



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак молочной железы

МКБ 10: **C50**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество клинической онкологии**

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика	186
3. Лечение.....	220
4. Реабилитация	646
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	57
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи.....	6759
Список литературы	692
Приложение А1. Состав Рабочей группы	803
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	825
Приложение А3. Связанные документы	8577
Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациента	786
Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента (сложный).....	8779
Приложение В. Информация для пациента	880
Приложение Г. Стадии лимфостаза.....	891
Приложение Д. Особенности обследования и лечения пациенток молодого возраста	902

Ключевые слова

- Рак молочной железы
- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия
- Системная терапия
- Химиотерапия
- Гормонотерапия
- Таргетная терапия

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МЕ – международные единицы

МКА – моноклональные антитела

МРТ – магниторезонансная томография

п/к – подкожно

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РКТ – рентгеновская компьютерная 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

сут. – сутки

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)

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

Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках

Термины и определения

- **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)** - шкала оценки общего состояния онкологического больного до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5-степенной системе (рекомендована Восточной кооперативной онкологической группой).
- **Биологическая терапия** – терапия, включающая таргетную и иммунотерапию, оказывающая цитотоксическое действие на опухолевые клетки, компоненты противоопухолевой системы, а также блокирование различных этапов онкогенеза.
- **Биопсия сторожевого лимфатического узла** – метод получения гистологического материала из лимфатического узла, который считается первым на пути лимфогенного распространения опухоли. Наличие или отсутствие метастазов определяет показания к выполнению лимфаденэктомии в полном объеме.
- **Буст** - дополнительное облучение опухоли или ложа удаленной опухоли.
- **Восстановительные (реконструктивные) операции** – операции, направленные на полное восстановление или замену неработающего органа таким же органом, а также восстанавливающие физиологическую сущность, которая была нарушена в процессе хирургического вмешательства.
- **Линия химиотерапии** – порядок введения химиотерапевтических препаратов, применяемый в зависимости от отношения к существующим стандартным протоколам.
- **Цикл химиотерапии** – введение химиотерапевтического препарата в определенной дозе, режиме и методике введения, с учетом интервала между введениями.
- **Курс химиотерапии** – совокупность циклов химиотерапии; назначение противоопухолевых препаратов по определенной, запланированной схеме с соблюдением различных временных интервалов между введениями лекарственных средств.
- **Адьювантная химиотерапия** – химиотерапия, применяемая после локального воздействия на опухоль, с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов.
- **Неoadьювантная химиотерапия** - химиотерапия, применяемая до локального воздействия на опухоль, с целью уменьшения массы опухоли, снижения стадии заболевания, уменьшения объема дальнейшего хирургического или лучевого вмешательства либо определения чувствительности опухоли к проводимому лекарственному лечению.
- **Системная химиотерапия** – введение препаратов внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно и ректально, рассчитанное на общий противоопухолевый эффект.
- **Гормонотерапия (эндокринотерпия)** - лечение новообразований гормонами, их синтетическими аналогами и веществами, действующими на гормональные рецепторы.
- **Иммуногистохимическое исследование** - метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомых веществ и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу - антигену.
- **Радикальная лучевая терапия** – курабельная доза ионизирующего воздействия на зону клинического распространения опухоли и профилактическое облучение зон возможного субклинического поражения, приводящее к полному уничтожению опухоли и регионарных метастазов.
- **Радикальное хирургическое лечение** - стандартное, разработанное для каждой конкретной локализации опухоли вмешательство, предполагающее удаление

пораженного опухолью органа или его части единым блоком с зонами регионарного метастазирования в пределах здоровых тканей при отсутствии отдаленных метастазов.

- **Морфологическое исследование** – определение гистологического или цитологического строения опухоли и степени дифференцировки.
- **Поддерживающая терапия** – терапия, целью которой является профилактика и облегчение симптомов заболевания или симптомов, связанных с токсическим воздействием лечебных мероприятий, поддержание качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.
- **Схема лечения** - режимы или протоколы химиотерапевтического лечения, как правило, сочетающие несколько противоопухолевых и/или цитостатических химиотерапевтических препаратов.
- **Таргетная (молекулярно-нацеленная) терапия** – противоопухолевые препараты, направленно действующие на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессированию и метастазированию.
- **Прогрессирование** – увеличение более чем на 25% одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения.
- **Операбельная опухоль** - опухоль, локализация которой, а также анатомо-функциональные нарушения в пораженном органе, степень распространения, наличие отдаленных метастазов, тип роста и ее гистологическое строение позволяют провести хирургическое лечение.
- **Органосохраняющая операция** – операция, которая предполагает удаление опухолевого узла с небольшим количеством окружающей здоровой ткани, в дальнейшем с возможным проведением одного из видов дополнительного (адьювантного) лечения.
- **Резектабельная опухоль** – опухоль, которую возможно удалить технически с учетом степени ее распространения.
- **Ремиссия** - период течения болезни, который проявляется значительным ослаблением (неполная ремиссия) или исчезновением (полная ремиссия) симптомов (признаков) заболевания.
- **Локальный рецидив** – возникновение той же опухоли в том же органе или на месте ее оперативного иссечения или лучевого лечения.
- **Регионарный рецидив** – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока после оперативного иссечения или лучевого лечения.
- **Локо-регионарный рецидив** - возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока и в том же органе или на месте ее оперативного иссечения или лучевого лечения.
- **Диссеминированный рак=Генерализованный рак=Метастатический рак** – опухоль с отдаленными метастазами.
- **Местно-распространенный рак** – выход опухоли за пределы пораженного органа, с вовлечением окружающих тканей и/или лимфатических узлов, но без образования отдаленных метастазов.
- **Первичная опухоль (Tumour)** – первичный очаг злокачественного новообразования, основными характеристиками которого являются размеры и местное распространение.
- **Метастазы регионарные (Nodus)** – метастазы опухоли по лимфатической системе в регионарные лимфатические узлы.
- **Метастазы отдаленные (Metastasis)** – метастазы опухоли, распространяющиеся гематогенным путем в отдаленные органы и ткани.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак молочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы.

1.2 Этиология и патогенез

У 3-10% больных РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK, NBS1, tP53. У остальных пациентов РМЖ имеет спорадический характер.

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, наличие аборт, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность [1].

1.3 Эпидемиология

Рак молочной железы– наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение десяти лет с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0%.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин. [2].

1.4 Кодирование по МКБ 10

Злокачественное новообразование молочной железы (C50):

C50.0 – соска и ареолы

- C50.1 – центральной части молочной железы
- C50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3 – нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5 – нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6 – подмышечной задней части молочной железы
- C50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9 – молочной железы неуточненной части

1.5 Классификация

1.5.1. Международная гистологическая классификация (2012)

- **Эпителиальные опухоли**
 - Микроинвазивный рак
- **Инвазивный рак молочной железы**
 - Инвазивный рак без признаков специфичности (НСТ)
 - Плеоморфный рак (8022/3)
 - Рак с гигантскими остеокластоподобными стромальными клетками
 - Рак с трофобластической дифференцировкой
 - Рак с меланомоподобными участками
 - Инвазивный дольковый рак
 - Классический дольковый рак
 - Солидный дольковый рак
 - Альвеолярный дольковый рак
 - Плеоморфный дольковый рак
 - Тубулярный дольковый рак
 - Смешанный дольковый рак
 - Тубулярный рак (8211/3)
 - Крибриформный рак
 - Муцинозный рак (8480/3)
 - Рак с признаками медуллярности
 - Медуллярный рак (8513/3)
 - Атипичный медуллярный рак (8513/3)
 - Инвазивный рак без признаков специфичности (НСТ) с признаками медуллярности

- Рак с апокринной дифференцировкой
- Рак с перстневидно-клеточной дифференцировкой
- Инвазивный микропапиллярный рак
- Метапластический рак без признаков специфичности
 - Железисто-плоскоклеточный рак низкой степени злокачественности
 - Фиброматозо-подобный метапластический рак
 - Плоскоклеточный рак (8052/2, 8084/3, 8045/3)
 - Веретеночклеточный рак (8032/3)
 - Метапластический рак с мезенхимальной дифференцировкой
 - Хондронидная дифференцировка
 - Костная дифференцировка
 - Другие типы мезенхимальной дифференцировки
 - Смешанный метапластический рак
 - Миоэпителиальный рак (8982/3)
- Редкие типы
 - Рак с нейроэндокринными признаками
 - Нейроэндокринная опухоль, высоко дифференцированная
 - Нейроэндокринный рак, низкодифференцированный (мелкоклеточный рак)
 - Рак с нейроэндокринной дифференцировкой
 - Секреторный рак (8502/3)
 - Инвазивный папиллярный рак
 - Актинический рак
 - Мукоэпидермоидный рак (8430/3)
 - Полиморфный рак
 - Онкоцитарный рак (8290/3)
 - Липидсодержащий рак
 - Гликогенсодержащий светлоклеточный рак
 - Рак сальной железы
 - Опухоли типа слюнной железы/кожной железы
 - Цилиндрома (8200/0)
 - Светлоклеточная гидраденома (8402/0)
- **Эпителиально-миоэпителиальный опухоли**
 - Плеоморфная аденома (8940/0)
 - Аденомиоэпителиома (8983/0)

- Аденомиоэпителиома с раком
 - Железисто-кистозный рак (8200/3)
- **Предраковые очаги**
 - Протоковый рак in situ (8201/2)
 - Дольковое новообразование
 - Дольковый рак in situ (8520/2)
 - Классический дольковый рак in situ
 - Плеоморфный дольковый рак in situ
 - Атипическая дольковая гиперплазия
- **Внутрипротоковые пролиферативные очаги (информация приведена справочно)**
 - Обычная протоковая гиперплазия
 - Цилиндрически-клеточные очаги, включая плоскую атипию эпителия
 - Атипическая протоковая гиперплазия
- **Папиллярные очаги (информация приведена справочно)**
 - Внутрипротоковая папиллома (8503/0)
 - Внутрипротоковая папиллома с атипической гиперплазией
 - Внутрипротоковая папиллома с протоковым раком in situ
 - Внутрипротоковая папиллома с дольковым раком in situ
 - Внутипротковый папиллярный рак (8503/2)
 - Инкапсулированный папиллярный рак (8343/3)
 - Инкапсулированный папиллярный рак с инвазией
 - Солидный папиллярный рак
 - In situ (8050/2)
 - Инвазивный
- **Доброкачественная эпителиальная пролиферация (информация приведена справочно)**
 - Склерозирующий аденоз
 - Апокринный аденоз
 - Микрогландулярный аденоз
 - Радиальный рубец / сложный склерозирующий очаг
 - Аденомы (8140/0)
 - Тубулярная аденома (8263/0)
 - Лактирующая аденома (8201/0)
 - Апокринная аденома (8401/0)
 - Протоковая аденома (8503/0)

- **Мезенхимальные опухоли (лечение соответствует таковому при опухолях мягких тканей и костей)**
 - Нодулярный фасциит
 - Миофибробластома (8825/0)
 - Фиброматоз десмоидного типа
 - Воспалительная миофибробластическая опухоль (8825/1)
 - Доброкачественные сосудистые опухоли
 - Гемангиома (9120/0)
 - Ангиоматоз
 - Атипические сосудистые очаги
 - Псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия
 - Зернисто-клеточная опухоль
 - Доброкачественная опухоль оболочек периферических нервов
 - Нейрофиброма (9540/0)
 - Шваннома (9560/0)
 - Липома (8850/0)
 - Ангиолипома (8856/0)
 - Липосаркома (8850/3)
 - Ангиосаркома (9120/3)
 - Рабдомиосаркома (8900/3)
 - Остеосаркома (9180/3)
 - Лейомиома (8890/0)
 - Лейомиосаркома (8890/3)
- **Фиброэпителиальные опухоли (лечение соответствует таковому при опухолях мягких тканей)**
 - Фиброаденома (9010/0)
 - Листовидная опухоль (9020/1)
 - Доброкачественная
 - Промежуточная
 - Злокачественная
 - Перидуктальная стромальная опухоль низкой степени злокачественности
 - Гамартома
- **Опухоли соска (информация приведена справочно)**
 - Аденома соска (8506/0)
 - Сирингоматозная аденома

- Болезнь Педжета соска (8540/3)
- **Злокачественная лимфома (лечение соответствует таковому при лимфомах)**
 - Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (9680/3)
 - Лимфома Беркитта (9687/3)
 - Т-клеточная лимфома
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK негативная (9702/3)
 - Экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны типа MALT
 - Фолликулярная лимфома (9690/3)
- **Метастатические опухоли (лечение зависит от локализации первичной опухоли)**
- **Опухоли молочной железы у мужчин (лечение аналогично таковому у женщин)**
 - Гинекомастия
 - Рак
 - Инвазивный рак
 - Рак in situ (8010/2)
- **Клинические варианты**
 - Воспалительный (маститоподобный) рак
 - Двусторонний рак молочных желез

8540/3 Болезнь Педжета (C50. _)

8543/3 Внутрипротоковый рак и болезнь Педжета (C50. _)

8541/3 Инфильтрирующий протоковый рак и болезнь Педжета (C50. _)

----- Поликистоз (см. SNOMED)

----- Протока расширение (см. SNOMED)

8502/3 Секреторный рак (C50. _)

8502/3 Ювенильный рак (C50. _)

1.6 Стадирование

1.6.1 Классификацию осуществляют согласно системе TNM (7 издание, 2010) [4].

Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

T – первичная опухоль;

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли;

T_{is} (DCIS) протоковый рак *in situ*;

T_{is} (LCIS) дольковый рак *in situ*;

T_{is} (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);

T_{1mic} – микроинвазия¹ 0,1 см в наибольшем измерении;

Примечание:

T_{1a} – опухоль от 0,1 см до 0,5 см в наибольшем измерении;

T_{1b} – опухоль от 0,5 см до 1 см в наибольшем измерении;

T_{1c} – опухоль от 1 см до 2 см в наибольшем измерении;

T₂ – опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем измерении;

T₃ – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T₄ – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку² или кожу

T_{4a} – прорастание грудной стенки;

T_{4b} – отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;

T_{4c} – признаки, перечисленные в пп. 4a и 4b;

T_{4d} – воспалительный (отечный) рак³;

N – регионарные лимфатические узлы;

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

N₁ – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения);

N₂ – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во

¹Микроинвазия – распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму размеров фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

²Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

³Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляют категорию pTx, а при клинической – T4d. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂ и T₃, не влияя на стадирование.

внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{2a} – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N_{2b} – клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов);

N_{3a} – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

N_{3b} – метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

M – отдаленные метастазы;

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы⁴;

Патологоанатомическая классификация

pT – первичная опухоль;

– для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани;

– если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT;

– при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент;

pN – регионарные лимфатические узлы;

Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 лимфатических узлов. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых лимфатических узлов. Если классификация

⁴ Легкое – pul, кости – oss, печень – hep, плевра – ple, брюшина – per, костный мозг – mar, головной мозг – bra, кожа – ski, надпочечники – adr, лимфатические узлы – lum, другие – oth.

основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN₁(sn);

pN_x – недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены);

pN₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;

pN₀ (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и ИГХ исследованиях;

pN₀ (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании;

pN₁ – микрометастазы или метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов;

pN_{1mic} – микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм);

pN_{1a} – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении;

pN_{1b} – микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов;

pN_{1c} – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов;

pN₂ – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN_{2a} – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление ≥ 2 мм);

pN_{2b} – клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN₃ – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов, либо поражение надключичных лимфатических узлов;

pN_{3a} – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах (>2мм) или в подключичных лимфатических узлах;

pN_{3b} – клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов;

pN_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

pM – отдаленные метастазы;

pM – категории, соответствующие категории M;

G – степень дифференцировки ткани опухоли;

G_x – степень дифференцировки нельзя установить;

G₁ – высокая степень дифференцировки ткани;

G₂ – умеренная степень дифференцировки ткани;

G₃ – низкая степень дифференцировки ткани;

G₄ – недифференцированная опухоль;

ypN состояние регионарных лимфатических узлов после лекарственного лечения

ypN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N).

Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагают, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции.

Рубрикацию X (ypN_x) нужно использовать, если не была выполнена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов.

Категория N аналогичны тем, которые используют для pN.

Стадирование представлено в таблице 1:

Таблица 1 – Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁ *	N ₀	M ₀
Стадия IB	T ₀ , T ₁ *	N _{1mi}	M ₀
Стадия IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ *	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ *	N ₂	M ₀

Стадия	T	N	M
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1, N₂}	M ₀
Стадия ШВ	T ₄	N _{0, N_{1, N₂}}	M ₀
Стадия ШС	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁
*T ₁ включает T _{1mi}			

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [5].

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

Комментарии: У 3-10 % больных РМЖ развитие заболевания имеет наследственный характер и может быть связано с наличием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHECK*, *NBS1*, *tP53*.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется физикальный осмотр, включающий пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV).

Комментарии: При осмотре необходимо обратить внимание на симметрию молочных желез, состояние сосково-ареолярного комплекса, наличие отека кожи, других кожных симптомов. При пальпации необходимо обратить внимание на наличие узловых образований, уплотнений, определить их подвижность, наличие инфильтрации окружающих тканей, размер и консистенцию лимфоузлов.

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свёртывающей системы крови, анализы крови на уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, анализ мочи.

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

Комментарии: исследование уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола проводится пациенткам для оценки функции яичников (подробно смотри в разделе 3.1.6.)

- Рекомендуется выполнять гистологическое и ИГХ биопсийного и/или операционного гистологического материала [5].

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

Комментарии: при исследовании биопсийного материала в заключении должны быть указаны гистологический вариант, степень дифференцировки и определение РЭ/РП, HER2 и Ki67.

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:

1. Расстояние до ближайшего края резекции;
2. Состояние краев резекции;
3. Размеры опухоли в трех взаимно-перпендикулярных измерениях;
4. Гистологическое строение опухоли;
5. Степень дифференцировки опухоли;
6. *pT*;
7. *pN* (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
8. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
9. Степень патоморфологического ответа опухоли по шкале RCB (при наличии предшествующего комбинированного лечения) отдельно в опухоли и метастатически-измененных лимфатических узлах.

Определение в опухоли и/или в пораженных опухолью лимфатических узлах уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ–методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании РЭ+ и РП+ клеток и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ–методом должны быть определены уровни экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном результате ИГХ–анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

- Рекомендуется выполнять цитологическое исследование пунктата из опухоли и лимфатических узлов [5].

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

Комментарий: Показания к выполнению пункции в разделе 2.5

- Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:
 - при отягощенном наследственном анамнезе – наличии РМЖ у 2 и более близких родственников;
 - у женщин моложе 50 лет, страдающих РМЖ;
 - при первично-множественном РМЖ;
 - при тройном негативном фенотипе опухоли;
 - при РМЖ у мужчин. [1]

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

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон [5].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется выполнить МРТ молочных желез при наличии показаний [38].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

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. наличие долькового рака *in situ* [17].

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

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - III).

- В случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или малоинформативны, рекомендуется выполнить КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. [19]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования [5].

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

Комментарий: КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при РМЖ в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легкие, лимфоузлы средостения. На практике данное исследование может быть отчасти заменено рентгенологическим исследованием у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [5].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

Комментарий: При операбельном РМЖ сцинтиграфия скелета выполняется в случае наличия болей в костях либо повышенном уровне ЩФ. При местно-распространенном и метастатическом РМЖ показано выполнение данного исследования всем больным.

- Рекомендуется выполнить биопсию очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастазы в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [5].

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

- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [5].

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

- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с в/контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [5]. **Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIIa).

- Рекомендуется выполнить ЭКГ для исключения патологии сердечной деятельности [5].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IV).

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование:

- эхокардиографию,
- холтеровское мониторирование сердечной деятельности,
- исследование функции внешнего дыхания,
- УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей,
- консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога и других врачей-специалистов в зависимости от сопутствующей патологии.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV).

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется выполнить трепанобиопсию (кор-биопсию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением РЭ и РП, HER2 и Ki67 [5]

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

Комментарий: Патоморфологический диагноз устанавливают с помощью исследования биопсийного материала, он должен быть получен до всех видов лечебных воздействий.

Трепанобиопсия выполняется с использованием автоматической или полуавтоматической системы с диаметром иглы 14-18 G либо вакуум-ассистированной системой с диаметром иглы 8-12 G. Должно быть получено не менее трех столбиков ткани. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование; трепанобиопсию опухоли желательно выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение.

- Рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием материала в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли [5].

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

- В случае начала лечения с неoadьювантной лекарственной терапии для правильного стадирования по системе TNM рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием материала при наличии данных о возможном их метастатическом поражении [5].

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

3. Лечение

Общие принципы лечения

- Рекомендуется составлять план лечения на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. При необходимости возможно привлечение морфолога, рентгенолога, анестезиолога и врачей прочих специальностей.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарий: *При наличии противопоказаний к проведению показанных методов лечения необходимо составить индивидуальный план лечения. Общие противопоказания: случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования РМЖ. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики, с учетом возможного проведения лучевой и химиотерапии, желания пациентки.*

- Рекомендуется план системной (лекарственной) терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. разделы –3.1.4, 3.1.5, 3.1.6, 3.1.7, 3.1.8, 3.2.1, 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3)[20]

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

- Рекомендуется проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную ЛТ после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой. При объёмном 3D планировании оконтуриваются лечебные объёмы и органы риска. Расчёт дозы в заданной мишени проводят с учётом толерантности нормальных тканей. Колебания уровня доз в запланированном лечебном объеме не должны превышать 7%, а 95% запланированного лечебного объёма должны получить не менее 95% запланированной дозы согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, 60 и 83 [6].

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

- Рекомендуется 3D конформную ЛТ проводить на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами 6 или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка 70-230 МэВ. Рекомендуется регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ [6].

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

- Рекомендуется проводить дистанционную ЛТ при отсутствии линейных ускорителей электронов на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах. [6].

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

- Рекомендуется для точного воспроизведения укладки больных на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позиборды, подголовники, подставки под колени. [6].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Не рекомендуется ЛТ начинать в пятницу или заканчивать в понедельник. – [6].

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

Комментарии: *Начало ЛТ в пятницу, а окончание в понедельник приводит к значимому (2 дня) перерыву между первым/последним днем лечения, что снижает эффективность*

проводимой терапии.

Клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIА, IIВ, IIIА (Т3N1M0) стадии),
- местно-распространенный (первично не операбельный/не резектабельный) РМЖ (IIIА (кроме Т3N1M0), IIВ, IIIС стадии),
- метастатический РМЖ или рецидив болезни.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях РМЖ представлен на рис. 2.

3.1. Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии)

3.1.1. Стадия 0 (T_{is}N₀M₀)

Хирургическое лечение

Дольковый и протоковый рак in situ [7]

- Рекомендуется выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия). При необходимости рекомендовано выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции. При необходимости рекомендовано выполнение корректирующей операции на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии. [8,9]

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

- При невозможности выполнения органосохраняющей операции рекомендуется выполнение мастэктомии как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее. При выполнении подкожной мастэктомии обязательен гистологический контроль состояния протоков железы, пересечённых за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе. [8,9]

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

- В случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании рекомендовано выполнение БСЛУ. При невозможности выполнения БСЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни). [8,9]

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

Лучевая терапия (ЛТ)

- Не рекомендовано после мастэктомии проводить ЛТ [8,9]

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

- Рекомендовано показания к ЛТ после органосохраняющей операции определять после консультации хирурга и лучевого терапевта, исходя из индивидуального риска прогрессирования опухолевого процесса у конкретной пациентки. [8,9]

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

Комментарий: *Адъювантная ЛТ после органосохраняющей операции снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость. Вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций. Лечение проводится 5 раз в неделю. Гипофракционированный курс ЛТ не рекомендуется проводить больным моложе 45 лет, при превышении толерантной дозы на сердце у больных с левосторонним РМЖ.*

- Послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны) [8,9]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Гормональная терапия

- Рекомендовано при положительных РЭ и РП рассмотреть назначение гормонотерапии. [8,9]

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa).

3.1.2. Стадия I (T₁N₀M₀), Стадия IIa (T₂N₀M₀)

Хирургическое лечение

- Рекомендовано органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) с БСЛУ. [10, 11]

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

- При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни). Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции. [10, 11]

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

- Рекомендовано выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет хирург) с БСЛУ. При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни). [10, 11]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендовано выполнение мастэктомии с БСЛУ. При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни) [10, 11]

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

Комментарий: *Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэктомии: предпочтительным является использование БСЛУ.*

Лучевая терапия

- Рекомендовано проводить ЛТ после мастэктомии в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции. [12]

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

Комментарий: *Передняя грудная стенка должна получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций, лечение проводится 5 дней в неделю. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны).*

- Рекомендовано проводить курс послеоперационной дистанционной ЛТ после выполнения органосохраняющих операций. [12, 13]

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

Комментарий: *Вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций. Лечение проводится 5 раз в неделю. Гипофракционированный курс ЛТ не рекомендуется проводить больным моложе 45 лет, при превышении толерантной дозы на сердце у больных с левосторонним РМЖ. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны). Не рекомендуется проводить ускоренную частичную ЛТ отдельно отобранным больным после органосберегающих операций вне рамок крупных исследовательских протоколов*

- Рекомендуется проводить дополнительное локальное лучевое воздействие («буст») на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) в следующих случаях:
 - пациентки моложе 50 лет;
 - пациентки старше 50 лет при степени злокачественности G3, при опухолевых клетках в краях резекции [15]

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

Комментарий: *«Буст» может быть проведен методом дистанционной ЛТ терапии дозой 10-16 Гр за 4-8 фракций, лечение 5 дней в неделю, интраоперационно на ускорителях электронов или фотонов либо при помощи низкоэнергетического рентгеновского излучения РОД 5-12 Гр, либо методом внутритканевой ЛТ в дозе 15 Гр особенно в случаях, когда первичная опухоль располагалась в молочной железе глубже 28 мм от кожи. [14,15]*

- Рекомендуется послеоперационный курс дистанционной ЛТ при назначении адьювантной ХТ проводить через 3-4 недели после ее завершения (вне зависимости от длительности курса ХТ), при назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией. [13]

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

Комментарий: *У больных РМЖ старше 70 лет с T1N0M0 и люминальным А фенотипом опухоли при отсутствии других факторов риска возможно рассмотреть отказ от проведения ДЛТ на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющей операции при условии проведения в дальнейшем длительной гормонотерапии.*

3.1.3. Стадия IIА (T₁N₁M₀) Стадия IIВ (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀), Стадия IIIА (T₃N₁M₀)

Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнение резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. [17]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции.*

- При невозможности выполнения органосохраняющей операции рекомендуется выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет врач-хирург). При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе [17]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- При невозможности выполнения органосохраняющей операции либо подкожной мастэктомии рекомендуется выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией. [17]

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

- Рекомендуется для стадии T₃N₀ выполнение БСЛУ. При выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии. [17]

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

Комментарий: *Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. При лимфаденэктомии на усмотрение хирурга удаляют лимфатические узлы I-II или I-III уровней.*

Лучевая терапия

- Рекомендовано проведение ЛТ после мастэктомии:
 - при поражении 1-3 лимфоузлов – на мягкие ткани передней грудной стенки, над-/подключичную зону, ипсилатеральные парастеральные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска) РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр (ЛТ

можно не проводить больным с поражённым 1 лимфатическим узлом без наличия факторов высокого риска развития рецидива опухоли);

- при pN₀, размере опухоли ≥5 см или наличии опухолевых клеток в краях резекции – на мягкие ткани передней грудной стенки ± зоны лимфооттока
- при pN₀, размере опухоли ≤5 см и наличии опухолевых клеток на расстоянии <1 мм от края резекции – на мягкие ткани передней грудной стенки, РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр. [17]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется проведение ЛТ после органосохраняющих операций:
 - при отсутствии поражённых лимфатических узлов только на оставшуюся часть молочной железы дозой 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций. Лечение проводится 5 раз в неделю.
 - при поражении 1-3 лимфатических узлов проводить ЛТ на оперированную молочную железу, над-/подключичную, ипсилатеральную парастеральную и часть подмышечной зоны (как зону особого риска) РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр.
 - Гипофракционированный курс ЛТ не рекомендуется проводить больным моложе 45 лет, при превышении толерантной дозы на сердце у больных с левосторонним РМЖ.
 - Дополнительное облучение ложа удалённой опухоли проводится по показаниям (см. выше).
 - Послеоперационный курс дистанционной ЛТ без назначения адъювантной ХТ рекомендовано начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны).
 - в случае проведения адъювантной ХТ – через 3-4 недели после окончания запланированной ХТ. Гормонотерапия, анти-HER2терапия может проводиться одновременно с ЛТ. [13]

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

Комментарии: При планировании подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациентку до операции должен проконсультировать лучевой терапевт. При наличии показаний к ЛТ рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса ЛТ для снижения частоты возможных осложнений. [13, 17]

3.1.4. Общие принципы адъювантной лекарственной терапии.

Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адъювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения больной. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

При опухолях небольших размеров (<0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной гормонотерапии (при гормонозависимых опухолях) в такой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей.

- Рекомендуется план адъювантной лекарственной терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов (табл. 2, 3). [21]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана. ХТ (таксаны) может проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. [21]

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

- Гормонотерапию, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с анти-HER2-терапией. ЛТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с гормонотерапией и анти-HER2-терапией. [21]

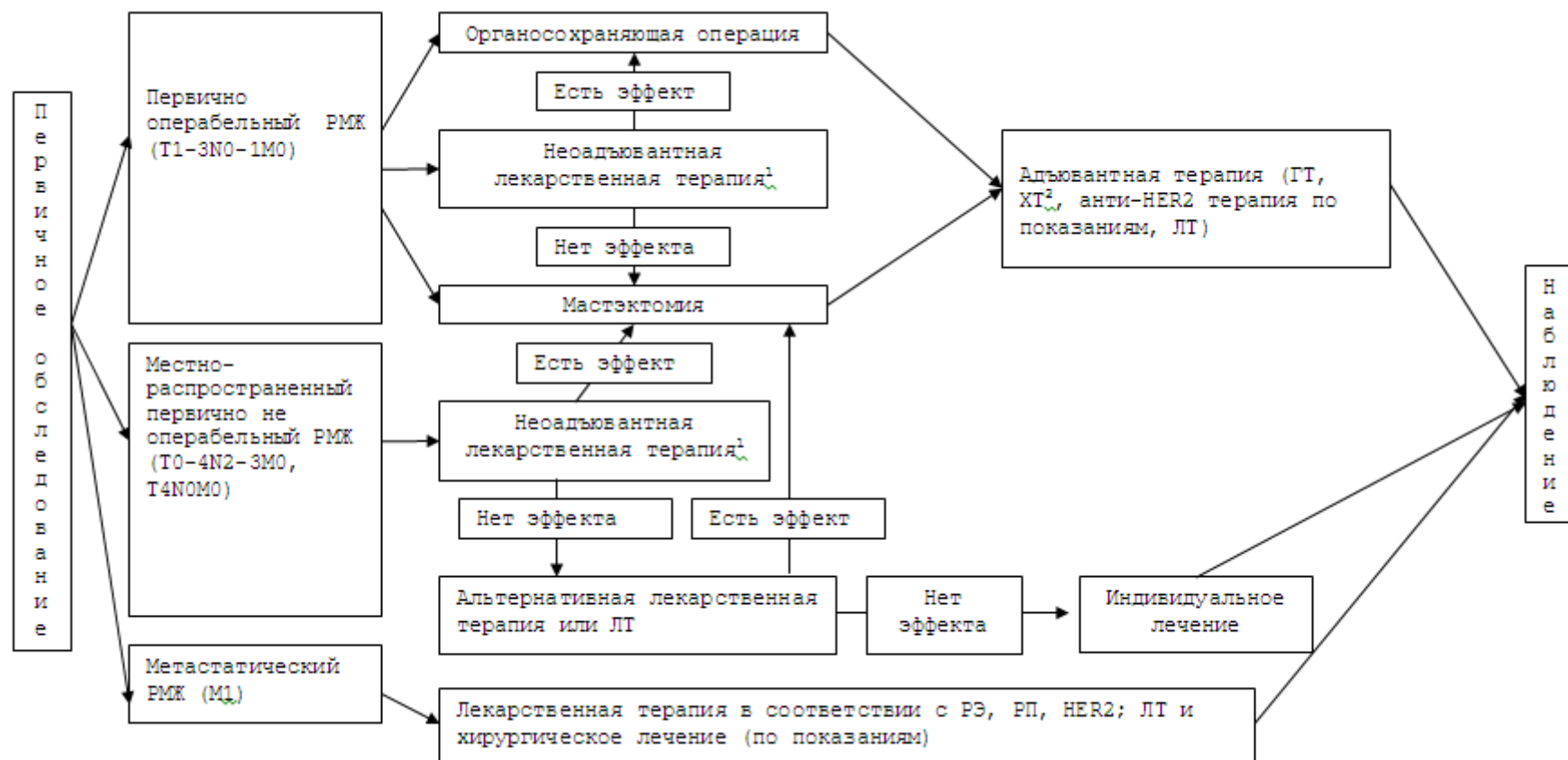
Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рисунке 1 [21].

Рис. 1. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии.

О
П
Е
Р
А
Ц
И
Я





¹ неоадьювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадьювантная ХТ должна проводиться с использованием стандартных режимов (табл. 4, 5) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб**, пертузумаб**, Г-КСФ), при первично операбельном РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

² адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадьювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином** (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

Рис. 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы [21, 22].

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Ki67 низкий¹ (<20%) • РП высокие² (>20%)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	<ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 отрицательный и наличие одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 высокий (>30%) • РП низкие (<20%)

Люминальный В (HER2 положительный)	<ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 положительный • Ki67 любой • РП любые
HER2 положительный (не люминальный)	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none"> • отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹ значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, а $\geq 30\%$ – как высокое;

² пороговым значением при определении РП считается 20%;

Таблица 3. Алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	<p>Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • большая степень распространения болезни: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; ○ $\geq T3$; • G3 <p>В качестве ХТ рекомендуются режимы AC (4 курса) или DC (4 курса) (табл. 4)</p>
Люминальный В (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ. Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • при T1b-2N0: AC (4 курса), DC (4 курса) или CMF (6 курсов) (табл. 4); • при T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC \rightarrow 4 курса таксанов) (табл. 4)
Люминальный В (HER2 положительный)	ХТ + анти-HER2 терапия + ГТ	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2 терапия не показаны.</p> <p>При T1b,c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом** (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом** (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p> <p>При T2-T4 (> 20 мм) или N+: антрациклины \rightarrow таксаны + анти-HER2 терапия (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p>

		При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH (6 курсов) (табл. 5)
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2 терапия	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b (> 5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом** (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом** (с последующей ГТ) (табл. 5).</p> <p>При T1c-T4 (> 10 мм) или N+: антрациклины → таксаны + анти-HER2 терапия (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p> <p>При противопоказаниях к назначению антрациклинов рекомендуется режим DCH (6 курсов) (табл. 5)</p>
Тройной негативный (протоковый)	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адьювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неoadьювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (табл. 8)</p>

3.1.5. Адьювантная (неоадьювантная) химиотерапия

- Рекомендуется при проведении адьювантной (неоадьювантной) ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности; необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами. [22]

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

- Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела** предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте. [39]

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

- Рекомендуется применять режимы нео- и адьювантной ХТ, представленные в табл. 4 и 5 [35-45].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы

АС×4¹	Доксорубин** 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4→D×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4→P×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений
АС×4→P×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
ДС×4^{2,3}	Доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла

¹ возможна замена доксорубина** на эпирубицин** в равноэффективной дозе (соотношение равноэффективных доз доксорубина** и эпирубицина** составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубицина** и доксорубина** при использовании препаратов в равноэффективных дозах одинакова;

² требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима**);

³ при противопоказаниях для назначения антрациклинов.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

АС ¹ ×4→(D + трастузумаб ^{**2,3})×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел ^{**} 75 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-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаб ^{**} а составляет 6-12 мес.
АС ¹ ×4→(P + трастузумаб ^{**2,3})×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел ^{**} 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб ^{**} 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг; общая длительность введения трастузумаба ^{**} составляет 6-12 мес.
АС ¹ ×4→(P + трастузумаб* ^{82,3})×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел ^{**} 175 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. 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба ^{**} составляет 6-12 мес.
(P + трастузумаб ^{**})×12 ⁴	Паклитаксел ^{**} 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб ^{**} 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба ^{**} составляет 6-12 мес.
(DC + трастузумаб*8) ×4 ^{4,5}	Доцетаксел ^{**} 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид ^{**} 600 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-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба ^{**} составляет 6-12 мес.
DCH×6 ^{2,3,6}	Доцетаксел*8 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 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., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба ^{**} составляет 6-12 мес.
АС × 4→(D + трастузумаб*8 + пертузумаб ^{**}) ×4 ^{1,2,3,7}	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел ^{**} 75 мг/м ² в/в в 1-й день + трастузумаб ^{**} 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб ^{**} 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба ^{**} и

		пертузумаба** составляет 12 мес.
(DCH пертузумаб**) 6 ^{2,3,6,7}	+ ×	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 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. + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба** и пертузумаба** составляет 12 мес.

¹ не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности;

² введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом;

³ возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для подкожного введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется;

⁴ режим может быть использован при T1b (>5 мм, но ≤10 мм) и N0;

⁵ требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима**);

⁶ в т.ч. режим может быть использован при противопоказаниях для назначения антрациклинов;

⁷ режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб** неoadьювантно, при N≥2 и отсутствии в опухоли РЭ и РП; пертузумаб** вводится в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес.

Минимальная длительность адьювантной терапии трастузумабом составляет 6 мес., оптимальная – 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неoadьювантной терапии.**

3.1.6. Адьювантная гормонотерапия

- Рекомендована адьювантная гормонотерапия всем больным с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, проведения адьювантной ХТ или анти-HER2 терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в ≥1% клеток инвазивного РМЖ. [49]

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

- Рекомендовано оценивать функцию яичников перед началом гормонотерапии. Выбор режима гормонотерапии зависит от функции яичников (табл. 6, 7) [46-50].

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

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии рака молочной железы

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен** 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ²	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

¹ могут использоваться независимо от функции яичников;

² только для больных в менопаузе, в том числе достигнутой с помощью овариальной супрессии;

³ только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

Пременопауза	
Тамоксифен** 5 лет	
Тамоксифен** 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена**, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия^{1,2} + тамоксифен** или ингибиторы	У женщин моложе 35 лет, при наличии показаний к проведению адъювантной ХТ (в дополнение к

ароматазы 5 лет	ГТ) и сохранной функции яичников после завершения ХТ
Постменопауза	
Тамоксифен** 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	При противопоказаниях к приему тамоксифена**; при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При противопоказаниях к приему тамоксифена**, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Ингибиторы ароматазы 2-3 года, далее – тамоксифен** 2-3 года	При использовании режимов переключения следует на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы

¹ к факторам неблагоприятного прогноза относятся Т3-4, поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия;

² оптимальная продолжительность овариальной супрессии не определена, обычно назначается на срок 2-5 лет; необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

Комментарии: Тамоксифен** может использоваться как у больных в менопаузе, так и при сохранной функции яичников. Ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным, достигшим стойкой менопаузы (см. критерии менопаузы), в том числе с помощью овариальной супрессии. Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбозомболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечнососудистой системы по сравнению с тамоксифеном**. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол**, эксеместан) равно эффективны.

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;

- *возраст < 60 лет:*
 - *в отсутствие химиотерапии, терапии тамоксифеном** или торемифеном и ОС: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;*
 - *в процессе терапии тамоксифеном** или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.*

При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адъювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- *лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 5):*
 - *вызывает обратимое подавление функции яичников;*
 - *не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6-8 недель после первого введения аналогов ГРГ;*
 - *аналоги ГРГ вводятся ежемесячно.*
- *хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;*
- *лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.*

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. У молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГРГ, подавляющим функцию яичников обратимо.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

3.1.7. Остеомодифицирующие препараты в адъювантной терапии.

- *Рекомендовано рассмотреть назначение остеомодифицирующих препаратов больным гормонозависимым РМЖ в постменопаузе (в т.ч. получающим овариальную супрессию). С целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни могут быть назначены:*

- остеомодифицирующие препараты [бисфосфонаты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.) или деносумаб** 60 п/к 1 раз в 6 мес.] в течение 2 лет;
- витамин D 800 МЕ/сут. внутрь ежедневно + кальций 1500 мг/сут. внутрь ежедневно;
- контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год [51].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

3.1.8. Неoadъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы.

- Рекомендована неoadъювантная лекарственная терапия при соблюдении следующих условий:
 - тройной негативный фенотип или положительный HER2 статус.
 - доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;
 - согласие больной на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должна быть обсуждена необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
 - четкие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе показано оперативное лечение с изучением удаленной опухоли.

Рекомендуемая последовательность различных методов неoadъювантной терапии представлена на рисунке 2. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неoadъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:*

- 1) *выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;*

- 2) выявить больных с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа);
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

- Рекомендуется перед началом неоадьювантной лекарственной терапии провести полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2. «Диагностика»), в том числе биопсию опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется перед началом неоадьювантной лекарственной терапии выполнить разметку опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении. [119]

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

Комментарии: в качестве разметки возможно использование рентгеноконтрастных и/или радиоактивных меток или татуаж.

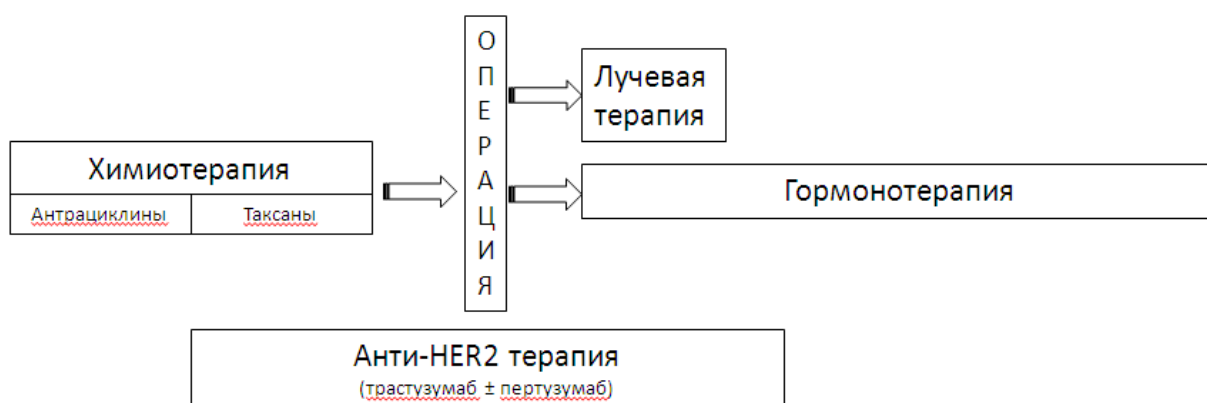


Рис. 3. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадьювантной терапии.

- Рекомендуется в качестве неоадьювантной лекарственной терапии использовать стандартные режимы ХТ и таргетной терапии (табл. 8). [22]

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

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
АС ¹ ×4→D×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС ¹ ×4→P×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
АС ¹ ×4→P×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС ¹ ×4→(D карбо)×4 ² +	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин# АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС ¹ ×4→(P карбо)×12 ² +	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 60 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин# АUC-2 в/в еженедельно, 12 введений
АС ¹ ×4→(P карбо)×4 ² +	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин# АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
HER2-положительный	
АС ^{1,3} ×4→(D трастузумаб**)×4 ^{4,5} +	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел** 75 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-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС ^{1,3} ×4→(P трастузумаб**)×12 ^{4,5} +	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
АС ^{1,3} ×4→(P трастузумаб**)×4 ^{4,5} +	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел** 175 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. 4 цикла
DCH×6 ⁶	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин# АUC-6 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., 6 циклов
АС ^{1,3} ×4→(D трастузумаб**)×5 + пертузумаб**)×4 ⁴ × 4 ⁷ +	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH ⁵ пертузумаб**)×6 ⁷ +	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин# АUC-6 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. + пертузумаб**

	420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
--	--

¹ возможна замена доксорубицина** на эпирубицин** в равноэффективной дозе (соотношение равноэффективных доз доксорубицина** и эпирубицина** составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубицина** и доксорубицина** при использовании препаратов в равноэффективных дозах одинакова;

² режим может быть использован при тройном негативном фенотипе;

³ не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности;

⁴ введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом;

⁵ возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для подкожного введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется;

⁶ в т.ч. режим может быть использован при противопоказаниях для назначения антрациклинов;

⁷ режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или $\geq N1$.

- Неоадьювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.[22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

Комментарии: Основные принципы неоадьювантной лекарственной терапии:

- следует использовать препараты и режимы с наибольшей ожидаемой эффективностью;
- все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адьювантная ХТ не назначается; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином** (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);

- *оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 недель. Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения;*
- *при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем ХТ менее чем до 6-8 курсов.*
- *При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неoadъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб**, пертузумаб**, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.*
- *Рекомендуется использовать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ в случае неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного РМЖ, представленный на рис. 3 [52-59].*

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

3.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы

РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечная форма, является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Основной целью лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 4.

3.2.1 Лекарственное лечение

Неoadъювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 8). Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована неoadъювантная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для неoadъювантной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.

- *Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:*

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином** (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);
- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями (табл. 6, 7);
- адъювантная анти-HER2 терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях. **Минимальным объемом адъювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба** в течение 6 мес.**, оптимальным – в течение 12 мес., включая дооперационный этап. Больным, не получившим неоадъювантно пертузумаб**, при N₀ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объема лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом** и пертузумабом** в течение 12 мес. [21, 22].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

3.2.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнять мастэктомию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. При подрастании опухоли к большой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом. [18]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарий при невозможности выполнения органосохраняющей операции

- Рекомендуется выполнение органосохраняющей операции с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией для стадии IIIA и IIIC при получении хорошего эффекта после предоперационной лекарственной терапии. [18, 19]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Желательно рассмотреть возможность выполнения подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией. Метод и сроки реконструкции определяются на консилиуме совместно хирургом и радиотерапевтом с учетом*

предстоящей терапии; при наличии показаний к ЛТ рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивно-пластическую операцию после завершения курса ЛТ.

3.2.3 Лучевая терапия

- Рекомендуется после РМЭ или органосохраняющих операций проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока – над-/подключичную и подмышечную области, цепочку ипсилатеральных парастеральных лимфатических узлов – РОД 2 Гр, СОД 48-50 Гр. При необходимости возможно проведение «буста» на послеоперационный рубец или ложе удалённой опухоли до СОД 60 Гр за весь курс лечения. При наличии остаточных метастазов в над- или подключичных лимфоузлах рекомендовано их локальное облучение до СОД 60-64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований); при указании на врастание опухоли в кожу молочной железы ЛТ рекомендовано проводить с использованием тканеэквивалентных болусов для создания адекватного дозового распределения. [20]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется ЛТ после РМЭ или органосохраняющих операций у больных местно-распространёнными формами РМЖ проводить вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантной лекарственной терапии. [20]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

Комментарии: *Начало ЛТ – через 4-12 недель после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адъювантной ХТ – через 3-4 недели после завершения лекарственной терапии.*

- Рекомендуется при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственного лечения или отказе больной от операции провести курс дистанционной ЛТ в период от 2 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума радиотерапевта и химиотерапевта). [20]

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Рекомендуется проводить ЛТ на молочную железу РОД 2,5 Гр, СОД 45-50 Гр (50-56 иГр) и на все зоны лимфооттока РОД 2,5 Гр, СОД 40-45 Гр (45-50 иГр) с последующей оценкой эффекта и повторным обсуждением тактики лечения хирургом и радиологом. 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 55-60 Гр (60–65 иГр), локально на опухоль – до 60-65 Гр (65-70 иГр) в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ; локально на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы до 55-60 Гр (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 15 Гр) с температурой в опухоли 42-43⁰С, число сеансов перегревания 6-8.

3.3 Рецидивный и метастатический рак молочной железы

Общие принципы лечения рецидивного и метастатического рака молочной железы

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в т.ч. с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. раздел 3.1.6, посвященный адьювантной и неоадьювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует.

- Рекомендуется морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 выполнять во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ [21-23].

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

- Рекомендовано выбор варианта лекарственной терапии осуществлять с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67) и клинико-анамнестических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые могут дополняться таргетной терапией по показаниям. При необходимости в дополнение к системной терапии могут проводиться локальные виды лечения (лучевой и хирургический). При метастазах в

костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение остеомодифицирующих препаратов (см. соответствующий раздел) [21-23].

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

3.3.1. Гормонотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы.

- Рекомендуется проводить гормонотерапию гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий гормонотерапии, а также гормонорезистентные случаи [61, 68].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Признаками висцерального криза являются:*

- *множественное метастатическое поражение внутренних органов;*
 - *клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.*
- Рекомендуется больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать гормонотерапию (ингибиторами ароматазы) в сочетании с анти-HER2 препаратом (см. раздел 3.1.6.) [22].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется гормонотерапию одной линии проводить до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий гормонотерапии.[68]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *При выборе варианта гормонотерапии следует учитывать функцию яичников, предшествующую гормонотерапию и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм гормонотерапии больных в менопаузе представлен на рис. 5. Больным с сохранной функцией яичников могут быть назначены селективные модуляторы рецепторов эстрогенов или подавление функции яичников любым доступным способом в сочетании с гормонотерапией, рекомендованной больным в менопаузе (рис. 5; табл. 9). Одновременное использование химио- и гормонотерапии не рекомендуется.*

- Рекомендуется при неэффективности трех последовательных линий гормонотерапии (это свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения) назначать ХТ. [68]

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

Таблица 9. Рекомендуемые режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы [21-23, 61-69].

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ²	Тамоксифен** 20 мг/сут. внутрь ежедневно Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно
Антагонисты рецепторов эстрогенов ³	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
Фулвестрант** + палбоциклиб ^{3,4}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол** 1 мг/сут. внутрь ежедневно Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
Летрозол + палбоциклиб ^{3,5}	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед.
Летрозол + рибоциклиб ^{3,5}	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно + рибоциклиб 600 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Эксеместан + эверолимус ^{**3,6}	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус** 10 мг/сут. внутрь ежедневно
Прогестагены ³	Медроксипрогестерон** 500 мг/сут. внутрь ежедневно Мегестрол 160 мг/сут. внутрь ежедневно

¹ только для больных в пременопаузе;

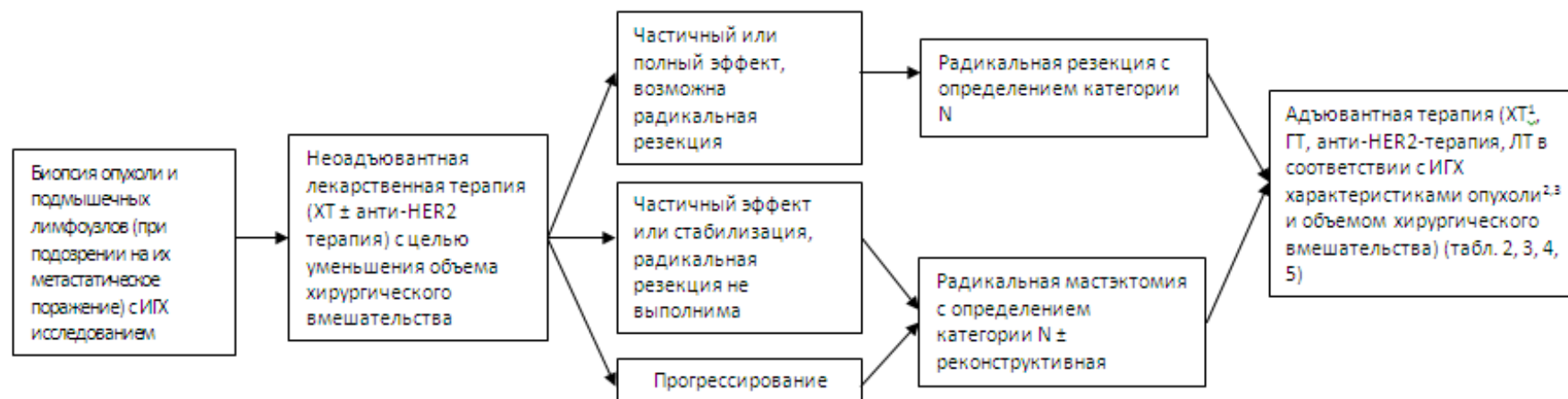
² для больных в пременопаузе и менопаузе;

³ только для больных в менопаузе;

⁴ для больных HER2-отрицательным РМЖ; нет данных об эффективности данного режима у больных, получавших ранее комбинацию «летрозол + палбоциклиб», а также «эксеместан + эверолимус**»;

⁵ для больных HER2-отрицательным РМЖ в качестве первой линии ГТ;

⁶ для больных HER2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом** или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом** нет данных об эффективности другой линии гормонотерапии с включением эверолимуса**.

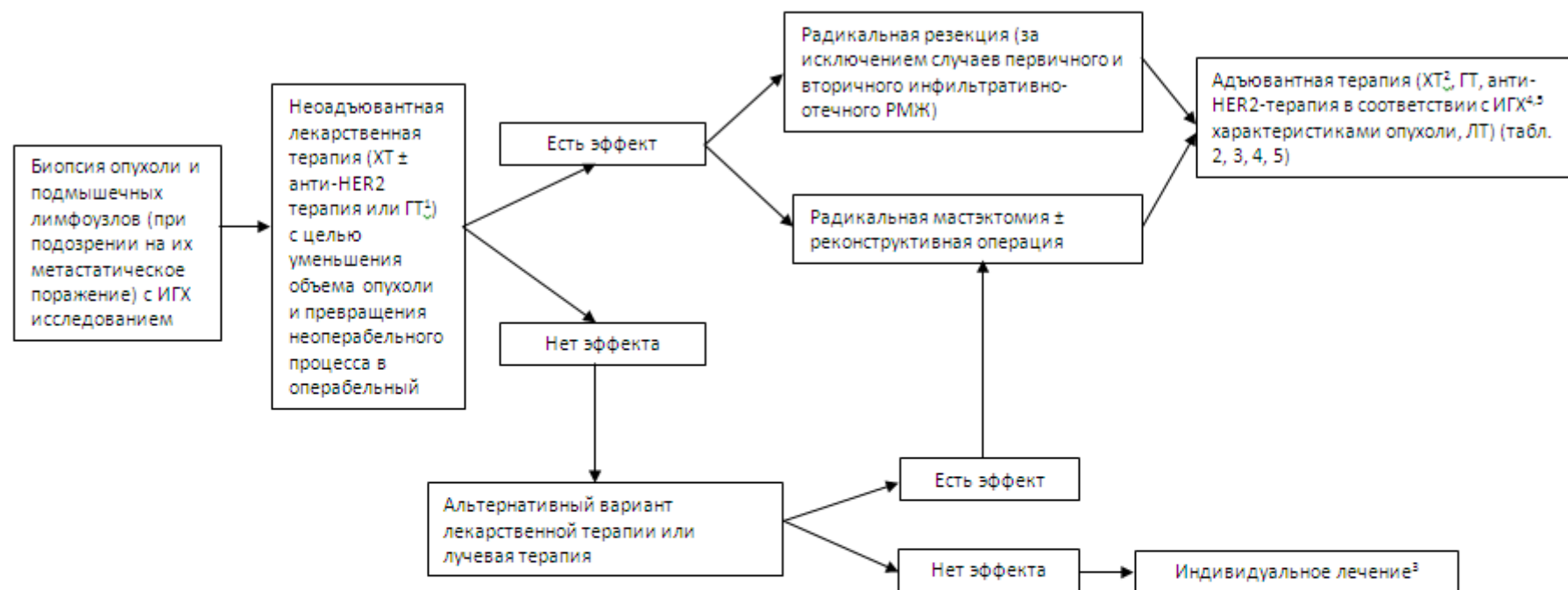


¹ адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);

² патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;

³ желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

Рис. 4. Тактика лечения первично операбельного РМЖ (Т2N0M0, Т2N1M0, Т3N0M0, Т3N1M0) в случае неoadъювантной лекарственной терапии.



¹ неоадьювантная ГТ может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ;

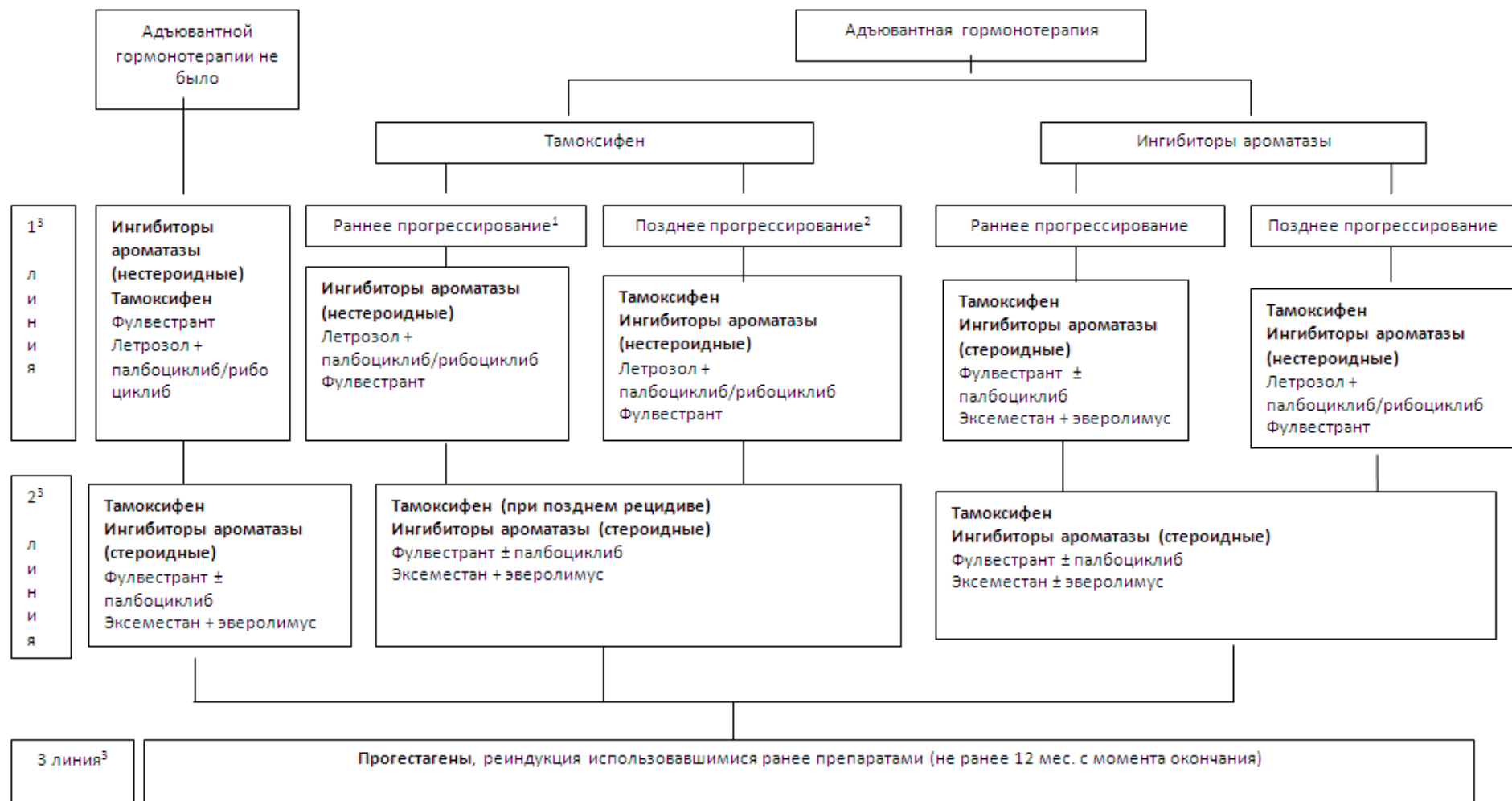
² адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);

³ оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни;

⁴ патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;

⁵ желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.

Рис. 5. Тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).



¹ ≤12 мес. после завершения адъювантной ГТ;

² ≥12 мес. после завершения адъювантной ГТ;

³ вариант ГТ зависит от предшествующего лечения и его эффективности

Рис. 7. Алгоритм выбора варианта гормонотерапии люминального HER2-отрицательного рака молочной железы у больных в постменопаузе в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности.

3.3.2. Химиотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы

- Рекомендуется ХТ проводить следующим категориям больных:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза. [21, 22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т.ч. адъювантной/неадъювантной ХТ, если таковая проводилась.*

- Рекомендуется использовать антрациклины в первой линии, если они не назначались ранее. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется в качестве комбинированной терапии использовать антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин**, капецитабин** не рекомендуется. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- В табл. 10 представлены режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ [21-23, 70-100].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии:

Таблица 10. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом раке молочной железы

Антрациклиновые ¹
• АС: доксорубин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
• ЕС: эпирубин** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день

каждые 3 нед.;

- **ФАС:** фторурацил** 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин** 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **ФЕС:** фторурацил** 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубицин** 50–100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **САФ:** циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни + доксорубин** 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, фторурацил** 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.;
- пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов);
- доксорубин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 20 мг/м² в/в еженедельно;
- эпирубицин** 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

Таксановые

- паклитаксел**² 80 мг/м² в/в еженедельно;
- доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- паклитаксел** 80 мг/м² в/в + карбоплатин# AUC2 в/в еженедельно;
- альбумин-связанный паклитаксел** 100–150 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни или 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;

Другие

- **СМФ:** циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат** 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил** 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.;
- Капецитабин** 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.;
- Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;
- Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю;
- Гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.;
- Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин# 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин# AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед.;
- циклофосфамид** 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим);
- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину**);
- эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.;
- этопозид# 100 мг/сут. внутрь в 1-й – 10-й дни каждые 3 нед.

¹ суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая адъювантную, не

должна превышать 450-500 мг/м² для доксорубицина** и 900 мг/м² для эпирубицина**.

² рекомендуется еженедельное введение паклитаксела**.

- Рекомендуется ХТ с использованием одной и той же комбинации продолжать до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. [22]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Комментарии: *Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.*

3.3.3. Таргетная (анти-HER2) терапия.

- Рекомендуется больным HER2-положительным РМЖ назначать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом** возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента [22]. Рекомендуемые режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 11.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

Таблица 11. Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы

Режимы химиотерапии
<p>Трастузумаб¹ 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 одним из следующих режимов:</p> <ul style="list-style-type: none">• паклитаксел 60 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.;• паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно;

<ul style="list-style-type: none"> • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; • винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю; • капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. • циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; • гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. <p><i>Возможно продолжение терапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновения непереносимой токсичности последнего</i></p>
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. + таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно) ³ .
Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. ²
Лапатиниб ² 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. Лапатиниб ² 1000 мг/сут. внутрь ежедневно + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед.
Режимы гормонотерапии
Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут.) + трастузумаб¹ 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) + лапатиниб ² 1500 мг/сут. внутрь ежедневно
Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + трастузумаб¹ 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно + трастузумаб¹ 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) + трастузумаб ¹ 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й

день каждые 3 нед. + лапатиниб ² 1500 мг/сут. внутрь ежедневно

¹ возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для подкожного введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется;

² для больных, получавших трастузумаб**;

³ Возможно прекращение введения таксанов после 8 курсов (24 недель)

3.3.4. Хирургическое лечение и лучевая терапия

Стандартных подходов к использованию этих методов лечения при рецидивном и метастатическом раке нет. При необходимости, они могут быть назначены после консилиума с участием химиотерапевта, хирурга, радиотерапевта.

3.3.5. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта.

Наблюдение в процессе лечения имеет целью оценить пользу проводимой терапии (эффект) и ее возможные осложнения (токсичность) и внести необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.). Наблюдение включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования.

- Рекомендуется оценку эффекта проводить после каждых 2–3 мес. гормонотерапии и каждых 2–3 курсов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации. [118]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Iв).

Комментарий: *Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:*

- *объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;*
- *стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;*
- *прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения. При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии. Признаками прогрессирования являются:*

- *появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);*
- *существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;*
- *ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *немотивированная потеря веса (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения);*
- *гиперкальциемия;*
- *появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке данных радиоизотопных методов обследования (сканирование костей, ПЭТ) следует иметь в виду, что репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с остеомодифицирующими агентами) и сопровождающаяся повышенным метаболизмом, может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на сканограммах новых очагов и увеличения накопления радиофармпрепарата в имевшихся очагах, особенно при первом оценочном исследовании [21-23].*

4. Реабилитация

- Рекомендуется с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне начинать раннее выполнение комплекса ЛФК [101].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется применение низкоинтенсивного лазерного облучения на область операции, подмышечную область (при наличии возможности), что уменьшает болевой синдром в области операции и увеличивает объем движений верхней конечности [102].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Рекомендуется для профилактики лимфостаза проведение следующих мероприятий [103, 104]:

- Дренажный массаж в послеоперационном периоде;
- Мягкий массаж в области послеоперационной раны для профилактики образования грубых рубцовых изменений;
- Раннее начало выполнения комплекса ЛФК;
- Контроль веса, профилактика ожирения;
- Профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами;
- Исключение подъема тяжести (более 2 кг);

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Рекомендуется при возникновении лимфостаза проводить полную противозастойную терапию, включающую в себя мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей. [105]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется при возникновении лимфостаза обратить внимание пациента на необходимость снижения веса [106].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Рекомендуется при возникновении лимфостаза при наличии возможности использовать:
 - перемежающуюся пневмокомпрессию верхней конечности в сочетании с полной противозастойной терапией [107]

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

- Низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с полной противозастойной терапией [108, 109];
Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)
- Электротерапия в сочетании с полной противозастойной терапией [110];
Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).
- Низкочастотная магнитотерапия в сочетании с полной противозастойной терапией [111];
Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)
- Глубокая осцилляция (в сочетании с полной противозастойной терапией массаж переменным электрическим полем) в сочетании с полной противозастойной терапией [112];
Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa).
- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после хирургических вмешательств и/или ХТ.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Основной целью наблюдения является максимально ранее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы, так как это обеспечивает возможность радикального лечения.

- 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. [116-118]
Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).
- Рекомендуется ежегодно выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца. [116-118]
Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib).

- При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и инструментальное обследование (R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) **не рекомендуется**. [116-118]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Iв).

- Рекомендуется ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с не удаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**. [116-118]

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

Комментарии: Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики. Рутинное выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) в отсутствие жалоб не рекомендуется.

- Рекомендуется обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациенток рекомендовано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200-1500 мг/сут.) и витамина D (400-800 МЕ/сут.), а также остеомодифицирующих препаратов (бисфосфонаты, деносумаб**) по показаниям. [116-118]

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

- Рекомендуется информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни [21-23, 60].

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

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

№	Критерии качества		
1.	Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Ia	A
2.	Выполнено УЗИ аксиллярных и надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Ia	A
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или РКТ 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 РЭ и РП, HER2 и Ki-67 (при установлении диагноза)	Ia	A
6.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или РКТ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Ia	A
7.	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или РКТ 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 степени лекарственного патоморфоза в случае проведения неoadъювантной лекарственной терапии	Ia	A
13.	Выполнено морфологическое и/или ИГХ исследование препарата удаленных тканей с определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67 (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A

№	Критерии качества		
14.	Выполнена ХТ и/или гормонотерапия и/или таргетная терапия и/или ЛТ при наличии морфологической верификации диагноза и показаний к 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 противопоказаний)	Ia	A
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 РЭ и РПв 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 не позднее 14 дней от момента выявления метастатического процесса	Ia	A
22.	Проведена оценка каждые 2-3 курсов ХТ или каждые 2-3 мес. гормонотерапии у больных метастатическим РМЖ	Ia	A
23.	Назначены средства симптоматической и поддерживающей терапии при наличии показаний	Ia	A
24.	Проведены, по крайней мере, 3 линии ХТ и (или) гормонотерапии в сочетании с анти-HER2 терапией (по показаниям) по поводу метастатической болезни (при общем состоянии больного, позволяющем проводить противоопухолевую терапию)	Ia	A

Список литературы

1. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / [И. В. Высоцкая и др.];- Москва : Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. - 126,
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, □2017. □ илл. □ 250 с.
3. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani, Sunil R; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012. 240 p.
4. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
5. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer. Hamm C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Nov 1 [Endorsed 2011 Oct 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-14 Version 2 EDUCATION AND INFORMATION 2015. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>
6. ICRU Report 50 Journal of the ICRU Issued:1 November 1999; ICRU Report 83 Journal of the ICRU Vol 10, №1, 2010
7. Hussain M Cunnick GH Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. Eur J Surg Oncol. 2011 Apr;37(4):279-89.
8. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8.
9. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast. 2009 Jun;18(3):143-9
10. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):412-9.
11. Glehner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early

- invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):812-25.
12. Fisher B., Anderson S., Bryant J. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Engl J Med* 2002;347:1233-124).
 13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S., McGale P. Et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials *Lancet* 2011; 378:1707-1716
 14. Haviland JS., Owen JL, Dewar JA et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast-cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094
 15. Bartelink H., Maingon P. и Portmans P. 20-year results of the randomized «boost» versus «no boost» EORTC 22881-10882 trial *The Lancet Oncol.* – 2015. – 16(1). – P. 47-46
 16. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):235-40.
 17. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2013, 8:267
 18. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004 Jan;6(1):53-61. Review.
 19. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jan;42(1):28-38
 20. Budach W, Matuschek C, Bölke E, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of German Society of Radiation Oncology (DEGRO). 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.* 2015 Aug;191(8):623-33.
 21. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. - 2016. - №4. Спецвыпуск 2. – С. 97-122.

22. Gradishar WJ et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016.
23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. 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* 26: 1533–1546, 2015.
24. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
25. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
26. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
28. Hart CD, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 12.02.
29. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
30. Davies C, Pan H, Godwin J 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 randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
31. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T 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* 2013; 24: 2278–2284.
32. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–5540.
33. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32(5s): abstr 1005.
34. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer CRUK/07/012). *Cancer Res Suppl* 2014; 75: S3-01.

35. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *JCO* 2009; 27: 1177-1183.
36. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *JCO* 1990; 8:1483-1496.
37. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352-22.
38. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9: 489-93.
39. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 258: 1663-1671.
40. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al, Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *JCO* 2006; 24: 5664-5671.
41. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A et al. Randomized phase III trial of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-814.
42. Romondi EH, Perez EZ, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
43. Jones SE, Colleoni R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
44. Tolaney S, Barry W, Dang C et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 372: 134-141
45. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women locally advanced, inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter open-label phase II trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
46. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone

- receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3948–3958.
47. Ribic K, Luo W, Francis P et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res Suppl* 2014; S3-09.
 48. Bernhard J, Luo W, Ribic K et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015; 32(Suppl 15): #557.
 49. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 11.03.
 50. Viale G, Regan MM, Dell’Orto P et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1–98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2201–2207.
 51. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trial. *Lancet* 2015. 386: 1353-1361.
 52. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JCO* 1997; 15: 2483-2493.
 53. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L. Preoperative chemotherapy in operable breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 1485.
 54. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997; 76: 1099–105.
 55. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275–81.
 56. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–72.
 57. Allevi G, Strina C, Andreis D et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1587–1592.
 58. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167–170.

59. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 8.02.
60. Goodwin PJ. Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 6.03.
61. Kuss JT, Muss HB, Hoen H et al: Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 42:265-274.
62. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:903-911.
63. Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004, 22:1605-1613.
64. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L 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* 2010, 28:4594-4600.
65. Thürlimann B, Hess D, Köberle D et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 85:247-254.
66. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y 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* 2001, 19:2596-2606.
67. Muss HB, Case LD, Atkins JN et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: A Piedmont Oncology Association Study. *J Clin Oncol* 1994, 12:1630-1638.
68. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Published Ahead of Print on May 23, 2016 as 10.1200/JCO.2016.67.1487.
69. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptorpositive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366:520-529, 2012.

70. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. 303 Study Group: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:2341-2454.
71. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996, 14:1146-1166.
72. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. CAELYX Breast Cancer Study Group: 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* 2004, 15:440-449.
73. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:5542-5551.
74. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008, 26:1642-1649/
75. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19:4216-4223.
76. Burris HA: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999, 26(3 suppl 9):1-6.
77. Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18:1212-1219.
78. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:7794-7803.
79. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:3611-3619.
80. Zelek L, Barthier S, Riofrio M et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001, 92:2267-2272.

81. Roché H, Yelle L, Cognetti F et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007, 25:3415-3420.
82. Rivera E, Gomez H: Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone. *Breast Cancer Res* 2010, 12(suppl 2):1-12.
83. Denduluri N, Low JA, Lee JJ et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007, 25:3421-3427/
84. Perez EA, Lerzo G, Pivot X 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* 2007, 25:3407-3414.
85. Thomas E, Taberner J, Fornier M et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:3399-3406.
86. Cortes J, Vahdat L, Blum JL et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010, 28:3922-3928.
87. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009, 27:2954-2961/
88. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011, 377:914-923.
89. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer* 2001, 92:1759-1768.
90. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002, 20:2812-2823.
91. Bajetta E, Procopio G, Celio L et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005, 23:2155-2161.
92. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology* 2002, 62:2-8.

93. Rha SY, Moon YH, Jeung HC et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 90:215-221.
94. Albain K S, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008, 26:3950-3957.
95. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009, 36:69-74.
96. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010, 28:3256-3263.
97. Sirohi B, Arnedos M, Popat S et al. Platinum-based chemotherapy in triple negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19:1847-1852.
98. Wang Z, Hu X, Chen L et al. Efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP) as first-line combination therapy in patients with triple-negative metastatic breast cancer: preliminary results report of a phase II trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010, 28(suppl):e1100.
99. Chew HK, Doroshow JH, Frankel P et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:2163-2169.
100. Staudacher L, Cottu PH, Diéras V et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011, 22:848-856.
101. Chung CW, Lee S, Hwang SW, Park EH. Systematic Review of Exercise Effects on Health Outcomes in Women with Breast Cancer. *Asian Nursing Research* Volume 7, Issue 3, September 2013, Pages 149–159
102. Ebid AA, El-Sodany AM. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study. *Lasers in Medical Science*. August 2015, Volume 30, Issue 6, pp 1747–1755
103. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013 Mar;46(1):1-11

104. Lacomba MT, María Sánchez JY, Goñi ÁZ, Merino DPr, Moral OM, Téllez EC, Mogollón EM. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*. 2010; 340
105. Finnane, A., Janda, M., Hayes, S.C. (2015). Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94, 483–498)
106. Shaw C, Mortimer P, Judd PA: Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 109 (10): 1949-56, 2007
107. Szuba A, Achalu R, Rockson SG: Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 95 (11): 2260-7, 2002.
108. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1114-22.;
109. Ahmed Omar MT, El Morsy AM, Abd-El-Gayed Ebid A. Treatment of Post-Mastectomy Lymphedema with Laser Therapy: Double Blind Placebo Control Randomized Study. *J Surg Res*. 2010 Apr 18.)
110. Piller N, Douglass J, Heidenreich B, Moseley A. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation. *Journal of Lymphoedema*, 2010, Vol 5, No 1 p. 15-25
111. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. *Физиотерапия Бальнеология Реабилитация*, 2011.-N 2.-С.11-17.
112. Reißhauer A., Schoppe B., Jahr S. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (DEEP OSCILLATION®) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 40:645-650 (2008).
113. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013 Mar;46(1):1-11
114. Howard-Anderson J1, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 7;104(5):386-405.

115. García-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):215-8.
116. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V, Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1586.
117. Moschetti II, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 27;(5):
118. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG 3rd, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):1080-2.
119. Espinosa-Bravo M; Sao Aviles A; Esgueva A; Cordoba O; Rodriguez J; Cortadellas T; Mendoza C; Salvador R; Xercavins J; Rubio IT. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *European Journal of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 37(12). – P. 1038-43.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. **Жукова Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», г. Москва.
2. **Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательского онкологический институт имени П.А. Герцена, г. Москва;
3. **Королева Ирина Альбертовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета "Реавиз", врач-онколог, г. Самара;
4. **Назаренко Алексей Витальевич**, кандидат медицинских наук, заведующий радиологического отделения НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;
5. **Пароконная Анастасия Анатольевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВПО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва;
6. **Петровский Александр Валерьевич**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;
7. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ГБОУВПО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург;
8. **Стенина Марина Борисовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;
9. **Степанова Александра Михайловна**, кандидат медицинских наук, заведующая группой реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;
10. **Трофимова Оксана Петровна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиологического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМА НПО Минздрава России, г. Москва;

11. **Тюляндин Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;

12. **Фролова Мона Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиотерапевты;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-генетики;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АHRQ, 1994)

Уровень убедительности	Уровни достоверности	Описание
------------------------	----------------------	----------

рекомендации	доказательств	
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих РМЖ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

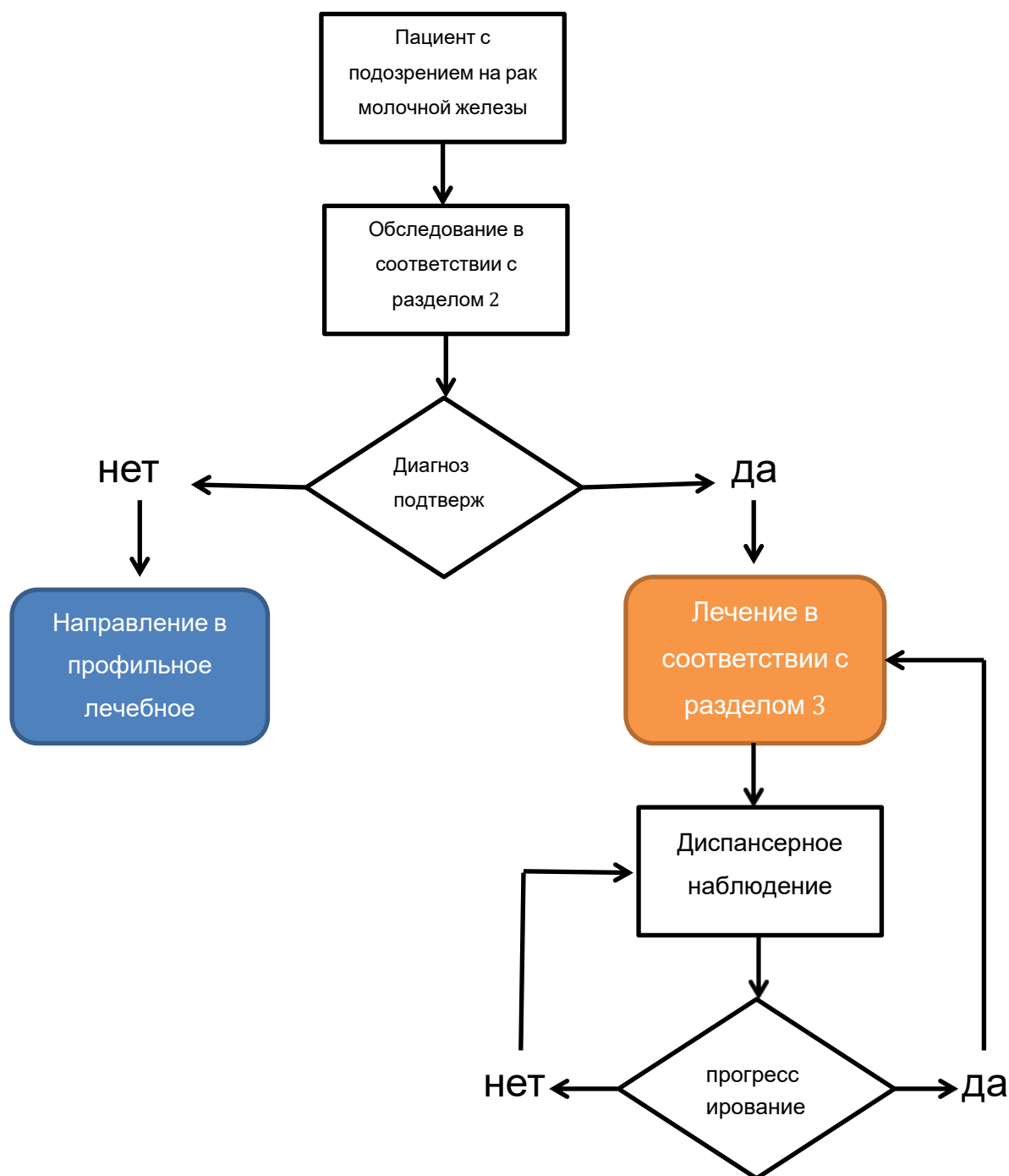
Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «онкология»»;
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;
3. Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы III, С стадии (хирургическое лечение). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 612н.
4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 г. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р.

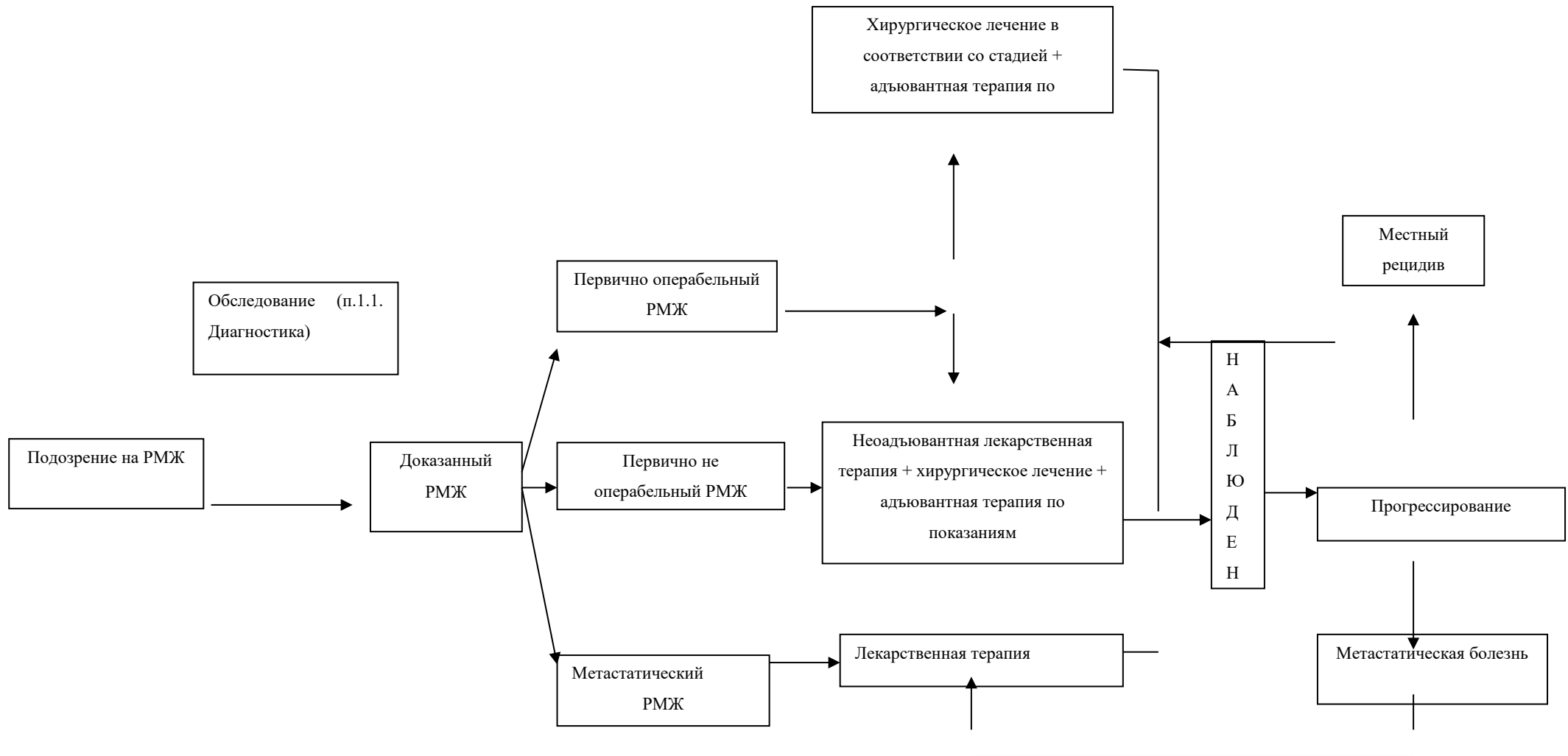
Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больных с саркомами мягких тканей



Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента (сложный)

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного раком молочной железы



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии:

- Связаться с химиотерапевтом
- При повышении температуры тела 38°C и выше:
 - Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта
- При стоматите:
 - Диета – механическое, термическое щажение;
 - Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
 - Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта
- При диарее:
 - Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
 - Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта
- При тошноте:
 - Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

Приложение Г. Стадии лимфостаза

В настоящее время наиболее широко в клинической практике используется классификация International Society of Lymphology (ISL). Выделяют 4 степени тяжести, 3 стадии течения лимфостаза [113].

Степени лимфостаза:

1 степень: разница в окружности или объеме между здоровой и пораженной конечностью 5-10%. Отмечается изменение обычного контура и архитектоники конечности (в сравнении со здоровой конечностью). Отек характеризуется формированием ямки при нажатии. Отек уменьшается при подъеме конечности или при ношении компрессионного трикотажа. Рука незначительно уплотненная и упругая.

2 степень: разница между здоровой и пораженной конечностью составляет 10-30%. Значительное заметное изменение формы, исчезновение кожной складки. Отек более плотный и упругий, кожа натянутая.

3 степень: разница между здоровой и пораженной конечностью более 30%; рука деформирована, функция ее нарушена. Может иметь место лимфорея через дефекты кожных покровов. Отек плотный, упругий. Кожа натянутая, блестит.

4 степень: рука «афункциональна». Возможно формирование лимфосаркомы.

Стадии лимфостаза:

Стадия 0 (субклиническая, латентная стадия): характеризуется отсутствием видимого отека, отсутствием ямки в коже при нажатии, ощущением тяжести или местного отека (могут присутствовать в течение нескольких месяцев или лет до появления видимого отека).

Стадия 1 (ранняя или лимфостаз легкой степени течения): видимый отек. Может формироваться ямка, но ее может и не быть.

Стадия 2 (лимфостаз средней степени тяжести): видимый отек с формированием ямки. Кожа уплотнена, истончена.

Стадия 3 (лимфостаз тяжелого течения): видимый отек тканей, значительное увеличение и изменение формы конечности. Кожа и подлежащие ткани уплотнены, утолщены, ямка не образуется. Возможна лимфорея через дефекты кожных покровов.

Степень тяжести течения лимфостаза (по рекомендациям ISL оценивается по разнице окружностей пораженной и здоровой конечности):

Лимфостаз легкого течения - разница окружности со здоровой конечностью до 3 см.

Лимфостаз средней степени тяжести течения - разница от 3,1 см до 5 см.

Лимфостаз тяжелого течения - разница более 5 см.

Приложение Д. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА [21-23, 114]

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Пациентки детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время после нее. На этапе обследования следует информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. При желании пациентки в будущем иметь детей желательна консультация врача-репродуктолога для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий. Рекомендуемыми методами сохранения фертильности являются:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопасность стимуляции суперовуляции у гормонопозитивных пациенток не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аналогов ГРГ противоречивы. Методы вспомогательных репродуктивных технологий могут применяться только при наличии заключения онколога.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ

При выявлении РМЖ у беременной женщины пациентка должна быть направлена в специализированное лечебное учреждение.

