомендуемая доза препарата ОЛАПАРИБ составляет 300 мг (2 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 мес по сравнению с 4,2 мес в группе терапии по выбору врача [246, 259–261].

***Талазопариб* оказался более эффективным, чем ***терапия по выбору врача*, у пациентов с мРМЖ и мутацией *BRCA* [260].

Выживаемость без прогрессирования (progression-free survival — PFS) составила 8,6 мес и 5,6 мес в группах талазопариба и ХТ соответственно (HR 0,54; 95% ДИ 0,41–0,71; p <0,0001).
Частота объективного ответа при терапии в группе талазопариба оказалась выше, чем в группе ХТ (62,6% vs 27,2%; odds ratio 5,0; 95% ДИ 2,9–8.8; p <0,001).

Гематологическая токсичность 3–4 степени (преимущественно анемия) – наиболее частое нежелательное явление и пациентов, получавших талазопариб, – 68,2%, анемия – 34,8%, нейтропения – 15,6%, тромбоцитопения – 12,8% [263].

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

***Талазопариб – 1 мг в сутки.*

В качестве монотерапии для больных с местнораспространенным или метаститическим HER2-негативным РМЖ с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших лечение антацикдинами и (или) таксанами в качестве неоадъювантной или адъювантной терапии или по поводу метно-распространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения. Пациенты с HR-положительным РМЖ 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 правильно подобранных пациенток с впервые диагностированным РМЖ и наличием мутации генов умеренной пенетрантности мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является разумным онкологическим подходом [246].

1.4 Пациенткам с РМЖ с мутацией гена *ATM* необходимо проводить ЛТ в тех случаях, когда она показана. Отсутствуют убедительные данные о различиях в токсичности ЛТ между пациентками с носительством и без носительства ATM-мутации. Требуются дополнительные клинические исследования на этот счет,

поэтому с носителями ATM-мутации необходимо обсуждать целесообразность выполнения ОСО [246].

1.5 Пациенткам с РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности, которым выполнена (или планируется) односторонняя лечебная мастэктомия, решение относительно КРРМЭ не должно основываться преимущественно 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 ограниченны [246].

1.6 Данные о риске развития контрлатерального РМЖ у пациенток с мутацией генов умеренной пенетрантности ограниченны, 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 с РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности, заинтересованным в КРРМЭ, должна быть предоставлена информация о возможности выполнения мастэктомии с сохранением сосоково-ареолярного комплекса как приемлемой онкологической опции [246].

1.8 Пациентки с 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 с РМЖ с мутацией генов умеренной пенетрантности отсутствуют убедительные данные, достаточные для рекомендации PARP-ингибиторов и платинсодержащих схем ХТ 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 в Санкт-Галлене в 2017 г. 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 мин 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 РМЖ; 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 двустороннюю (в случае органосберегающей операции) или контрлатеральную 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 обследования (R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т. ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) не рекомендуются.

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

Рекомендуется ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной 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 достоверности доказательств – 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 – международный 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 УЗИ 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 РМЖАБ снижена, т. к. ткань молочной железы у молодых, а тем более беременных женщин обладает высокой (>75%) плотностью.*

Liberman L., Giess C.S., Dershaw D.D. et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology 1994;191:245–8.
Robbins J., Jeffries D., Roubidoux M. et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. Am. J. Roentgenol. 2011;196:716–22.

- МРТ без контрастирования рекомендована к применению для диагностики отдаленных метастазов. Возможно использование с 1-го триместра. Контрастный препарат гадолиний отнесен к препаратам категории С, по данным FDA (использование у беременных допустимо в том 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, остается низким. Вместе с тем, если планируется выполнение МРТ, рекомендуется прервать лактацию на 12–24 ч после введения гадолиния.*

American College of Radiology. ACR manual on contrast media, 2015. Available at: https://www.acr.org//media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/*Contrast-manual/2016_Contrast_Media.pdf?la=en. Accessed January 10, 2017* [218].

- Проведение биопсии (пункционная, эксцизионная, core-биопсия).

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

Комментарии: *методом выбора является core-биопсия. Чувствительность данного метода составляет около 90%. Патолог, выполняющий морфологическое исследование, должен быть проинформирован о наличии беременности у пациентки.*

Oyama T., Koibuchi Y., McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). Breast Cancer 2004;11(4):339–42.

- 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 – III).

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.*

Amant F., Loibl S., Neven P.,Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;37:570–9 [219].

- 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.

Уровень доказательности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. Eur. J. Cancer 2010;46:3158–68 [219].
Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. et al. Breast carcinoma during pregnancy: International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006;106:237–46 [220].

- Хирургическое лечение остается 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 ЛТ, 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 ввиду 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.*

Gentilini O., Cremonesi M., Toesca A. et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010;37(1):78–83 [221].
Ellner S.J., Hoh C.K., Vera D.R. et al. Dose-dependent biodistribution of [(99m) Tc] DTPA-mannosyldextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. Nucl. Med. Biol. 2003;30:805–10 [222].
Khera S.Y., Kiluk J.V., Hasson D.M. et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J 2008;14:250–4 [223].

- ХТ проводится со второго триместра беременности и завершается за 2–3 нед до планируемого срока родоразрешения.

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

Комментарии: *до проведения ХТ 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 ХТ необходимо отдать предпочтение режимам, содержащим антрациклиновые антибиотики. Данные по использованию во время беременности других цитостатиков, таких как таксаны и препараты платины, ограничены. Несмотря на то что результаты указанных исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на плод, с учетом небольшого количества публикаций, назначать таксаны и препараты платины необходимо осторожно и только в тех случаях, когда невозможно провести ХТ 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.*

Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Scarfone G. et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). Breast Cancer Res. Treat. 2009;115:591–4 [224].
Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., Scarfone G. et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: Course and outcome of pregnancy. Ann. Oncol. 2008;19:1511–2 [225].
Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: A systematic review. Clin. Breast Cancer 2013;13:16–23 [226].

- ЛТ противопоказана во время беременности.

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

Комментарии: *ЛТ 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% [23]. Поэтому в тех случаях, когда польза от ЛТ для матери при отказе от нее 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.*

Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. et al. Breast carcinoma during pregnancy: International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006;106:237–46 [220].

- Эндокринная и анти-HER2-терапия противопоказаны во время беременности.

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

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 серьезных побочных эффектов – риск развития маловодия, легочной гипоплазии, скелетных аномалий, почечной недостаточности и неонатальной гибели плода.*

Cullins S.L., Pridjian G., Sutherland C.M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. JAMA 1994;271:1905–6 [227].
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;80:405–8 [228].
Tewari K., Bonebrake R.G., Asrat T. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. Lancet 1997;350:183 [229].
Gottschalk I., Berg C., Harbeck N. et al. Fetal renal insufficiency following trastuzumab treatment for breast cancer in pregnancy: Case report and review of the current literature. Breast Care 2011;6:475–8 [230].
Sekar R., Stone P.R. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. Obstet. Gynecol. 2007;110:507–10 [231].
Watson W.J. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: Association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol. 2005;105:642–3 [232].

- ХТ, эндокринная и анти-HER2-терапия противопоказаны во время лактации.

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

Keyser E.A., Staat B.C., Fausett M.B., Shields A.D. Pregnant-associated breast cancer. Rev. Obstet. Gynecol. 2012;5(2):94–9 [233].

- Рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов для проведения тромбопрофилактики.

Уровень доказательности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

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 и весь период*

беременности, в послеоперационном периоде и в течение 6 нед после родоразрешения.

Sanson B.-J., Lensisng A.W., PrinsM.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. Thromb. Haemost. 1999;81:668–72 [234].

- В течение всего периода лечения проводится осмотр пацикентки акушером-гинекологом.

Уровень доказательности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ia).

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 приказу Минздрава РФ от 03 декабря 2007 г. № 736 (ред. от 27.12.2011). В случае первично операбельного рака (I–II стадии) и решения пациентки сохранять беременность (решение должно быть принято с учетом консультации акушера-гинеколога) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Проведение адъювантной ХТ возможно только с 14 нед гестации. Проведение адъювантных гормонотерапии, анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуется 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 рекомендуются прерывание беременности и дальнейшее лечение по общему плану.

2-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I–II стадии) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной ХТ. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение неоадъювантной ХТ с последующим хирургическим вмешательством. Проведение адъювантных гормонотерапии, анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуется только после родоразрешения.

3-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I–II стадии) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной ХТ. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение неоадъювантной ХТ 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 ХТ, гормонотерапии, анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуются после родоразрешения.

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)

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>мРМЖ</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Гормоночув-ствительный люминальный А (ER+/PR >20%/HER2–/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 ХТ</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</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 ХТ</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</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 ХТ и/или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td><td rowspan="2">Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td></tr>
<tr><td>III</td><td>ХТ до 34 нед (предпочтение родам в срок)</td></tr>
</table>

Трижды негативный (ER–/PR–/HER-2–)	I	Наблюдение до II триместра	Если необходима ХТ, то обсуждение медицинского аборта
	II	Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости	Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости
	III	ХТ до 34 нед (предпочтение родам в срок)	

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 44. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	**Критерии качества**	**Уровень достоверности доказательств**	**Уровень убедительности рекомендаций**
1	Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Ia	A
2	Выполнено УЗИ аксиллярных, надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Ia	A
3	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ 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 ИГХ-исследование биоптата с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона, и HER2neu, и Ki-67 (при установлении диагноза)	Ia	A
6	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или КТ органов брюшной полости, и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Ia	A

7	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или КТ органов малого таза, и/или МРТ 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 степенью лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадъювантной лекарственной терапии	Ia	A
13	Выполнено морфологическое и/или ИГХ-исследование препарата удаленных тканей с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона, и HER2neu, и Ki-67 (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
14	Выполнена ХТ и/или гормонотерапия, и/или таргетная терапия, и/или ЛТ при наличии морфологической верификации диагноза (при ХТ и/или гормонотерапии, и/или таргетной терапии, и/или ЛТ)	Ia	A
15	Выполнена адъювантная ХТ и/или таргетная терапия, и/или гормонотерапия не позднее 30 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских	Ia	A

	противопоказаний)		
16	Выполнена адъювантная ЛТ не позднее 40 дней от момента хирургического вмешательства и/или окончания курса ХТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Ia	A
17	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при ЛТ)	Ia	A
18	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый, не более чем за 5 дней до начала курса ХТ и/или таргетной терапии, и/или ЛТ	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 дней от момента выявления метастатического процесса	Ia	A
22	Проведена оценка каждых 2–3 курсов ХТ или каждых 2–3 мес гормонотерапии у больных мРМЖ	Ia	A
23	Назначены средства симптоматической и поддерживающей терапии при наличии показаний	Ia	A
24	Проведены, по крайней мере, 3 линии ХТ 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 // L.W.W. P.
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.
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.
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. Асель Кудайбергенова. Перевод рекомендаций CAP. Протокол исследования инвазивного рака молочной железы. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2016.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Cancer. Net Editorial Board. EKG and Echocardiogram // Navigating Cancer Care. American Society of Clinical Oncology.
16. Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска // Успехи молекулярной онкологии. № 2. P. 16–25.
17. 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.
18. McCormick B., Winter K., Hudis C. et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy and observation. J. Clin. Oncol. 2015. Mar 20;33 (7):709–715.
19. 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.
20. Siponen E. et al. Surgical treatment in Paget's disease of the breast // Am. J. Surg. 2010. Vol. 200, № 2. P. 241–246.
21. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
22. Зикиряходжаев А.Д. и др. Состояние краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 6. С. 65–73.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Mok C.W. et al. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer // BJS Open. 2019.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Криворотько П.В. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Choi J. et al. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25, № 12. P. 3541–3547.
40. 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.
41. Lightowlers S.V. et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives // Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990–2017. Vol. 82. P. 184–192.
42. 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.
43. Божок А.А. и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 4, № 4. P. 17–24.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Зикириходжаев А.Д., Ермощенкова А.Х., Исмагилов С.М. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
48. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
49. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
50. ICRU Report 83 // Journal of the ICRU. 2010. Vol. 10, № 1.
51. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definition RTOG.
52. 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.
53. Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования: инструкция по применению. Минск, 2009.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2015.
58. 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.
59. Зайцева А.А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в парастернальные лимфоузлы после органосохранных операций. Москва, 2014.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Meric F. et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy // Cancer. 2003. Vol. 97, № 4. P. 926–933.
73. 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.
74. De la Rochefordiere A. et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma // Lancet Lond. Engl. 1993. Vol. 341, № 8852. P. 1039–1043.
75. Bloom H.J., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years // Br. J. Cancer. 1957. Vol. 11, № 3. P. 359–377.
76. Dillon M.F. et al. A Pathologic Assessment of Adequate Margin Status in Breast-Conserving Therapy // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13, № 3. P. 333–339.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Wenz F.K. TARGITE (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.
86. Молодикова Н.Р. и др. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2.
87. 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.
88. 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.
89. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer (version 3.2019).
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Chen S.A. et al. Breast reconstruction and post-mastectomy radiation practice // Radiat. Oncol. Lond. Engl. 2013. Vol. 8. P. 45.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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..
103. Abe E., Aoyama H. et al. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery // Current oncology reports. – Et al. – Vol. 14, № 1. P. 79–84.
104. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // JAMA. 1998. T. 280. № 17. P. 1485–1489.
105. Tsao M., Xu W., Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases // Cancer. 2012. Vol. 118. № 9. P. 2486–2493.
106. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011. Vol. 29. № 2. P. 134–141.
107. Bree E.R., Brian G., Roshan P. et al. Hypofractionated radiosurgery for intact

or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation // Radiation oncology (London, England). 2013. Vol. 8. P. 135.
108. Lippitz Bodo, Lindquist Christer, Paddick Ian. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // Cancer Treatment Reviews. 2014. Vol. 40, № 1. P. 48–59.
109. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. 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. Vol. 121. Suppl. P. 16–25.
110. Голанов А.В., Бекяшев А.Х., Банов С.М. Клинические рекомендации Минздрава России «Метастатическое поражение головного мозга», 2017.
111. Regine W.F, Scott C., Murray K., Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs accelerated-hyperfractionated radiotherapy // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2001. Vol. 51, № 40.
112. 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.
113. 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.
114. Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ [Electronic resource] // Российское общество онкомаммологов. URL: http://breastcancersociety.ru/rek/view/227.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.

119. 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.
120. 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.
121. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. Ki-67 assessment in breast cancer: an update // Pathology (Phila.). 2017. Vol. 49, № 2. P. 166–171.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.

131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Levine M. Epirubicin in breast cancer: present and future // Clin. Breast Cancer. 2000. Vol. 1. Suppl 1. P. S62–67.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 14. P. 1273–1283.

143. 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.
144. 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.
145. Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В. Место овариальной супрессии при раке молочной железы. 2018. 66 с.
146. 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.
147. 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.
148. Francis P.A. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372, № 5. P. 436–446.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Колядина И.В. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Локальные рецидивы первично-операбельного рака молочной железы. Москва, 2009.

156. Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладилина И.А. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009, № 1–2. С. 16–20.
157. Пасько М.А., Захаренко М.В., Троценко И.Д., Кудинова Е.А, Чхиквадзе В.Д., Боженко В.К. Определение риска локорегиональных рецидивов рака молочной железы после органосохраняющего лечения на основе анализа экспрессии генов. Вестник РНЦРР. Москва, 2015.
158. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В., Керимов Р.А., Рощин Е.М. Современный взгляд на проблему локальных рецидивов рака молочной железы. СТМ, 2009, № 5. С.70–83.
159. Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладилина И.А. Отдаленный прогноз у пациенток с местным рецидивом рака молочной железы после органосохраняющего лечения. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009, № 3–4. С. 5–9.
160. Silviu Cristian Voinea, Angela Sandru , Alexandru Blidaru. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence Chirurgia, 2017, Vol. 112, № 4. P. 429–435.
161. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of Oncology. 2015. Vol. 26. P. 1533–1546.
162. Gradishar W.J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.

168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. Ellis A.J. et al. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety over view // Expert Opin. Drug Saf. 2015. Vol. 14, № 6. P. 921–934.
172. 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.
173. 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.e.4.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.

180. 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.
181. Baselga J. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 6. P. 520–529.
182. 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.
183. 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.
184. Finn R.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, № 20. P. 1925–1936.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.

191. 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.
192. Perez E.A. Paclitaxel in Breast Cancer // The Oncologist. 1998. Vol. 3, № 6. P. 373–389.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. Lüftner D. et al. Gemcitabine for palliative treatment in metastatic breast cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1998. Vol. 124, № 10. P. 527–531.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Verma S. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, № 19. P. 1783–1791.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. Wang H. et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer // PloS One. 2012. Vol. 7, № 4. P. e34210.

228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. Contrast Manual [Electronic resource]. URL: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual.
236. Amant F. et al. Breast cancer in pregnancy // Lancet Lond. Engl. 2012. Vol. 379, № 9815. P. 570–579.
237. Loibl S. et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting // Cancer. 2006. Vol. 106, № 2. P. 237–246.
238. 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.
239. 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.
240. Khera S.Y. et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping // Breast J. 2008. Vol. 14, № 3. P. 250–254.
241. 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.
242. Azim H.A. et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, № 8. P. 1511–1512.
243. Zagouri F. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review // Clin. Breast Cancer. 2013. Vol. 13, № 1. P. 16–23.

244. 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.
245. 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.
246. Tewari K. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero // The Lancet. 1997. Vol. 350, № 9072. P. 183.
247. 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.
248. Sekar R., Stone P.R. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110, № 2. Pt. 2. P. 507–510.
249. Watson W.J. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105, № 3. P. 642–643.
250. Keyser E.A. et al. Pregnancy-associated breast cancer // Rev. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 5, № 2. P. 94–99.
251. 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.
252. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-egative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019 ;174(3):719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
253. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904–915. DOI: 10.1016/S1470–2045(18)30292–4.
254. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
255. Tanguy M.L., Cabel L., Berger F. et al. Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2018;4:14. DOI: 10.1038/s41523-018-0068-4.
256. First-Line Abemaciclib Effective in ER+ Breast Cancer. Cancer Discov. 2017;7(11):OF6.
257. Giuliani J., Bonetti A. The introduction of a third CDK4/6 inhibitor does not change the cost-effectiveness profile in first and subsequent-lines after progression or relapse during previous endocrine therapy in patients with hormone receptor positive (HR+)/human epidermal receptor-2 negative (HER-2) advanced or metastatic breast cancer. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(6):1486–1491.

258. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
259. George W. Sledge Jr [1], Masakazu Toi [1], Patrick Neven et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
260. Maura N. Dickler [1], Sara M. Tolaney [2], Hope S. Rugo et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory $HR^+/HER2^-$ Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218–5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.
261. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. SOLAR-1 Study Group. N Engl J Med. 2019;380(20):1929–1940. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.

Состав рабочей группы

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

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;

Божок Алла Александровна, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

Бусько Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, врач отделения лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва;

Горбань Нина Андреевна, кандидат медицинских наук, начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва;

Горбунова Вера Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, ФБГУ «НМИЦ онкологии 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, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 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;

Зернов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова», 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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;

Константинова Мария Михайловна, доктор медицинских наук, профессор;

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Комяхов Алесандр Валерьевич, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург;

Криворотько Петр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Кудайбергенова Асель Галимовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Латипова Дилором Хамидовна, доктор медицинских наук, врач отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург;

Летягин Виктор Павлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ КО ФБГУ «НМИЦ онкологии 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, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Маслюкова Елизавета Александровна, доктор медицинских наук;

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики «НМИЦ 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 ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Портной Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, Фрау Клиник, 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, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва;

Савостикова Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва;

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 ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

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;

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ 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 «НМИЦ 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 СПб ГБУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург;

Трофимова Оксана Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 России, Москва;

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.

Книга издана на членские взносы

Агафонкин Сергей Александрович
Анохин Александр Сергеевич
Болатаева Ванда Сергеевна
Веригина Олеся Сергеевна
Воронцов Алексей Юрьевич
Ганношенко Елена Михайловна
Гильмутдинова Людмила Алексеевна
Горбунова Вера Андреевна
Григорук Ольга Григорьевна
Каневцов Валерий Виторович
Каряев Марат Зелимханович
Комяхов Александр Валерьевич
Королева Надежда Игоревна
Костин Павел Борисович
Кузина Светлана Вячеславовна
Кучеренко Анатолий Дмитриевич
Лапочкина Нина Павловна
Магомедов Омардибир Магомедович
Максимов Дмитрий Анатольевич
Манихас Алексей Георгиевич
Манихас Георгий Моисеевич

Миндлина Алла Георгиевна
Мистакопуло Мария Григорьевна
Овсянников Александр Александрович
Палтуев Руслан Маликович
Подберезина Юлия Львовна
Поляков Владимир Александрович
Портной Сергей Михайлович
Рассказова Елена Александровна
Семиглазов Владимир Федорович
Симатов Сергей Анатольевич
Степанов Игорь Владимирович
Сухотерин Игорь Владимирович
Сюсюкайлова Оксана Анатольевна
Таловский Яков Раймондович
Тарабрина Ирина Викторовна
Татаринов Николай Николаевич
Удова Елена Андреевна
Чебунин Илья Вячеславович
Щепелина Светлана Валентиновна
Элизбарян Гайк Агванович
Юмагузин Рустам Фатихович

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. № 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 метаанализа
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 метаанализа
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 метаанализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
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)

Для заметок

Для заметок

Российское общество онкомаммологов

«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ рака молочной железы 2021

Корректор: Р.В. Журавлева

Подписано в печать 13.11.2020.
Бумага мелованная 115 гр/м^2. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. 11 п. л. 1/16 64 х 90. Тираж 1000 экз.
Заказ № 20-Z-1525

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

ISBN 978-5-6044613-3-4