Клинические рекомендации – Рак молочной железы – 2021-2022-2023 (20.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D05, C50
Год утверждения (частота пересмотра): 2021
Возрастная категория: Взрослые
Пересмотр не позднее: 2023
ID: 379
По состоянию на 20.01.2023 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество онкомаммологов"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВГН – верхняя граница нормы
КСФ – колониестимулирующие факторы
ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ГТ – гормонотерапия
ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
ЛФК – лечебная физическая культура
МЕ – международные единицы
МРТ – магниторезонансная томография
п/к – подкожно
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РМЖ – рак молочной железы
РМЭ – радикальная мастэктомия
РОД – разовая очаговая доза
РП – рецепторы прогестерона
РЭ – рецепторы эстрогенов
СЛУ – сторожевой лимфатический узел (узлы)
СОД – суммарная очаговая доза
УЗДГ – ультразвуковая допплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

ХТ – химиотерапия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)
CDK – циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases)
HER2 – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках
NGS – метод высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing)
PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphatidylinositol 3-kinase)
PIK3CA – ген, кодирующий PI3K

Термины и определения

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния онкологического пациента 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 (сторожевых лимфатических узлов) – метод получения гистологического материала из лимфатического узла (узлов), который считается первым/первыми на пути лимфогенного распространения опухоли. Желательно удаление не менее 2-х лимфатических узлов. 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.

Адъювантная химиотерапия – химиотерапия, применяемая после локального воздействия на опухоль с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов.

Неоадъювантная 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 (эндокринотерапия) – лечение новообразований препаратами, воздействующими на эндокринную систему, а также их синтетическими аналогами, действующими на гормональные рецепторы.

Иммуногистохимическое исследование – метод микроскопического исследования

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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 хорошего качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

Схема лечения – режимы или протоколы лекарственного лечения, как правило, сочетающие несколько противоопухолевых.

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 выполнить хирургическое лечение.

Органосохраняющая операция – операция, которая предполагает удаление опухолевого узла с небольшим количеством окружающей здоровой ткани, с возможным проведением в дальнейшем одного из видов дополнительного (адъювантного) 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 хирургического 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 хирургического 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.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Метастазы регионарные (nodulus) – 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 по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

Не существует единого этиологического фактора развития рака молочной железы. У 3-10% пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах рака молочной железы (breast cancer gene) (BRCA)1, 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 абортов, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность [1].

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

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году зарегистрировано 70682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) составил 1,97% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 году составил 5,87% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так, в 2018 году этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 гг. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2018 г. составил 1,6%. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2%.

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].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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

Карцинома in situ молочной железы (D05):
D05.0 – Дольковая карцинома in situ.
D05.1 – Внутрипротоковая карцинома in situ.
D05.7 – Другая карцинома in situ молочной железы.
D05.9 – Карцинома in situ молочной железы неуточненная.

Злокачественное новообразование молочной железы (C50):
C50.0 – соска и ареолы.
C50.1 – центральной части молочной железы.
C50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы.
C50.3 – нижневнутреннего квадранта молочной железы.
C50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы.
C50.5 – нижненаружного квадранта молочной железы.
C50.6 – подмышечной задней части молочной железы.
C50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
C50.9 – молочной железы неуточненной части.

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

1.5.1. Международная гистологическая классификация

В настоящее время используется международная гистологическая классификация РМЖ Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2019 года [3] согласно которой выделяют:

Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома
8480/3	Муцинозная карцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома неспецифицированная
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома
8401/3	Апокриновая карцинома

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

8575/3	Метапластическая карцинома неспецифицированная	
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы		
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома	
8200/3	Аденокистозная карцинома	
8502/3	Секреторная карцинома	
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома	
8525/3	Плеоморфная карцинома	
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью	
Нейроэндокринные опухоли		
8240/3	Нейроэндокринная опухоль неспецифицированная	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1	
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2	
8246/3	Нейроэндокринная карцинома неспецифицированная	
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная	
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная	
Эпителиально-миоэпителиальные опухоли		
8940/0	Плеоморфная аденома	
8983/3	Аденомиоэпителиома неспецифицированная	
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой	
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома	
Доброкачественная эпителиальная пролиферация		
	-	Протоковая гиперплазия
	-	Атипичная протоковая гиперплазия
	Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы	
	-	склерозирующий аденоз;
	-	апокринная аденома
8401/0	-	микрогландулярный аденоз
	-	радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг
Папиллярные опухоли		
8503/0	Внутрипротоковая папиллома	
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная	
8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома	
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией	
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ	

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией	
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией	
Неинвазивные дольковые опухоли		
8520/2	Дольковая карцинома in situ неспецифицированная	
	-	Классическая дольковая карцинома in situ
	-	Цветущая дольковая карцинома in situ
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант	
Протоковая карцинома in situ		
8500/2	Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная	
	-	Низкой ядерной градации
	-	Промежуточной градации
	-	Высокой ядерной градации
Мезенхимальные опухоли молочной железы		
	Сосудистые опухоли:	
9120/0	-	гемангиома неспецифицированная
9126/0 9120/3 9120/3	-	ангиоматоз
	-	атипические сосудистые очаги
	-	постлучевая ангиосаркома
	-	ангиосаркома
	Фибробластические и миофибробластические опухоли	
8828/0 8825/0 8821/0 8825/1	-	нодулярный фасциит
	-	миофибробластома
	-	фиброматоз десмоидного типа
	-	воспалительная миофибробластическая опухоль
	Опухоли оболочек периферических нервов	
9560/0 9540/0 9580/0 9580/0	-	шваннома
	-	нейрофиброма
	-	зернисто-клеточная опухоль неспецифицированная
	-	зернисто-клеточная опухоль, злокачественная
	Гладкомышечные опухоли	
8890/0 8890/3	-	лейомиома
	-	лейомиосаркома неспецифицированная
	Опухоли жировой ткани	
8850/0	-	липома

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

8861/0 8850/3	-	ангиолипома
	-	липосаркома
	Другие мезенхимальные опухоли и опухолевые состояния	
	-	псевдоангоиматозная стромальная гиперплазия
Фиброэптелиальные опухоли молочной железы		
9010/0	Фиброаденома неспецифицированная	
9020/1	Филлоидная (листовидная) опухоль неспецифицированная	
	-	перидуктальная стромальная опухоль
9020/0	Доброкачественная филлоидная опухоль	
9020/1	Промежуточная филлоидная опухоль	
9020/3	Злокачественная филлоидная опухоль	
	Гамартома	
Опухоли соска		
8506/0	Аденома соска	
8470/0	Сирингоматозная аденома неспецифицированная	
8540/3	Болезнь Педжета соска	
Злокачественные лимфомы		
9680/3	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	
9687/3	Лимфома Беркитта	
	-	эндемичная лимфома Беркитта
	-	спорадическая лимфома Беркитта
	-	лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом
9715/3	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома	
9699/3	Лимфома из клеток маргинальной зоны типа MALT	
9690/3	Фолликулярная лимфома	
Метастатические опухоли (лечение зависит от локализации первичной опухоли)		
Опухоли молочной железы у мужчин		
	Гинекомастия	
	Рак	
8500/3 8500/2	-	инвазивный рак
	-	рак in situ

1.5.2. Стадирование

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC)

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

[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_0 – нет признаков первичной опухоли;
T_{is} (DCIS) – протоковый рак in situ;
T_{is} (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);
T_{1mic} – микроинвазия [1] $\leq$ 0,1 см в наибольшем измерении.

Примечание:

T_{1a} – опухоль > 1 мм, но $\leq$ 5 мм в наибольшем измерении;
$T_{1б}$ – опухоль > 5 мм, но $\leq$ 10 мм в наибольшем измерении;
T_{1c} – опухоль > 10 мм, но $\leq$ 20 мм в наибольшем измерении;
T_2 – опухоль > 20 мм, но $\leq$ 50 мм в наибольшем измерении;
T_3 – опухоль > 50 мм в наибольшем измерении;
T_4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку [2] и/или кожу;
T_{4a} – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;
$T_{4б}$ – отек (включая "апельсиновую корочку") или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;
T_{4c} – признаки, перечисленные в пунктах T_{4a} и $T_{4б}$;
T_{4d} – воспалительный (отечный) рак [3];

N – регионарные лимфатические узлы [4];
N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;
N_0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;
N_1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения);
N_2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) 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 внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;
N_3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов);
N_{3a} – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;
N_{3b} – метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

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

M – отдаленные метастазы;

M_0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M_1 – имеются отдаленные метастазы [5].

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 основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN_1(sn);

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

pN_0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;

pN_0 (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях;

pN_0 (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании;

pN_1 – микрометастазы или метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастернальных) 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 внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) "сторожевых" лимфатических узлов;

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

pN_2 – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN_{2a} – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

скопление ≥ 2 мм);

pN_{2b} – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

pN_3 – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастернальных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов, либо поражение надключичных лимфатических узлов;

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

pN_{3b} – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастернальных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастернальных) 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;

G_1 – высокая степень дифференцировки ткани, 3-5 баллов по шкале SBR [6];

G_2 – умеренная степень дифференцировки ткани, 6-7 баллов по шкале SBR;

G_3 – низкая степень дифференцировки ткани, 8-9 баллов по шкале SBR;

G_4 – недифференцированная опухоль;

ypT – состояние первичной опухоли после лекарственного лечения;

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

Категория N аналогична тем, которые используют для pN.

Клиническое (анатомическое) стадирование РМЖ представлено в таблице 1.

Таблица 1. Группировка рака молочной железы 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 T_1 <*>	N_1 N_1	M_0 M_0

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

	T_2	N_0	M_0
Стадия IIB	T_2 T_3	N_1 N_0	M_0 M_0
Стадия IIIA	T_0 T_1 <*> T_2 T3	N_2 N_2 N_2 N_1, N_2	M_0 M_0 M_0 M_0
Стадия IIIB	T_4	N_0, N_1, N_2	M_0
Стадия IIIC	Любая T	N_3	M_0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M_1
<*> T_1 включает T_{1mi}.			

---

[1] Микроинвазия – 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.

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

[3] Воспалительная форма РМЖ 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 $T_{4б}$ и T_{4d}, могут оцениваться как T_1, T_2 и T_3, не влияя на стадирование.

[4] Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов – с помощью БСЛУ (sn) или тонкогоигольной аспирационной/core-биопсии (f) (без последующего удаления лимфоузлов) соответственно

[5] Легкое – pul, кости – oss, печень – hep, плевра – pie, брюшина – per, костный мозг – mar, головной мозг – bra, кожа – ski, надпочечники – adr, лимфатические узлы – lym, другие – oth.

[6] SBR – шкала Scarff-Bloom-Richardson, Ноттингемская модификация

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

Различают несколько клинических форм РМЖ: узловую, диффузную (отечно-инфильтративную, рожистоподобную, маститоподобную и панцирную), а также рак Педжета соска.

Основным клиническим проявлением узловой формы является наличие узлового образования в ткани молочной железы, хотя клиническая картина чрезвычайно многообразна и, в первую очередь, зависит от стадии заболевания. Условно симптомы узловой формы

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

РМЖ можно разделить на характерные для ранних и поздних стадий заболевания.

К клиническим симптомам ранних форм относятся следующие:

- наличие опухолевого узла в ткани молочной железы;
- плотная консистенция опухоли (опухоль может быть деревянистой или даже каменистой плотности);
- ограниченная подвижность либо полное ее отсутствие; как правило, безболезненность опухоли, наличие симптома "умбиликации" – втяжения кожи над опухолью, определяемого при сдвигании кожи;
- наличие одиночного плотного подвижного лимфатического узла в подмышечной области на стороне опухоли, либо нескольких аналогичных лимфоузлов, не спаянных между собой;
- возможны кровянистые выделения из соска, которые встречаются лишь при внутрипротоковом раке и внутрипротоковой папилломе.

К симптомам, характерным для более распространенных форм опухоли, относятся:

- заметная на глаз деформация кожи молочной железы над определяемой опухолью (особенно при осмотре с поднятыми вверх руками);
- выраженный симптом "умбиликации" (втяжения) кожи над опухолью;
- явления лимфостаза – симптом "лимонной корочки" над опухолью или за ее пределами;
- прорастание кожи опухолью и/или изъязвление опухоли;
- выраженное утолщение соска и складки ареолы (симптом Краузе);
- втяжение и фиксация соска;
- деформация молочной железы, уменьшение или увеличение ее размеров, подтягивание ее вверх, фиксация к грудной стенке;
- множественные плотные малоподвижные или неподвижные лимфатические узлы в подмышечной области на стороне опухоли, иногда сливающиеся в конгломераты;
- плотные надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Диффузные формы характеризуются диффузным уплотнением всей ткани молочной железы, обусловленным опухолевой инфильтрацией, увеличением ее размеров, гиперемией кожи молочной железы и местной гипертермией (при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция), выраженным симптомом "лимонной корки" по всей поверхности молочной железы, резким утолщением соска и складки ареолы, втяжением и прочной фиксацией соска, в подавляющем большинстве случаев имеются пораженные подмышечные лимфатические узлы. В ряде случаев необходим дифференциальный диагноз с маститом и рожистым воспалением кожи. Различают первичные диффузные формы рака, когда опухолевый узел в железе не определяется, и вторичные – с наличием опухоли, чаще больших размеров, при которых отек и инфильтрация ткани железы и кожи обусловлены блоком отводящей лимфосистемы за счет массивного поражения регионарных лимфатических коллекторов.

Рак Педжета начинается с появления сухих или мокнущих корок в области соска, покраснения и утолщения соска. Процесс может распространяться на ареолу. Постепенно сосок уплощается, может возникнуть изъязвление, процесс распространяется на кожу молочной железы за пределы ареолы. Одновременно процесс может распространяться по крупным млечным протокам вглубь молочной железы с формированием в ее ткани опухолевого узла. Позже появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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

Критерии установления диагноза или состояния:

1. данные анамнеза;
2. данные физикального обследования и в ряде случаев инструментальных исследований (рекомендации по применению самих медицинских вмешательств представлены в соответствующих разделах);
3. данные морфологического исследования.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор у пациента врачом-онкологом жалоб и анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей заболевания и факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения [5].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у 3-10% пациентов с РМЖ развитие заболевания имеет наследственный характер и может быть связано с наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK и других.

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак молочной железы выполнять физикальный осмотр в объеме общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации внутренних органов, пальпации молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания [6].

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

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. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнять всем пациентам на этапе установления диагноза общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический, включая показатели функции печени (билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)), исследование свертывающей системы крови (коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)), общий (клинический) анализ мочи для оценки функции внутренних органов [7-12].

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

Комментарии: при гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций для оценки функции яичников и планирования гормонотерапии (ГТ) проводится исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови и уровня общего эстрадиола в крови (подробно см. в разделе 3.2.4.4).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется всем пациентам выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением иммуногистохимических методов для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степени лечебного патоморфоза [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при исследовании биопсийного материала в заключении должны быть указаны гистологический вариант, степень дифференцировки и результат определения рецепторов эстрогенов (РЭ)/рецепторов прогестерона (РП), 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2) (HER2) и антигена, определяющегося в делящихся клетках (Ki67).

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:
- расстояние до ближайшего края резекции;
- состояние краев резекции;
- размеры опухоли в трех взаимно-перпендикулярных измерениях;
- гистологическое строение опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- pT;
- pN (с указанием общего количества исследованных и пораженных лимфоузлов);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- при наличии предшествующего комбинированного лечения степень патоморфологического ответа опухоли предпочтительно определять по шкале RCB (бесплатный онлайн калькулятор доступен на сайте http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf) (см. приложение Г2).

Определение в опухоли и/или в пораженных опухолью лимфатических узлах уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ методу [13]. 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. Определение HER2 рекомендуется проводить только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2/neu методом in situ гибридизации (FISH или CISH) [14].

У пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение с помощью теста SP142 уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) для определения возможности назначения "паклитаксела + альбумин" в комбинации с #атезолизумабом** (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [15].

У пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы целесообразно определение в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага мутаций в гене PIK3CA для решения вопроса о назначении комбинации алпелисиба с фулвестрантом** (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [16].

- Рекомендуется выполнять всем пациентам цитологическое исследование микропрепарата тканей молочной железы и цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла для уточнения стадии заболевания [5].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: показания к выполнению пункции см. в разделе 2.5. В случаях подозрения на рак Педжета рекомендуется выполнять соскоб изменений в области соска и сосково-ареолярного комплекса с последующим цитологическим исследованием.

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии оценивать функцию яичников перед началом ГТ (см. критерии менопаузы) [17-21].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнить всем пациентам билатеральную маммографию для оценки местного распространения РМЖ [5, 22].

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

- Рекомендуется выполнить всем пациентам ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных лимфатических узлов для оценки местного распространения РМЖ [5, 22].

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

- Рекомендуется при наличии показаний выполнить магниторезонансную томографию (МРТ) молочных желез для оценки местного распространения РМЖ [22].

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

Комментарии: показания к выполнению МРТ молочных желез:

- возраст до 30 лет;
- наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2;
- высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
- наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
- наличие долькового рака in situ

- Рекомендуется выполнить всем пациентам УЗИ органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства [5, 23, 24].

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

- Рекомендуется выполнить всем пациентам УЗИ малого таза (комплексное) для уточнения степени распространенности РМЖ [25].

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

- Рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) или МРТ органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием в том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или мало информативны [26].

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

- Рекомендуется выполнить всем пациентам рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования [5, 23].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: КТ органов грудной клетки и является стандартом уточняющей диагностики при РМЖ в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения. В рутинной практике данное исследование может быть заменено

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

рентгенологическим исследованием у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

- Рекомендуется выполнить сцинтиграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ [5].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при операбельном РМЖ сцинтиграфия костей всего тела выполняется в случае наличия болей в костях либо повышенном уровне ЩФ. При местно-распространенном и метастатическом РМЖ выполнение данного исследования показано всем пациентам.

- Рекомендуется выполнить всем пациентам прицельную пункционную биопсию новообразования молочной железы (желательно под навигационным контролем рентгенографическим или ультразвуковым) для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения [27].

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

- Рекомендуется выполнить всем пациентам патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением иммуногистохимических методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам HER2, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67) для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения [28-30].

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

Комментарии: патоморфологический диагноз устанавливают с помощью исследования биопсийного материала, который 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; трепанбиопсию 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 микропрепарата в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли для морфологического подтверждения диагноза [5, 27, 31-33].

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

- Рекомендуется в случае начала лечения с неоадъювантной лекарственной терапии для правильного стадирования по системе TNM выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (пункции) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата для исключения (или подтверждения) их метастатического поражения при наличии клинических подозрений [5, 34].

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

- Рекомендуется для уточнения степени распространения РМЖ выполнить биопсию

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастатический характер, в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [5, 35].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ) с применением иммуногистохимических методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам HER2, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67), определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) гибридизации in situ – при необходимости [5, 36-38]; определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом – при метастатическом тройном негативном фенотипе РМЖ [15], а также определение мутаций в гене PIK3CA у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ [16, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с туморотропными РФП (с или без контрастирования) (ПЭТ-КТ) для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих обследований неоднозначны, особенно при местно-распространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [40].

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

- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге [40].

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

- Рекомендуется выполнить всем пациентам электрокардиографию (ЭКГ) для исключения патологии сердечно-сосудистой системы [41].

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

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и консультация врача-генетика для определения тактики лечения в следующих случаях:

- у женщин с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте $\leq$ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);

- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте $\leq$ 45 лет;

- у женщин $\leq$ 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;

- при первично-множественном РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);

- при РМЖ у мужчин [1].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

выявлены частые наследственные мутации, следует направлять на расширенное исследование герминальных и/или соматических мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS).

- Рекомендуется с целью предотвращения нежелательной беременности информировать пациенток детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время после нее [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью сохранения репродуктивной функции на этапе обследования информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность [42-44].

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

- Рекомендуется до начала лечения по поводу РМЖ провести консультацию врача акушера-гинеколога/репродуктолога для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациентки в будущем иметь детей [42, 45, 46].

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

- Рекомендуется при выявлении РМЖ у беременной женщины при желании сохранения ею беременности направить пациентку в онкологическое учреждение, имеющее опыт лечения подобных пациенток. Тактика лечения должна обсуждаться на консилиуме с участием врача – акушера-гинеколога [42].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению пациенток с сопутствующими заболеваниями с целью оценки функционального состояния внутренних органов по показаниям проводить дополнительное обследование [47]:

- эхокардиография (ЭхоКГ);
- холтеровское мониторирование сердечного ритма;
- исследование функции внешнего дыхания;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока;
- ультразвуковая допплерография (УЗДГ) сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
- консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и врачей других специальностей по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется для оптимального локального и системного контроля над заболеванием перед началом неоадъювантной лекарственной терапии провести полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2 "Диагностика"), в том числе биопсию опухоли (выполняется врачом-хирургом или врачом-онкологом) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов (выполняется врачом-патологоанатомом) [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза, контроль

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) 1 раз в год [48].

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

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

3.1. Общие принципы лечения

Целесообразно составлять план лечения на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта. При необходимости рекомендуется привлекать врачей иных специальностей (врача-патологоанатома, врача – анестезиолога-реаниматолога и др.) Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ представлен на рис. 1.

При невозможности проведения (наличие противопоказаний) рекомендованных 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 терапии (ЛТ) и лекарственной терапии, а также желания пациентки.

Целесообразно консилиуму с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта план системной (лекарственной) терапии составлять с учетом степени распространенности заболевания (стадии) и принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. разделы 3.2 и 3.4) [49].

- Рекомендуется у пациентов раком молочной железы проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в "Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии" Российского общества клинической онкологии (коллектив авторов: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков С.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 01. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01).

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется для полноценного локального контроля проводить высокотехнологичную 3D конформную дистанционную ЛТ после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой. При объемном 3D планировании рекомендуется оконтуривание лечебных объемов и органов риска [50, 51].

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

Комментарий: расчет дозы в заданной мишени целесообразно проводить с учетом толерантности нормальных тканей [52]. Доза для сердца, контрлатеральной молочной железы, легких и других нормальных тканей должна быть сведена к минимуму. Колебания уровня доз в запланированном лечебном объеме не должны превышать 7%, а 95% запланированного лечебного объема должны получить не менее 95% запланированной дозы согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) – 50, 62 и 83. Объем ткани молочной железы, получающий более 105% от предписанной дозы, должен быть минимизирован [53].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Для полноценного локального контроля 3D конформную целесообразно 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. Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ [53].

При отсутствии линейных ускорителей электронов для полноценного локального контроля проводить дистанционную ЛТ на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах [53].

- Рекомендуется для точного воспроизведения укладки пациентов на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позиборды, подголовники, подставки под колени [53].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проводить ЛТ 5 дней в неделю [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: не рекомендуется начинать ЛТ в пятницу, а заканчивать в понедельник, т.к. это снижает эффективность проводимой терапии.

Клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии);
- местно-распространенный (первично не операбельный/не резектабельный) РМЖ (IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии);
- метастатический РМЖ или рецидив болезни.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях и клинических группах РМЖ представлен на рис. 1, 2.

3.2. Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии)

3.2.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак in situ

- Рекомендуется пациентам для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) [55].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: при необходимости целесообразно выполнение срочного интраоперационного патолого-анатомического (в том числе цитологического) исследования краев резекции.

- При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения "чистоты" краев резекции с целью обеспечения локального контроля над заболеванием [56, 57].

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

Комментарии: "чистым" считается отсутствие неинвазивного рака на расстоянии $\geq$ 2 мм от края резекции [56, 57].

- Рекомендуется пациентам при необходимости выполнение с эстетической целью симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе [57].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной лучевой терапии [58].

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

Комментарии: использование 5 и более клипс позволяют оптимальным образом визуализировать зону для последующей лучевой терапии.

- Рекомендуется при невозможности выполнения органосохраняющей операции для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и достижения удовлетворительного косметического эффекта выполнение мастэктомии с первичной реконструкцией молочной железы, одномоментной/отсроченной реконструкцией молочной железы или без нее [59, 60].

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

Комментарий: при выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе.

- Рекомендуется в случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании выполнение БСЛУ для определения степени распространения РМЖ [61].

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

- При технической невозможности выполнения БСЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I уровня) для обеспечения оптимального локального контроля [61].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при подозрении на наличие инвазивного компонента в опухоли молочной железы целесообразно выполнять БСЛУ.

- Не рекомендуется в случаях обнаружения микрометастаза в "сторожевом" лимфатическом узле выполнение пациентам лимфаденэктомии [61-63].

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

- Не рекомендуется после мастэктомии проводить ЛТ [64].

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

- Рекомендуется всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива [65].

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

Комментарии: для обеспечения оптимального локального контроля после органосохраняющей операции определять показания к ЛТ на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта, исходя из индивидуального риска прогрессирования опухолевого процесса. Адъювантная ЛТ 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.

- Рекомендуется всем пациентам начать послеоперационный курс дистанционной ЛТ в сроки до 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны [66].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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

- Рекомендуется при положительных РЭ и РП для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе рассмотреть для пациентов в пре- и постменопаузе назначение ГТ тамоксифеном** (табл. 7) [67, 68].

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

Комментарии: при адъювантной терапии рака in situ (протоковом или дольковом) химиотерапия и овариальная супрессия не показаны.

- Рекомендуется при положительных РЭ и РП для пациентов в постменопаузе рассмотреть назначение ГТ ингибиторами ароматазы (см. раздел 3.2.4.4) для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе [68, 69].

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

Комментарии: при адъювантной терапии рака in situ (протоковом или дольковом) химиотерапия и овариальная супрессия не показаны.

3.2.2. Стадии I (T1N0M0) и IIA (T2N0M0) (локальная терапия)

- Рекомендуется для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) [54, 55].

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

Комментарий: при необходимости целесообразно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (в том числе, цитологического) исследования краев резекции.

- Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство в сочетании с БСЛУ [70].

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

- При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: перезекция или мастэктомия для достижения "чистоты" краев резекции [70-73].

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

- Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной лучевой терапии [58, 60].

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

Комментарии: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей лучевой терапии.

- Рекомендуется при невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла (СЛУ) выполнить подмышечную лимфаденэктомию (I-II уровни) [70].

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

Комментарий: при необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе.

- Рекомендуется пациентам выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

определяет врач-хирург) с БСЛУ для достижения оптимального локального контроля над болезнью и удовлетворительных косметических результатов [70, 71].

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

- Рекомендуется пациентам выполнение мастэктомии с БСЛУ. При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендуется выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни) для достижения оптимального локального контроля над болезнью [70, 71].

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

Комментарии: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург или врач-онколог в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэктомии: предпочтительным является БСЛУ. В случаях обнаружения микрометастазов в 1-2 сторожевых лимфатических узлах выполнение лимфаденэктомии не обязательно [74]. В случаях обнаружения метастаза при плановом гистологическом исследовании в одном из исследованных сторожевых лимфатических узлов проведение лучевой терапии на аксиллярную зону в дозе 50 Гр может служить альтернативой подмышечной лимфаденэктомии [56].

- Рекомендуется проводить ЛТ после мастэктомии в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции для достижения оптимального локального контроля над болезнью [75].

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

Комментарии: передняя грудная стенка ± зоны лимфооттока на стороне поражения должны получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций, лечение проводится 5 дней в неделю. При наличии показаний показано подведение "буста" (дополнительное локальное лучевое воздействие) на область послеоперационного рубца в дозе 2 Гр за фракцию до дозы 60 Гр за весь курс ЛТ (электронным или фотонным пучком) [54, 76, 77]. При отсутствии показаний к адъювантной полихимиотерапии послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны.

- Рекомендуется проводить курс послеоперационной дистанционной ЛТ после выполнения органосохраняющих операций для достижения оптимального локального контроля над болезнью [78-80].

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

Комментарии: вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций [54].

При отсутствии показаний к адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки до 16 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны.

При назначении адъювантной ПХТ лучевую терапию рекомендовано начать по завершении всей запланированной полихимиотерапии после восстановления нормальных показателей крови (обычно через 3-4 недели) (вне зависимости от длительности курса ХТ).

Следует рассмотреть целесообразность лучевой терапии на зоны лимфооттока на стороне поражения у пациентов с непораженными лимфатическими узлами с центральной/медиальной локализацией опухоли или размером опухоли более 2 см при наличии факторов высокого риска развития рецидива (молодой возраст, сосудистая инвазия, трижды негативный подтип опухоли).

Не рекомендуется проводить ускоренную частичную ЛТ отдельно отобранным пациентам после органосохраняющих операций вне рамок крупных исследовательских

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

протоколов.

- Рекомендуется для достижения оптимального локального контроля над болезнью подводить ("буст" на ложе удаленной опухоли молочной железы у пациенток с высоким риском локального рецидива (молодой возраст, в возрасте старше 50 лет с G3, при опухолевых клетках в краях резекции) [81, 82].

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

Комментарии: "буст" может быть проведен методом дистанционной ЛТ электронным или фотонным излучением 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 разовой очаговой дозой (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 [81, 83].

- Рекомендуется при назначении ГТ и/или анти-HER2 терапии ЛТ проводить одновременно с ГТ и/или анти-HER2 терапией [54, 80, 84, 85].

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

Комментарии: у пациентов РМЖ старше 70 лет с T1N0M0 и положительным по рецепторам эстрогенов статусом опухоли при отсутствии других факторов риска возможно рассмотреть отказ от проведения лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющей операции при условии проведения в дальнейшем длительной гормонотерапии [54, 86].

3.2.3. Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) (локальная терапия)

- Рекомендуется пациентам выполнение резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [72, 87-89].

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

Комментарии: возможно выполнение срочного интраоперационного патолого-анатомического (в том числе, цитологического) исследования краев резекции. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения "чистоты" краев резекции.

- Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной лучевой терапии [60].

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

Комментарии: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей лучевой терапии.

- Рекомендуется для достижения оптимального локального контроля над болезнью при невозможности органосохраняющей операции выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет врач-хирург или врач-онколог). При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе [78].

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется при невозможности выполнения органосохраняющей операции либо подкожной мастэктомии выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [78, 87].

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

- Рекомендуется при стадии T3N0 выполнение БСЛУ для уточнения степени распространения РМЖ [61].

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

- При выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендуется выполнение подмышечной лимфаденэктомии для достижения оптимального локального контроля над болезнью [90].

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

Комментарии: объем хирургического вмешательства определяет врач-хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. При лимфаденэктомии на усмотрение врача-хирурга удаляют лимфатические узлы I-II или I-III уровней.

- Рекомендуется для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ после мастэктомии [54, 76, 77, 87, 91].

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

Комментарии: ЛТ после мастэктомии проводится в дозе 46-50 Гр за 23-25 фракций в соответствии со следующими показаниями:

- при поражении 1-3 лимфоузлов – на мягкие ткани передней грудной стенки $\pm$ "буст" на область послеоперационного рубца в дозе 10 Гр за 5 фракций, над-/подключичную зону, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска) (ЛТ можно не проводить пациенткам с 1 пораженным лимфатическим узлом при отсутствии факторов высокого риска рецидива опухоли);

- при pN_0, размере опухоли $\geq$ 5 см – на мягкие ткани передней грудной стенки $\pm$ зоны лимфооттока;

- при pN_0, размере опухоли $\leq$ 5 см и наличии опухолевых клеток на расстоянии < 1 мм от края резекции – рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки $\pm$ зоны лимфооттока [54, 64, 70].

- Рекомендуется для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ после органосохраняющих операций [54, 80, 87].

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

Комментарии: ЛТ после органосохраняющих операций проводится в соответствии со следующими принципами:

- при отсутствии пораженных лимфатических узлов (N_0) только на оставшуюся часть молочной железы дозой 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций $\pm$ "буст" на ложе удаленной опухоли (10-16 Гр за 5-8 фракций) по показаниям (см. выше);

- при N0 рассмотреть целесообразность облучения оперированной молочной железы и над/подключичной и парастернальной зон у пациентов при медиальной/центральной локализации опухоли или размере опухоли > 2 см в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (молодой возраст, лимфоваскулярная инвазия, РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр;

- при поражении 1-3 лимфатических узлов (N_1) проводить ЛТ на оперированную молочную железу, над-/подключичную, ипсилатеральную парастернальную и часть подмышечной зоны (как зону особого риска) РОД 2 Гр, СОД 45-50 Гр;

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- послеоперационный курс дистанционной ЛТ при отсутствии в плане лечения адъювантной ХТ рекомендовано начать в сроки до 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны;

- послеоперационный курс дистанционной ЛТ в случае проведения адъювантной ХТ рекомендовано начать после окончания ХТ при восстановлении показателей анализа крови (в среднем через 3-4 недели) ЛТ возможно проводить одновременно с ГТ и анти-HER2 терапией [54, 90].

При планировании подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациентку до операции должен проконсультировать врач-радиотерапевт. При наличии показаний к ЛТ рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса ЛТ для снижения частоты возможных осложнений [80, 87].

3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная)

- Рекомендуется для снижения риска рецидива и смерти проводить лекарственную (адъювантную/неоадъювантную) терапию [37].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется для назначения оптимальной адъювантной лекарственной терапии учитывать прогноз заболевания, ожидаемую пользу и возможные побочные эффекты адъювантной лекарственной терапии, сопутствующую патологию, а также предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии [37].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при опухолях небольших размеров (< 5 мм) в сочетании с N_0, 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.

При проведении адъювантной лекарственной терапии соблюдать следующие принципы:

- план адъювантной лекарственной терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов (табл. 2, 3) [37];

- адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана; ХТ таксанами рекомендуется проводить одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана [37];

- адъювантную ГТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с анти-HER2-терапией и ЛТ, если таковые показаны;

- адъювантную ЛТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, если таковые показаны [37];

- при проведении ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности и избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами [36];

- при проведении ХТ использовать последовательное (а не одновременное!) введение антрациклинов и родственных соединений и таксанов; при назначении паклитаксела** предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте РМЖ [92].

Последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 3

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

[37].

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы [36, 37]

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: - РЭ положительные, - HER2 отрицательный, - Ki67 низкий <1> (≤ 20%), - РП высокие <2> (> 20%)
Люминальный В HER2 отрицательный	- РЭ положительные, - HER2 отрицательный, - наличие одного из следующих факторов: - Ki67 высокий (≥ 30%), - РП низкие (< 20%)
Люминальный В HER2 положительный	- РЭ положительные, - HER2 положительный, - Ki67 любой, - РП любые
HER2 положительный (не люминальный)	- HER2 положительный, - РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	- Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

Примечания:

<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 ≤ 10%, следует расценивать как однозначно низкое, а ≥ 30% – как однозначно высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.) [93].

<2> Пороговым значением при определении РП считается 20% [94].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и стадии рака молочной железы [38, 95-97]

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: - большая степень распространения болезни: - ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; - ≥ T3 В качестве ХТ рекомендуются режимы AC/EC (4 курса) или DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (4 курса) (схемы и дозы – табл. 4)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ Для остальных пациентов (в дополнение к адъювантной ГТ): - при T1b – c и N0: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; - при T2 и N0: AC/EC (4 курса) или DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (4 курса) или CMF (при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений) (6 курсов) (схемы и дозы см. табл. 4); - при T3 или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса #доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) (схемы и дозы см. табл. 4) - при инвазивном дольковом РМЖ (e-cadherin позитивный по данным ИГХ) с N0 – 1 (поражение не более 3 подмышечных лимфоузлов) проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ
Люминальный В (HER2 положительный)	ХТ + анти-HER2 терапия + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2 терапия не показаны При T1b, -c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

		без антрациклинов и родственных соединений (паклитаксел** 12 еженедельных введений** или DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (4 курса) в сочетании с трастузумабом** в течение 6-12 мес (с последующей ГТ) (схемы и дозы – табл. 5, 7) При T2-T3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса доцетаксела**/12 еженедельных введений паклитаксела**) + анти-HER2 терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) или DCH (#доцетаксел** + #карбоплатин** (6 курсов) + анти-HER2 терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) (с последующей ГТ) (схемы и дозы см. табл. 5, 7) После завершения ХТ продолжается анти-HER2 терапия в сочетании с ГТ
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2 терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом** (12 еженедельных введений) или 4 курса DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (без антрациклинов и родственных соединений) в сочетании с #трастузумабом** (см. табл. 5) При T2-T3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса #доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) + анти-HER2 терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) или #доцетаксел** + #карбоплатин** (6 курсов) + анти-HER2 терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) (схемы и дозы см. табл. 5) После завершения ХТ продолжается анти-HER2 терапия
Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана При T1b и N0 возможно проведение 4 курсов ХТ DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) При T1c-T3 или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса #доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости пациентов с тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении соединений платины к

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

		антрациклинам и родственным соединениям и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (соединений платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение соединений платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (схемы и дозы – табл. 8)

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии при HER2-отрицательном РМЖ применять режимы адъювантной ХТ на основе антрациклинов и родственных соединений и таксанов [38, 92, 95-107], см. табл. 4.

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

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от выраженности патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при инвазивной резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) использовать #капецитабин** в дозе 2000 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [54, 108, 109], см. табл. 4.

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

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы [38, 92, 95-97, 108, 110-114]

AC x 4 <1>	Доксорубицин** 60 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, 4 цикла [110]
AC x 4 <1>, <2>, <3>	Доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [111]
AC x 4 → D x 4 <1>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → #доцетаксел** 75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [112]
AC x 4 → P x 12 <1>, <4>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений [92]
AC x 4 → P x 4 <1>, <5>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → паклитаксел** 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [112]
AC x 4 → P x 4 <1>,	AC (#доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид**

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<2>, <3>	600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → #паклитаксел** 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [95]
AC x 4 → P x 12 <1>, <2>, <3>, <4>	AC (#доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений [54, 95, 109]
DC x 4 <2>	#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, 4 цикла [110]
CMF <6>	#Циклофосфамид** 100 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни + #метотрексат** 40 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни + #фторурацил** 600 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [113]
#Капецитабин** (монотерапия) <7>	#Капецитабин** 2000 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [54, 108, 109]

<1> Доксорубицин** может быть заменен на #эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м^2 (режим EC [115]).

<2> Требуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов [95, 116-118].

<3> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

<4> При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1-2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30-60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq$ 1,0 x 10^9/л и количестве тромбоцитов $\geq$ 100,0 x 10^9/л [119].

<5> Режим введения паклитаксела** 175 мг/м^2 1 раз в 3 недели является менее эффективным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ [92].

<6> При противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов.

<7> Пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно выше приведенной рекомендации [108].

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии в схему лечения HER2-положительного РМЖ включать ХТ, анти-HER2 терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП) [37, 54].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ использовать режимы адъювантной лекарственной терапии на основе антрациклинов и родственных соединений и/или таксанов и анти-HER2 терапии, приведенные в табл. 5 [38, 54, 95-97, 109].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), назначать трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [114], см. табл. 5.

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

Комментарии: при досрочном прекращении введения трастузумаба-эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап [114].

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного рака молочной железы [54, 95, 104, 106, 109, 120-123]

AC x 4 → (D + трастузумаб**) x 4 <1>, <2>, <3>, <4>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → #доцетаксел** 75-100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [122]
AC x 4 → (P + трастузумаб**) x 12 <1>, <2>, <3>, <4>, <5>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → 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 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [104]
AC x 4 → (P + трастузумаб**) x 4 <1>, <2>, <3>, <4>	AC (доксорубицин** 60 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, 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 12 мес [104, 109]
(P + трастузумаб**) x 12 <6>	#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 12 мес [106]
(DC + трастузумаб**) x 4 <6>, <7>	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 +

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

	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 12 мес [105]
DCH x 6 <2>, <3>, <4>	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, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [54, 123]
AC x 4 → (P + трастузумаб**) x 12 <1>-<8>	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 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 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [124]
AC x 4 → (P + #трастузумаб**) x 4 <1>, <2>, <3>, <4>, <7>, <8>	AC (#доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → #паклитаксел** 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [120]
AC x 4 → (таксаны + трастузумаб** + пертузумаб**) x 4 <1>, <2>, <3>, <5>, <9>	AC (доксорубицин** 60 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, 4 цикла → таксаны (#доцетаксел** 75-100 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед 4 цикла или #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений) + 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; общая длительность введения трастузумаба** и пертузумаба** составляет 12 мес [54, 109, 121]
(DCH + пертузумаб**) x 6 <2>, <3>, <7>, <9>	#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 [54, 109, 121]
Трастузумаб эмтанзин** x до 14 <10>	Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [114]

Примечания:

<1> Доксорубицин** может быть заменен на #эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м^2 (режим EC[115]); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицина** и #эпирубицина**) и анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом** необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний).

<2> Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) целесообразно начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<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 [125, 126].

<4> Длительность адъювантной терапии #трастузумабом** составляет 12 мес, включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии; общая длительность применения #трастузумаба** не должна превышать 12 мес, включая длительность предоперационной терапии.

<5> При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1-2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30-60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов Н1/Н2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq$ 1,0 x 10^9/л и количестве тромбоцитов $\geq$ 100,0 x 10^9/л [119].

<6> Целесообразно рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но $\leq$ 20 мм) и N0.

<7> Показано профилактическое назначение Г-КСФ: #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов [95, 116-118].

<8> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов целесообразно рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

<9> Режим показан при сочетании следующих признаков: не проводилась неоадъювантная лекарственная терапия, N $\geq$ 2; пертузумаб** вводится в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес.

<10> Рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** ($\pm$ пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно выше приведенной рекомендации [114].

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии проводить адъювантную ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, проведения адъювантной ХТ или анти-HER2 терапии [17].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ и/или РП в $\geq$ 1% клеток инвазивного РМЖ [17]. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (см. табл. 6, 7).

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии использовать режимы, приведенные в таблицах 6, 7 [109, 127, 128].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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

Антиэстрогены <1>	Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы <2>	Летрозол 2,5 мг/сутки внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сутки внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ <3>	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней #Трипторелин** 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней [127] Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней #Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [128]

Примечания:

<1> Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется пациентам с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива (см. табл. 7); определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена** в рутинной практике не рекомендуется.

<2> Показано использовать только у пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия.

<3> Показано использовать только у пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ароматазы ингибиторами; гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ) рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

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

Режимы гормонотерапии	Примечания
Пременопауза	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [68]	Только при раке in situ
Тамоксифен** 5 лет [129]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен** 10 лет [130]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [131]	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена**, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>
Овариальная супрессия + тамоксифен** или ароматазы ингибиторы 5 лет [131]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>, <2>, <3>, <4>

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Постменопауза	
Тамоксифен** 5 лет [132]	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [68]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [133]	
Ароматазы ингибиторы 2-3 года, далее – тамоксифен** 2-3 года [134]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен** 2-3 года → ароматазы ингибиторы 2-3 года (суммарно – 5 лет) [134]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [135, 136]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>
Тамоксифен** 10 лет [132]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [137]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <1>

Примечания:

<1> К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3-4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

<2> Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.

<3> Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ароматазы ингибиторов.

<4> При промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном** или ароматазы ингибиторами) возможен отказ от адъювантной ХТ.

Тамоксифен** может использоваться как у пациентов в менопаузе, так и при сохранной функции яичников.

Ароматазы ингибиторы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только пациентам, достигшим стойкой физиологической менопаузы (см. критерии менопаузы) или получающим овариальную супрессию. Терапия ароматазы ингибиторами ассоциируется с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном**. Ароматазы ингибиторы третьего поколения (летрозол, анастрозол**, эксеместан) равно эффективны.

Критерии менопаузы [54]:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
- в отсутствие ХТ, ГТ тамоксифеном** или торемифеном и ОС: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- в процессе терапии тамоксифеном** или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

При сохранной функции яичников на момент начала ХТ (нео-/адъювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у пациентов в менопаузе, необходима овариальная супрессия 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. 6):
- 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, особенно у женщин, получающих ингибиторы ароматазы; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6-8 недель после первого введения аналогов ГРГ;
- аналоги ГРГ рекомендуется вводить ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников (наименее предпочтительный вариант).

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен.

- Рекомендуется для сохранения функции яичников и фертильности у молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, с целью овариальной супрессии использовать аналоги ГРГ, подавляющие функцию яичников обратимо [17].

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

- Рекомендуется для оптимального локального и системного контроля над заболеванием проведение неоадъювантной лекарственной терапии [138-140].

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

Комментарий: неоадъювантная лекарственная терапия проводится при соблюдении всех следующих условий:

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);
- тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
- может быть рассмотрена у пациентов с люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения химиотерапии данного объема и желании пациента выполнить органосохраняющую операцию;
- наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;
- согласие пациента на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должны быть обсуждены необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
- абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

(например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

- Рекомендуется для проведения оптимальной системной неоадъювантной терапии первично операбельного РМЖ использовать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, представленный на рис. 4, 5 [36, 141-148].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;
- выявить пациентов с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа) и индивидуализировать адъювантную терапию;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

- Рекомендуется перед началом неоадъювантной лекарственной терапии выполнить разметку опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении [96, 149].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Рекомендуется для проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии использовать стандартные режимы ХТ и анти-HER2 терапии (см. табл. 8) [36, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендуется неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ [36, 38, 150].

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

- Рекомендуется при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 недель после окончания неоадъювантной химиотерапии [151, 152].

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

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы [36, 95-97]

HER2-отрицательный	
AC x 4 → D x 4 <1>	AC (доксорубицин** 60 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., 4 цикла → #доцетаксел** 75-100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла [95, 109, 153, 154]
AC x 4 → P x 12 <1>, <2>	AC (доксорубицин** 60 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., 4 цикла → #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений [92, 95, 109]
AC x 4 → P x 4 <1>,	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид**

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<3>, <4>	600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → #паклитаксел** 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла [95]
AC x 4 → P x 12 <1>-<4>	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений [54]
AC x 4 → (P + карбо) x 12 <1>-<5>	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + #циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений + #карбоплатин** AUC-6 в/в 1 раз в 3 нед., 4 цикла [109, 155]
CMF <6>	#Циклофосфамид** 100 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни + метотрексат** 40 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни + #фторурацил** 600 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов [113]
HER2-положительный	
AC x 4 → (D + #трастузумаб**) x 4 <1>, <7>, <8>, <9>	AC (доксорубицин** 60 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., 4 курса → #доцетаксел** 75-100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [109, 156]
AC x 4 → (P + #трастузумаб**) x 12 <1>, <2>, <7>, <8>, <9>	AC (доксорубицин** 60 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., 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 [96, 124]
DCH x 6 <4>, <8>, <9>	#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., 6 циклов [157]
AC x 4 → (P + #трастузумаб**) x 12 <1> – <4>, <7>, <8>, <9>	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 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 [54, 109]
AC x 4 → (D + #трастузумаб** + пертузумаб**) x 4 <1>, <3>, <4>, <7>, <8>, <9>, <10>	AC (доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2-3 нед., 4 цикла → #доцетаксел** 75-100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-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 [109, 158]
(DCH <5> + пертузумаб**) x 6 <4>, <8>, <9>, <10>	#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 [158, 159]

Примечания:

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<1> Доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м^2 (режим ЕС) [115].

<2> При использовании еженедельных введений #паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1-2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30-60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов Н1/Н2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq$ 1,0 x 10^9/л и количестве тромбоцитов $\geq$ 100,0 x 10^9/л [119].

<3> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ [160].

<4> Показано профилактическое назначение Г-КСФ: #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов [95, 116-118].

<5> Режимы с включением соединений платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе.

<6> При противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;

<7> Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицина**, эпирубицина**) и анти-HER2 препаратов (#трастузумаба**, #пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний) [161].

<8> Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

<9> Возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется [125, 126].

<10> режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях $\geq$ T2 или N+.

Комментарии: основные принципы неоадъювантной 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 [23];
- если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адъювантная ХТ не рекомендуется; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы рекомендуется провести после операции; у пациентов РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получивших неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной ХТ #капецитабином** (2000 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) [108]; у пациентов HER2-положительным РМЖ – трастузумаб

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

эмтанзин** (3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, до 14 циклов) [114];

- оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6-8 недель. Оценку эффекта рекомендуется 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 ХТ) клинического эффекта не рекомендуется сокращать объем ХТ менее чем до 6-8 курсов;

- при отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины и родственные соединения, таксаны, трастузумаб**, пертузумаб**, Г-КСФ, если таковые показаны), рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

- Рекомендуется с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни назначить препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей, колекальциферол, кальция карбонат, пациентам гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза [162]:

- препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты) (#золедроновая кислота** 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.) в течение 2-3 лет (в зависимости от минеральной плотности костной ткани);

- колекальциферол 400-800 МЕ/сутки внутрь ежедневно + кальция карбонат 500-1000 мг/сутки внутрь ежедневно длительно [162].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы

- Рекомендуется при РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечной форме с целью уменьшения размеров опухоли и достижения операбельного состояния на первом этапе проводить лекарственную терапию [163].

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

- Рекомендуется при местнораспространенном первично не операбельном РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечной форме, соблюдать принципы лечения, представленные на рис. 5, 6 [37].

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

3.3.1. Лекарственная терапия

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии при первично не операбельном РМЖ руководствоваться теми же правилами, что и при первично операбельном (см. раздел 3.2.4.5; см. рис. 5, 6; табл. 8) [54].

Уровень убедительности рекомендаций – 5 (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ проводить неоадъювантную терапию ароматазы ингибиторами [164].

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

Комментарий: терапию ингибиторами ароматазы целесообразно проводить в течение 4-

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

8 мес. или до достижения максимального эффекта.

- Не рекомендуется адъювантная ХТ, если все запланированные курсы проведены до операции [54, 96, 165].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется у пациентов РМЖ с тройным негативным фенотипом, получивших неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) адъювантная ХТ #капецитабином** 2000 мг/м^2 в 1-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. [54, 108, 109].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется адъювантная ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями (см. табл. 6, 7, 231).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется адъювантная анти-HER2 терапия всем пациентам при HER2-положительных опухолях [37, 166].

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

- Рекомендуется у пациентов с HER2-положительным РМЖ, получивших неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (+/- пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе), или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) в качестве адъювантной терапии назначение трастузумаба эмтанзина** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов [114].

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

Комментарии: при досрочном прекращении введения трастузумаба-эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап [114].

3.3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 недель после окончания неоадъювантной химиотерапии [151, 152].

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

- Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием и сохранения органа выполнить органосохраняющую операцию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией при стадиях IIIB и IIIC при получении хорошего эффекта после неоадъювантной лекарственной терапии [167-169].

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется при невозможности выполнения органосохраняющей операции с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнить мастэктомию [168, 169].

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

Комментарии: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения объема опухоли и объема молочной железы. Желательно рассмотреть возможность выполнения подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При подрастании опухоли к большой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом.

Метод и сроки реконструкции определяются на консилиуме в составе врача-хирурга/пластического хирурга и радиотерапевта с учетом необходимости ЛТ; при наличии показаний к ЛТ рекомендуется выполнять отсроченную реконструктивно-пластическую операцию после завершения курса ЛТ.

3.3.3. Лучевая терапия

- Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ после радикальной мастэктомии (РМЭ) или органосохраняющих операций у пациентов местно-распространенными формами РМЖ вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неоадъювантной лекарственной терапии [49, 170].

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

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 ее завершения.

- Рекомендуется пациентам с целью оптимального локального контроля над заболеванием после РМЭ или органосохраняющих операций проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока, при необходимости – "буст" на послеоперационный рубец или ложе удаленной опухоли [87].

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

Комментарии:

- над-/подключичную, цепочку ипсилатеральных парастернальных лимфатических узлов – РОД 2 Гр, СОД 48-50 Гр;
- "буст" на послеоперационный рубец или ложе удаленной опухоли до СОД 60 Гр за весь курс лечения;
- при наличии остаточных метастазов в над- или подключичных лимфоузлах – СОД 60-64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований);
- при наличии врастания опухоли в кожу молочной железы ЛТ целесообразно проводить с использованием тканеэквивалентных болюсов для создания адекватного дозового распределения.

- Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственного лечения или отказе пациент от операции провести курс дистанционной ЛТ [49, 171].

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

Комментарии: ЛТ проводится в период от 2 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

консилиума в составе врача-радиотерапевта, врача-хирурга и врача-онколога).

- Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ на молочную железу дозу 50 Гр за 25 фракций, на зоны лимфооттока на стороне поражения 50 Гр за 25 фракций [49, 171].

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

Комментарии: после проведения ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока необходимо проводить оценкой эффекта и повторным обсуждением тактики лечения на консилиуме в составе хирурга-онколога и радиотерапевта. При возможности выполнения хирургического лечения предпочтительна РМЭ [49].

- Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее ЛТ проводить по радикальной программе [172].

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

Комментарий: суммарная доза за весь курс лечения на молочную железу 60-66 Гр локально на опухоль – до 60-70 Гр (65-70 Гр) в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ; локально на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы до 60-66 Гр при разовой дозе облучения 2 Гр. При выборе локальных полей облучения необходимо УЗИ или КТ-исследование [49]. В зависимости от конкретной клинической ситуации разовая доза может быть увеличена до 2,5 Гр с учетом пересчета суммарных изоэффективных доз.

3.4. Рецидивный и метастатический рак молочной железы

3.4.1. Лечение изолированных местных рецидивов

С целью уменьшения риска рецидива РМЖ и смерти после удаления изолированного местного рецидива лекарственная терапия проводится в соответствии со следующими принципами [37]:

- при тройном негативном фенотипе – адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов и родственных соединений, если они назначались ранее);
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе – только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;
- при HER2-положительном фенотипе – ХТ + анти-HER2 терапия +/- ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП);
- рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.

- Рекомендуется с целью излечения местных рецидивов проводить лечение 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 3.2.4) [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выбор варианта лекарственной терапии должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние пациента, в т.ч. остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

3.4.2. Лечение диссеминированного рака молочной железы

- Рекомендуется с целью улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности проводить лекарственное лечение пациентам диссеминированным РМЖ [173].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью оптимального лекарственного лечения диссеминированной болезни осуществлять выбор варианта терапии с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67), PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (в случае тройного негативного РМЖ), мутаций в гене PIK3CA (в случае гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ), клинико-анамнестических особенностей пациента [15, 174].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: единого стандарта лечения диссеминированного РМЖ не существует. Основным методом лечения является лекарственная терапия, которая включает химио- и/или гормонотерапию, которые рекомендуется дополнять таргетной терапией по показаниям.

- Рекомендуется для решения вопроса о назначении пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы при прогрессировании на фоне моно- или комбинированной ГТ комбинации алпелисиба с фулвестрантом** (табл. 9) определение мутаций в гене PIK3CA в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага [16, 39].

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

- Рекомендуется для решения вопроса о назначении "#паклитаксел + альбумин" в комбинации с #атезолизумабом** (табл. 10) у пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, определение уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) с применением реагента SP142 для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в in vitro диагностике [15].

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

- Рекомендуется для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического) [54].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью предотвращения осложнений костного метастазирования в дополнение к основной противоопухолевой системной терапии пациентам с диссеминированным РМЖ при наличии не менее 1 метастаза в кости и ожидаемой продолжительностью жизни от 3 месяцев и более рутинное назначение препаратов, влияющих на минерализацию костей: деносумаб** 120 мг п/к 1 раз в месяц или бифосфонаты (золедроновая кислота** 4 мг в/в 1 раз в 1-3 месяца [175], памидроновая кислота 90 мг 1 раз в месяц [176], ибандроновая кислота 6 мг 1 раз в месяц [177], клодроновая кислота 1500 мг в/в 1 раз в месяц [178]. На фоне применения любого ОМА необходим прием колекальциферол** 400-800 МЕ/сутки внутрь ежедневно + кальция карбонат 500-1000 мг/сутки внутрь ежедневно длительно [178, 179].

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

Комментарии: прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене препаратов, влияющих на минерализацию костей. Смена терапии

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

бифосфонатами на терапию деносумабом** целесообразна в следующих клинических ситуациях: невозможность назначения или продолжения терапии бифосфонатами из-за нарушения функции почек; неэффективность терапии бифосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.); невозможность выполнения внутривенных инфузий.

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности лечения проводить ГТ гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов [180, 181].

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

Комментарии: исключение составляют быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий гормонотерапии, а также гормонорезистентные случаи. Признаками висцерального криза является 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 пациентам с гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать ГТ (ароматазы ингибиторами, тамоксифеном** или фулвестрантом**) в сочетании с анти-HER2 препаратом (табл. 11) [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ГТ 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 ГТ (рис. 7, 8) [181].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется во время проведения горомонотерапии каждые 1-3 месяца оценивать симптомы болезни и общее состояния пациента, каждые 2-6 месяцев проводить объективную оценку эффективности проводимой гормонотерапии при помощи КТ [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: сцинтиграфию следует выполнять каждые 4-6 месяцев, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [54].

- Рекомендуется пациентам с сохранной функцией яичников выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 3.2.1.3.) и назначить ГТ, рекомендованную пациентам в менопаузе (см. табл. 9, рис. 7) [182]

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

Комментарии: в отдельных случаях (например, при отказе пациентки от овариальной супрессии) назначаются селективные модуляторы РЭ (см. табл. 9).

- Не рекомендуется использовать одновременно ХТ и ГТ [174].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при неэффективности трех последовательных линий ГТ (это свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения) назначать ХТ [181].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников,

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм гормонотерапии пациентов в менопаузе представлен на рис. 7.

Таблица 9. Рекомендуемые эндокринные препараты и режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы [16, 36-38, 180-196]

Аналоги ГРГ <1>	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелии** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в месяц любой из препаратов назначается на весь период ГТ [181]
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов <2>	Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [180-183, 185] Торемифен 60 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [183]
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) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [183, 184]
Фулвестрант** + ингибиторы протеинкиназыкиназы (cyclin-dependent kinases) (CDK) 4/6 <3>, <4>, <8>	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + палбоциклиб** [186, 187] 125 мг/сутки или рибоциклиб** [188] 600 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб** [189, 190] по 300 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) <3>	Анастрозол** 1 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [181, 184, 185] Летрозол 2,5 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [181]
Ингибиторы ароматазы третьего поколения + ингибиторы протеинкиназы (CDK) 4/6 <3>, <4>, <8>	Анастрозол** 1 мг/сутки или летрозол 2,5 мг/сутки или эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно + палбоциклиб** [191] 125 мг/сутки или рибоциклиб** [192] 600 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб** [193] по 300 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности <7>
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (стероидные) <3>	Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [194]
Фулвестрант** + алпелисиб <9>	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб 300 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

	токсичности <10> [16]
Эксеместан + эверолимус** <3>, <5>	Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно + эверолимус** 10 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [195]
Прогестагены <3>	Медроксипрогестерон** 500-1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [181]
Абемациклиб** <6>, <7>	Абемациклиб** 400 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [196]

Примечания:

<1> Только для пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами рецепторов эстрогенов, ароматазы ингибиторами, прогестагенами); ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

<2> Для пациентов в пременопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена** в рутинной практике не рекомендуется.

<3> Только для пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГРГ или овариэктомия).

<4> При развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба** до 100 мг/сутки и 75 мг/сутки, рибоциклиба** – до 400 мг/сутки и 200 мг/сутки, абемациклиба** – до 200 мг/сутки и 100 мг/сутки внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению препаратов).

<5> Для пациентов в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ароматазы ингибиторам (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом** или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса** при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом**.

<6> При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.

<7> При развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба** до 300 мг/сутки, 200 мг/сутки и 100 мг/сутки внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата).

<8> Комбинация ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом** является предпочтительной опцией 1 и 2 линий лечения, учитывая значимый выигрыш в БРВ и приемлемый профиль токсичности.

<9> Комбинация ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) алпелисиба с фулвестрантом** рекомендуется при наличии мутаций в гене PIK3CA пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на моно- или комбинированной ГТ. Алпелисиб не следует назначать пациентам с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения алпелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c > 7,0% перед назначением терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<10> При развитии токсичности возможна редукция дозы алпелисиба до 250 мг/сутки или 200 мг/сутки (см. инструкцию по медицинскому применению препарата).

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии проводить ХТ следующим категориям пациентов:
- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза [34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и клинико-анамнестические особенности пациента, а также состав и эффективность предшествующей, в т.ч. адъювантной/неоадъювантной ХТ, если таковая проводилась.

- Рекомендуется пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии использовать антрациклины/антрациклин-содержащие режимы в первой линии, если они не назначались ранее [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии в качестве комбинированной терапии использовать антрациклин-содержащие режимы (AC/EC), режим CMF/метрономный режим (циклофосфамид**/#метотрексат**), а также режимы, включающие соединения платины (в комбинации с таксанами, #гемцитабином**) (см. табл. 10) [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендуется комбинировать между собой антрациклины и родственные соединения, таксаны, винорелбин**, капецитабин** [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при рецидивном и метастатическом РМЖ использовать режимы ХТ, приведенные в табл. 10 [36, 37, 186-216].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Таблица 10. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом раке молочной железы [24]

Антрациклиновые <1>, <2>
- AC: доксорубицин** 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубицина** 450-500 мг/м^2 (с учетом нео-/адъювантной терапии) [197]; - EC: #эпирубицин** 60-75 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы #эпирубциина** 900 мг/м^2 (с учетом нео-/адъювантной

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

терапии) [109, 217]; - доксорубциин** 60-75 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубциина** 450-500 мг/м^2 (с учетом нео-/адъювантной терапии) [197]; - эпирубциин** 60-90 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы #эпирубциина** 900 мг/м^2 (с учетом нео-/адъювантной терапии) [198]
Таксановые
- #паклитаксел** [199] 80 мг/м2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <3>; - паклитаксел** [200] 90 мг/м2 в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; - паклитаксел** [201] 175 мг/м2 в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <3>; - #доцетаксел** [202] 75 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; - #паклитаксел** [203] 80 мг/м2 в/в + #карбоплатин** [221] AUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; - (паклитаксел + альбумин) 260 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [204]; - #паклитаксел** 90 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + #бевацизумаб** 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или неприемлемой токсичности <4> [109, 205]; - доцетаксел** 75 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. + #бевацизумаб** 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <4> [206, 207]; - (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб** 840 мг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед. <5> [15, 109] или 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели или 1680 мг в/в в 1-й день каждые 4 недели
Другие
- CMF: циклофосфамид** 100 мг/м2 внутрь в 1-14-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.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [208]; - #капецитабин** 2000-2500 мг/м2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [209]; - винорелбин** 25 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [210]; - #винорелбин** 60 мг/м2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м2 1 раз в неделю; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [211]; - гемцитабин** 800-1200 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [109, 212]; - 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** AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [213, 214]; - #цистаплатин** 75 мг/м2 в/в в 1-й день или #карбоплатин** AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [215, 216]; - #циклофосфамид** 50 мг/сутки внутрь ежедневно + #метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [217];

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- иксабепилон** 40 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, #капецитабину**); до прогрессирования или неприемлемой токсичности [218];
- иксабепилон** 40 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин** 2000 мг/м2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <6> [219];
- эрибулин** 1,4 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [220];
- #этопозид** 100 мг/сутки внутрь в 1-14-й дни каждые 4 недели; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [109];
- олапариб 600 мг/сутки (в таблетках) внутрь ежедневно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <7> [221];
- талазопариб 1 мг/сутки внутрь ежедневно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <7> [222]

Примечания:

<1> Суммарная доза антрациклинов и родственных соединений с учетом всех линий терапии, включая адъювантную, не должна превышать 450-500 мг/м^2 для доксорубицина** и 900 мг/м^2 для эпирубицина**.

<2> До и в прогрессе терапии антрациклинами и родственными соединениями необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

<3> Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела**; при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1-2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакции гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30-60 мин до введения паклитаксела, а введение блокаторов Н1/Н2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq$ 1,0 x 10^9/л и количестве тромбоцитов $\geq$ 100,0 x 10^9/л [119].

<4> Рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в т.ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом.

<5> Для пациентов с тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при установленной с помощью теста Ventana SP142 экспрессии PD-L1 на $\geq$ 1% иммунокомпетентных клеток.

<6> При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами и родственными соединениями; не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ более 2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН.

<7> Рекомендуется при HER2-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с терминальными мутациями в генах BRCA, получавших ранее неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

- Рекомендуется пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности продолжать ХТ с использованием одной и той же комбинации до

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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 является основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие неприемлемой/дозолимитирующей токсичности [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

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 пациентов в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам HER2-положительным РМЖ назначать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях) и использовать режимы, представленные в табл. 11 [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам HER2-положительным РМЖ в качестве первой линии терапии предпочтительней использовать комбинацию пертузумаб** + трастузумаб** + таксаны (см. табл. 11).

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

Комментарии: режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адъювантно, а также получавшим пертузумаб** нео-/адъювантно, если с момента завершения терапии пертузумабом** до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.

- Рекомендуется с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом** +/- пертузумаб** продолжать анти-HER2 терапию в прежнем режиме со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента [36].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов <1>, <2>: - #паклитаксел** 80 мг/м^2 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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [203]; - #паклитаксел** 80 мг/м^2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности <3> [199, 200]; - #паклитаксел** 90 мг/м^2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности <3> [199, 200]; - #доцетаксел** 75 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [223, 224]; - винорелбин ** 25 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

неприемлемой токсичности [224]; - #винорелбин** 60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м^2 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [225]; - #капецитабин** 2000 мг/м^2 внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [226]; - #гемцитабин** 800-1200 мг/м^2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [109, 212]; - #гемцитабин** 1000 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин** 75 мг/м^2 в/в в 1-й день (или #карбоплатин** AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [227]; - циклофосфамид** 50 мг 1 раз в день внутрь ежедневно + #метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [228]; - иксабепилон** 40 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, #капецитабину**) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [229]; - эрибулин** 1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [230]; - #этопозид** 50 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [231]; Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновении непереносимой токсичности последнего
Предпочтительные режимы I линии: - Пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + #доцетаксел** 75 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов или #паклитаксел ** 80 мг/м2 в/в еженедельно до 18 введений или паклитаксел** 175 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов); после завершения 6 курсов лечения – продолжение анти-HER2 терапии трастузумабом** 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. и пертузумабом** 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности <4>, <5> [232, 233]; при гормонопозитивном РМЖ по окончании 6 курсов химиотерапии к таргетной терапии может быть добавлена гормонотерапия
- Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности <5> [234]
- Лапатиниб** 1250 мг/сутки внутрь ежедневно + капенитабин** 2000 мг/м2/сутки внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности <6> [235]; - #лапатиниб** 1000 мг/сутки 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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности <5> [54, 236]
Для HER2-положительного люминального РМЖ (РЭ+/РП+/HER2 +) <7>, <8>
- Ароматазы ингибиторы + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности [237]; - ароматазы ингибиторы + лапатиниб** 1500 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [238]; - ароматазы ингибиторы + трастузумаб** + #лапатиниб** 1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [239, 240];

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- фулвестрант** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности; - тамоксифен** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Примечания:

<1> Возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется [125, 126].

<2> До и в процессе терапии трастузумабом** необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

<3> При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1-2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов Н2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30-60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30-60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов Н1/Н2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq$ 1,0 x 10^9/л и количестве тромбоцитов $\geq$ 100,0 x 10^9/л.

<4> Увеличение количества курсов доцетаксела** свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости [241].

<5> Режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адъювантно, а также получавшим пертузумаб нео-/адъювантно, если с момента завершения терапии пертузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.

<6> Для пациентов, получавших трастузумаб**.

<7> В отсутствие признаков висцерального криза.

<8> Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ароматазы ингибиторов и #фулвестранта** возможно женщинам в состоянии менопаузы.

- Рекомендуется во время проведения лекарственной терапии перед каждым циклом оценивать симптомы болезни и общее состояния пациента, каждые 2-4 цикла проводить объективную оценку эффективности проводимой химиотерапии при помощи КТ [54].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: сцинтиграфию следует выполнять каждые 4 цикла, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [54].

- Рекомендуется с целью оптимального лечения и улучшения качества жизни пациентов диссеминированным РМЖ обсуждать использование лучевого и хирургического методов лечения на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта [95].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: стандартных подходов к использованию этих методов лечения при рецидивном и метастатическом раке молочной железы нет.

- Рекомендуется с целью снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей при необходимости повторного облучения применение протонной терапии [242, 243].

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с раком молочной железы с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях "Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи".

3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии необходимо осуществлять наблюдение в процессе лечения и вносить необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.).

Для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии целесообразно проводить периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных (прежде всего, клинического анализа крови и печеночных ферментов) и результатов инструментального обследования с соблюдением следующего регламента: при проведении химиотерапии осмотр, оценка симптомов и анализ лабораторных данных проводятся перед каждым курсом, а при проведении гормонотерапии – каждые 1-3 месяца; инструментальное обследование при химиотерапии проводится каждые 2-4 курса, а при гормонотерапии – каждые 2-3 месяца. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации [38]. Выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров не является обязательным.

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, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) следует иметь в виду, что репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с препаратами, влияющими на структуру и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

минерализацию костей) 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 [36-38].

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком молочной железы

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в рекомендациях "Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных" (коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 37, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-37.pdf).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях" (коллектив авторов: Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 38, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-38.pdf).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении" (коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 39, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией" (коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 40, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-40.pdf).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии" (коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 41, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-41.pdf).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию" (коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 42, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-42.pdf).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных" (коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 43, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-43.pdf).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов" (коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 46, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-46.pdf).

Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных" (коллектив авторов: Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 47, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-47.pdf).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов" (автор: Буйденок Ю.В. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 48, https://rosoncoweb.rn/standarts/RUSSCO/2020/2020-48.pdf).

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями" (коллектив авторов: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 50, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-50.pdf).

3.8. Диетотерапия

К настоящему моменту не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть раком молочной железы, или на риск рецидива, или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. Имеются сведения о том, что диета, обогащенная фруктами и овощами, минимальное потребление сахара, а также снижение потребления алкоголя, могут быть связаны со снижением риска развития рака молочной железы. В этой связи не целесообразны какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний, купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Рекомендуется всем пациентам использовать психосоциальные методы реабилитации в рамках трех категорий:

- психообразовательные мероприятия [244, 245];
- когнитивно-поведенческая психотерапия [246];

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

- поддерживающая психотерапия [247].

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется всем пациентам начинать раннее выполнение комплекса лечебной физической культуры (ЛФК) с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне [248].

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

- Рекомендуется с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне применять низкоинтенсивное лазерное облучение на область операции, подмышечную область (при наличии возможности) [249].

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

- Рекомендуется для профилактики лимфедемы верхней конечности проведение следующих мероприятий [250, 251]:

- дренажный медицинский массаж верхней конечности в послеоперационном периоде;
- раннее начало выполнения комплекса ЛФК;
- контроль веса, профилактика ожирения;
- профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами.

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

- Рекомендуется при возникновении лимфедемы верхней конечности (см. приложение Г1) с целью уменьшения ее проявлений использовать:

- противоотечную терапию, включающая в себя мануальный лимфодренаж;
- ношение компрессионного трикотажа;
- выполнение комплекса ЛФК;
- уход за кожей [252];
- перемежающуюся дозированную пневмокомпрессию верхней конечности в сочетании с полной противоотечной терапией [253].

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

- Рекомендуется при возникновении лимфедемы верхней конечности (см. приложение Г1) с целью уменьшения его проявлений проводить следующие мероприятия:

- низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с противоотечной терапией [254, 255];
- электротерапия в сочетании с противоотечной терапией [256];
- глубокая осцилляция (в сочетании с противоотечной терапией, медицинским массажем) [257];

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

- низкочастотная магнитотерапия в сочетании с противоотечной терапией [258];

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

- Рекомендовано обратить внимание пациента на необходимость снижения веса [259].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется у пациентов с РМЖ с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью ПЦР клинически значимых патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2 обсуждение рисков развития вторых опухолей и возможности выполнения профилактических и скрининговых мероприятий:

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- тщательный динамический контроль;
- хирургическая профилактика (профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия) [54, 93, 174].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: решение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии и тубовариэктомии должно осуществляться на консилиуме с участием врача – медицинского генетика, врача-хируга/пластического хирурга, врача-онколога и медицинского психолога; проведение процедур хирургической профилактики наследственного РМЖ и яичников должно осуществляться в специализированном онкологическом учреждении, имеющем опыт проведения подобных вмешательств. При отказе пациентки от реконструкции после консультации медицинского психолога возможно проведение простой мастэктомии.

- Рекомендуется с целью максимально раннего выявления местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы и их радикального лечения осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с соблюдением следующего регламента:
- осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно [38, 54, 260];
- ежегодное выполнение двухсторонней (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральной маммографии (врачами-радиологами) в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца (врачами ультразвуковой диагностики [38, 54, 260].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендуется при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (рентгенологическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, а также определение опухолевых маркеров CA 15.3, CA 125, РЭА) [38, 54, 260].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**, с целью выявления рака эндометрия [38, 54, 260].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики. Рутинное выполнение УЗИ органов малого таза 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 либо при проведении овариальной супрессии. Этой категории пациенток рекомендуется ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200-1500 мг/сутки) и витамина D (400-800 мг/сутки), а также препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты, деносумаб), по показаниям [38, 54, 261].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни [36-38, 262].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю "онкология", обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований полости рта, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования полости рта или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования полости рта (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю "онкология", определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В данном разделе нет информации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено УЗИ аксиллярных и надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнена биопсия опухоли и/или измененных регионарных лимфоузлов и/или метастатических очагов с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала (при установлении диагноза)	Да/Нет

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

5.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуно-гистохимических методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 исследование белка к рецепторам HER2 или определена амплификация гена HER2/neu методом флюоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) гибридизации in situ (при установлении диагноза)	Да/Нет
6.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или КТ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/Нет
7.	Выполнено УЗИ органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/Нет
8.	Установлена стадия заболевания в соответствии с действующими классификациями TNM и ВОЗ	Да/Нет
9.	Проведено оперативное вмешательство (при отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
10.	Выполнено патолого-анатомическое исследование удаленной опухоли, включая оценку состояния краев резекции при выполнении органосохраняющего лечения и степени лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадъювантной лекарственной терапии	Да/Нет
11.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуно-гистохимических методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 исследование белка к рецепторам HER2 или определена амплификация гена HER2 методом флюоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) гибридизации in situ (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
12.	Выполнена ХТ и/или ГТ и/или таргетная терапия и/или ЛТ при наличии морфологической верификации диагноза и показаний к ХТ и/или ГТ и/или таргетной терапии и/или ЛТ	Да/Нет
13.	Выполнена адъювантная ХТ и/или таргетная терапия и/или ГТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
14.	Выполнена адъювантная ЛТ после хирургического вмешательства и/или окончания курса ХТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
15.	Проведена ГТ (при наличии РЭ и РП в опухоли и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
16.	Проведена оценка гематологической и негематологической токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/Нет
17.	Проведена оценка эффекта каждых 2-4 курсов ХТ или каждых 2-6 мес гормонотерапии у пациентов метастатическим РМЖ	Да/Нет

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Список литературы

1. Высоцкая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей. М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК). 2014. 126 р.

2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2018. 250 р.

3. Agarwal I., Blanco L. WHO classification. PathologyOutlines.com website. http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html.

4. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UIJCC).

5. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12(4): 542-590.

6. Hassan L.M. et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast Edinb Scotl 2015; 24(4): 487-490.

7. Liu X., Meng Q.H., Ye Y. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. PubMed NCBI 2015; 36(2): 243-248.

8. Elyasinia F., Keramati M.R., Ahmadi F. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. Acta Med Iran 2017; 55(4): 228-232.

9. Vernieri C., Mennitto A.3., Prisciandaro M., Prisciandaro M. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. Sci Rep 2018; 8(1): 8703.

10. Lindkær-Jensen S. et al. Positive effects on hematological and biochemical imbalances in patients with metastatic breast cancer stage IV, of BP-C1, a new anticancer substance. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 1481-1490.

11. Tas F., Kilic L., Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med 2014; 35(6): 5985-5992.

12. Pedersen L.M., Sørensen P.G. Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. Acta Oncol Stockh Swed 2000; 39(2): 145-149.

13. Hammond M.E.H. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med 2010; 134(7): e48-72.

14. Wolff A.C. et al. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. J Oncol Pract 2018; 14(7): 437-441.

15. Schmid P. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-2121.

16. Andre F. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929 – 40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.

17. Regan M.M. Predicting Benefit of Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. Breast Edinb Scotl 2015; 24(0 2): S129-S131.

18. Tevaarwerk A.J. 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2014; 32(35): 3948-3958.

19. Bernhard J. 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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). J Clin Oncol 2014; 32: 557-557.

20. Bernhard J. 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 2014; 32(15_suppl): 557-557.

21. Viale G. 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(10): 2201-2207.

22. Zhang X.-H., Xiao C. Diagnostic Value of Nineteen Different Imaging Methods for Patients with Breast Cancer: a Network Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem 2018; 46(5): 2041-2055.

23. Myers R.E. et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ Can Med Assoc J 2001; 164(10): 1439-1444.

24. Crump M. et al. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1996; 14(1): 66-69.

25. Rayter Z. et al. Gynaecological cytology and pelvic ultrasonography in patients with breast cancer taking tamoxifen compared with controls. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 1994; 20(2): 134-140.

26. Kosmin M. et al. The addition of whole-body magnetic resonance imaging to body computerised tomography alters treatment decisions in patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2017; 77: 109-116.

27. Wang M. et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. Breast Edinb Scotl 2017; 31: 157-166.

28. Petrelli F. et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. Breast Cancer Res Treat 2015; 153(3): 477-491.

29. Wülfing P. et al. Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in breast cancer patients. Cancer Res 2006; 66(8 Supplement): 458-459.

30. Noordhoek I. et al. Higher ER load is not associated with better outcome in stage 1-3 breast cancer: a descriptive overview of quantitative HR analysis in operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2019; 176(l): 27-36.

31. Barco I. et al. Role of axillary ultrasound, magnetic resonance imaging, and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the preoperative triage of breast cancer patients. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex 2017; 19(6): 704-710.

32. Yu Y.-H. et al. Axillary fine needle aspiration cytology is a sensitive and highly specific technique for the detection of axillary lymph node metastasis: a meta-analysis and systematic review. Cytopathology 2016; 27(1): 59-69.

33. Wang X.-W. et al. Diagnostic accuracy of ultrasonograph guided fine-needle aspiration cytologic in staging of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev APJCP 2012; 13(11): 5517-5523.

34. Liikanen J. et al. Breast cancer prognosis and isolated tumor cell findings in axillary lymph nodes after core needle biopsy and fine needle aspiration cytology: Biopsy method and breast cancer outcome. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2016; 42(1): 64-70.

35. Scully O.J. et al. Breast cancer metastasis. Cancer Genomics Proteomics 2012; 9(5): 311-320.

36. Gradishar W.J. et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2016; 14(3): 324-354.

37. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2018; 8: 113-144.

38. Coates A.S. 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. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2015; 26(8): 1533-1546.

39. du Rusquec P. et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in estrogen-receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology 2020; 12: 175.

40. Fares J. et al. Diagnostic Clinical Trials in Breast Cancer Brain Metastases: Barriers and Innovations. Clin Breast Cancer 2019; 19(6): 383-391.

41. Arab C. et al. Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc 2018; 107(10): 924-936.

42. García-Manero M. et al. Pregnancy associated breast cancer. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2009; 35(2): 215-218.

43. Peccatori F.A. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi160-170.

44. Stensheim H. et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. Int J Cancer 2011; 129(5): 1225-1236.

45. Shachar S.S. et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. The Oncologist 2017; 22(3): 324-334.

46. Keleher A.J. et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. J Am Coll Surg 2002; 194(1): 54-64.

47. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology [Electronic resource]. National Comprehensive Cancer Network. 2019. URL: https: //www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=1578 (accessed: 18.12.2019).

48. Ferreira Poloni P. et al. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. Climacteric J Int Menopause Soc 2017; 20(5): 491-497.

49. Budach W. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al 2015; 191(8): 623-633.

50. Wang G.-L. et al. Radioactive seed localization and wire guided localization in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. J BUON Off J Balk Union Oncol 2019; 24(1): 48-60.

51. Serban M. et al. Computed tomography-based virtual simulation versus ultrasound-based clinical setup in electron breast boost radiotherapy: Methodology for CT-based electron virtual simulation. Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB 2019; 67: 100-106.

52. Marks L.B. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)/L.B. Marks. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3): 120-145.

53. ICRU Report 50, Report 62. Journal of the ICRU Issueded: 1 November 1999; ICRU Report 83. Journal of the ICRU 2010; 10(1).

54. Gradishar W.J. et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2020; 18(4), 452-478.

55. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. ESMO Clinical Practice Guidelines | Early Breast

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Cancer | ESMO 2019; (1194-1220): 30.

56. Dunne C. et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009; 27(10): 1615-1620.

57. Rizki H., Nkonde C., Ching R.C., Kumiponjera D. & Malata C.M. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. International Journal of Surgery 2013: 11(9): 767-772.

58. Kirby A.N. et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2013; 106(2): 231-235.

59. Naoura I. et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): The Institut Gustave Roussy Breast Cancer Study Group experience. The Breast 2013; 22(5): 673-675.

60. Thiessen F.E.F., Tjalma W.A.A., Tondu T. Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2018; 230: 233-238.

61. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005 Oct 20; 23(30): 7703 – 20. Epub 2005 Sep 12.

62. Iida S. et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer. J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi 2011; 78(2): 96-100.

63. Huang T.W. et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. International Journal of Surgery 2016; (34): 73-80.

64. Clements K. et al. Radiotherapy after mastectomy for screen-detected ductal carcinoma in situ. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2015; 41(10): 1406-1410.

65. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group. Bijker N. et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group J Clin Oncol 2006 Jul 20; 24(21): 3381 – 7. Epub 2006 Jun 26.

66. Shurell E. et al. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. Cancer 2018; 124(1): 46-54.

67. Staley H., McCallum I., Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD007847.

68. DeCensi A., Puntoni M., Guerrieri-Gonzaga A., Caviglia S., Avino F., Cortesi L., Taverniti C., Pacquola M.G., Falcini F., Gulisano M., Digennaro M., Cariello A., Cagossi K., Pinotti G., Lazzeroni M., Serrano D., Branchi D., Campora S., Petrera M., Buttiron Webber T., Boni L., Bonanni B. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. J Clin Oncol 2019 Jul 1; 37(19): 1629-1637.

69. Margolese R.G. et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet Lond Engl 2016; 387(10021): 849-856.

70. Glechner A. et al. 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 Oxf Engl 1990. 2013; 49(4): 812-825.

71. Litière S. et al. 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;

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

13(4): 412-419.

72. Moran M.S. et al. SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88(3): 553-564.

73. Povoski S. et al. Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. BMC cancer 2009; 9(1): 254.

74. Giuliano A.E. et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318(10): 918-926.

75. Libson S. et al. Post Mastectomy Radiation for Stage II Breast Cancer Patients with T1/T2 Lesions. Eur J Breast Health 2019; 15(2): 71-75.

76. Abdulkarim B.S., Cuartero J., Hanson J. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant RT compared with breast conserving therapy J Clin Oncol 2011; 29: 2852 – 58.

77. Jagsi R., Raad r.A., Goldberg S. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy radiation Inst J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1035 – 39.

78. Fisher B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347(16): 1233-1241.

79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet Lond Engl 2011; 378(9804): 1707-1716.

80. Collaborative G., Darby S., McGale P. Early Breast Cancer Trialists. 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): 1716-1716.

81. Bartelink H. et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(1): 47-56.

82. Jones H. A. 1, Antonini N., Hart A.A., Peterse J.L., Horiot J.C., Collin F., Poortmans P.M., Oei S.B., Collette L., Struikmans H., Van den Bogaert W.F., Fourquet A., Jager J.J., Schinagl D.A., Wárlám-Rodenhuis C.C., Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009 Oct 20; 27(30): 4939 – 47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5764. Epub 2009 Aug 31.

83. Haviland J.S., Owen J.L., Dewar J. The UK Standartisation of Breast Radiotherapy hypofractionination for treatment (START) of early breast-cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. Lancet Oncol 2013; 14: 1086-1094.

84. Yun-Fen Li et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. Breast 2016 Jun; 27: 93 – 8.

85. Mignot F. et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. Radiother Oncol 2017 Aug; 124(2): 190-199.

86. Buszek, Samantha M. et al. Lumpectomy Plus Hormone or Radiation Therapy Alone for Women Aged 70 Years or Older With Hormone Receptor – Positive Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: An Analysis of the National Cancer Database. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 2019 Nov 15; 105(4): 795-802.

87. Budach W. et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

meta-analysis of randomized trials – an update. Radiat Oncol Lond Engl 2015; 10: 258.

88. Veronesi U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002 Oct 17; 347(16): 1227 – 32.

89. Fisher B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002 Oct 17; 347(16): 1233 – 41.

90. Yun-Fen Li, Li Chang, Wen-Hui Li et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. Breast 2016 Jun; 27: 93 – 8.

91. Rowell N. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. Radiotherapy and Oncology 2009; 91(1): 23-32.

92. Sparano J. A. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine 2008; 358(16): 1663-1671.

93. Goldhirsch A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2013; 24(9): 2206-2223.

94. Tashima R. et al. P260 Evaluation of PgR expression as a prognostic factor in luminal HER2-negative breast cancer. The Breast 2015; 24: S116.

95. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD Treatment: Update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(16_suppl): 620-620.

96. Curigliano G. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017; 28(8): 1700-1712.

97. Burstein H.J. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2019; 30(10): 1541-1557.

98. Goldhirsch A. et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 1998; 9(5): 489-493.

99. Jones S. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009; 27(8): 1177-1183.

100. Fisher B. 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 breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1990; 8(9): 1483-1496.

101. Martin M. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 352(22): 2302-2313.

102. Roché H. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2006; 24(36): 5664-5671.

103. Martín M. et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(11): 805-814.

104. Romond E.H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(16): 1673-1684.

105. Jones S.E. et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1121-1128.

106. Tolaney S.M. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015; 372(2): 134-141.

107. Gianni L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13(1): 25-32.

108. Lluch A. et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). Journal of Clinical Oncology 2020; 38(3): 203-213.

109. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019; (9): 128-163.

110. Jones S.E. et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2006; 24(34): 5381-5387.

111. van Rossum A.G. J. et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2018; 102: 40-48.

112. Watanabe T. et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. Cancer 2017; 123(5): 759-768.

113. Ferreira Filho A.F. et al. The feasibility of classical cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) for pre- and post-menopausal node-positive breast cancer patients in a Belgian multicentric trial: a study of consistency in relative dose intensity (RDI) and cumulative doses across institutions. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2002; 13(3): 416-421.

114. von Minckwitz G. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380(7): 617-628.

115. Jones R.L., Walsh G., Ashley S. et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. Br J Cancer 2009; 100(2): 305-310. doi: 10.1038/sj.bjc.6604862.

116. Kosaka Y. et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Supportive Care in Cancer 2015; 23(4): 1137-1143.

117. Gilbar P. et al. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. Breast Cancer Management 2014; 3(4): 327-333.

118. Итоговый отчет о результатах клинического исследования "Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата BCD-017 по сравнению с ежедневным введением филграстима с целью профилактики нейтропении у больных раком молочной железы, получающих миелосупрессивную химиотерапию, с двойным маскированием". 31.10.2014.

119. Zidan J., Hussein O., Abzah A., Tamam S., Farraj Z. et al. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. Medical Oncology 2008; 25(3): 274-278.

120. Dang C. et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. Journal of

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

clinical oncology 2008; 26(8): 1216-1222.

121. von Minckwitz G., M. Procter, E. de Azambuja. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2 Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017 Jul 13; 377(2): 122-131.

122. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365(14): 1273-1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.

123. Slamon D. J., Eiermann W., Robert N. J. et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Cancer Research 2016 February; 76(4): 5-04.

124. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N 9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011; 29(25): 3366.

125. Gligorov J., Ataseven B., Verrill M., De Laurentiis M., Jung K. H., Azim H. A. et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. European Journal of Cancer 2017; 82: 237-246.

126. Jackisch C., Stroyakovskiy D., Pivot X., Ahn J. S., Melichar B., Chen S. C. et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. JAMA oncology 2019; 5(5): e190339-e190339.

127. Ribi K. et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol 2016; 34(14): 1601-1610.

128. Boccardo F. et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre- and perimenopausal breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43(6): 461-466.

129. Cluze C., Rey D., Huiart L. et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. Ann Oncol 2012; 23: 882 – 90.

130. Davies C. et al. Adjuvant tamoxifen: longer against shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013; 381(9869): 805-816.

131. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O. et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol 2016; 34: 2221 – 31.

132. Gray R. et al. aTTom Collaborative Group (2013) aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol; 31(18_suppl): 5-5.

133. Janni W. & Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. Cancer treatment reviews 2010; 36(3): 249-261.

134. Cuzick J., Sasieni P. & Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? British journal of cancer 2006; 94(4): 460-464.

135. Mamounas E. et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. Clin Breast

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Cancer 2006; 7(5): 416-421.

136. Jakesz R., Greil R., Gnant M. et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1845 – 53.

137. Goss P. E., Ingle J. N, Pritchard K. I., Robert N. J., Muss H., Gralow J. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016; 375, 209-219.

138. Karakatsanis A. et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. Br J Surg 2018; 105(5): 469-481.

139. Criscitiello C. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2018; 97: 1-6.

140. Bines J. et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2014; 25(6): 1079-1085.

141. Fisher B. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1997; 15(7): 2483-2493.

142. Bonadonna G. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1998; 16(1): 93-100.

143. Cameron D.A. et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer – 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. Br J Cancer 1997; 76(8): 1099-1105.

144. Liedtke C. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008; 26(8): 1275-1281.

145. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet Lond Engl 2014; 384(9938): 164-172.

146. Allevi G. 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(8): 1587-1592.

147. Dowsett M. et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(2): 167-170.

148. Dowsett M.P.G. 8.02 Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. The Breast 2015; 24: S14.

149. Bossuyt V. et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2015; 26(7): 1280-1291.

150. Glück S. et al. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2013; 139(3): 759-767.

151. Suleman K., Almalik O., Haque E. et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? Oncology 2020; 98(3): 168-173.

152. Omarini C; Guaitoli G; Noventa S et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2017; 43(4): 613-618.

153. Vriens B.E.P.J. et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2017; 165(3): 593-600.

154. von Minckwitz G., Raab G., Caputo A., Schütte M., Hilfrich J., Blohmer J.U. et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO study of the German breast group. J Clin Oncol 2005; 23: 2676 – 85.

155. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Bevacizumab to Neoadjuvant Once per Week Paclitaxel Followed by Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2014; 33(1): 13-21.

156. Spring L., Niemierko A., Comander A.H. et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC TH for HER2 positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586]. J Clin Oncol 2016; 34.

157. Sugitani I. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. Int J Clin Oncol 2017; 22(5): 880-886.

158. Schneeweiss A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology 2013; 24(9): 2278-2284.

159. Hussain N. et al. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. Int J Breast Cancer 2018; 2018: 6106041.

160. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet Lond Engl 2019; 393(10179): 1440-1452.

161. Buzdar A.U. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1317-1325.

162. Dhesy-Thind S., Fletcher G.G., Blanchette P.S. et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2017; 35(18): 2062-2081.

163. Shen J. et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11(9): 854-860.

164. Cataliotti L. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006; 106(10): 2095-2103.

165. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2018.

166. Debiasi M. et al. Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. Front Oncol 2018; 8: 156.

167. Loughney L. et al. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 2016; 42(1): 28-38.

168. Newman L.A. Management of patients with locally advanced breast cancer. Curr Oncol Rep 2004; 6(1): 53.

169. Sun Y. et al. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96(43): e8367.

170. Liu J. et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. Oncotarget 2016; 7(17): 24848-24859.

171. Valagussa P. et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

treatments. Clin Exp Metastasis 1983; 1(2): 191-202.

172. Trovo M. et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2018; 126(1): 177-180.

173. Higgins M.J., Wolff A.C. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. Oncol Williston Park N 2008; 22(6): 614-623; discussion 623: 627-629.

174. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E. et. al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology, 2020; 31(12): 1623-1649.

175. Himelstein A. L., Foster J. C., Khatcheressian J. L. et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. Jama, 2017; 317(1), 48-58.

176. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 2038-2044.

177. Body J.J., Diel I.J., Lichinitzer M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004; 90: 1133-1137.

178. von Moos R., Body J.J., Rider A. et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. J Bone Oncol 2018; 11: 1-9.

179. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132 – 9.

180. Kuss J.T. 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(3): 265-274.

181. Rugo H.S. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016; 34(25): 3069-3103.

182. Klijn J.G. et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol Off Am Soc Clin Oncol 2001; 19(2): 343-353.

183. Tomas E., Kauppila A., Blanco G., Apaja-Sarkkinen M., Laatikainen T. Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients. Gynecologic oncology. 1995; 59(2): 261-266.

184. Di Leo A. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010; 28(30): 4594-4600.

185. Thürlimann B. et al. Anastrozole ("Arimidex") versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the doubleblind 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.

186. Iwata H., Im S.A., Masuda N., Im Y.H., Inoue K., Rai Y., Giorgetti C. PALOMA-3: Phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – Safety and efficacy in Asian patients. Journal of Global Oncology. 2017; 3(4): 289-303.

187. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J., Bondarenko I., Im S.A., Masuda N., Iwata H. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2018; 379(20): 1926-1936.

188. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Nusch A.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2020; 382(6): 514-524.

189. Sledge Jr G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Koh H. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(25): 2875-2884.

190. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Koh H. MONARCH 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. Annals of Oncology. 2019; 30(856).

191. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Mori A. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast cancer research and treatment. 2019; 174(3): 719-729.

192. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Janni W. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology. 2018; 29(7): 1541-1547.

193. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Toi M. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019; 5(1): 1-8.

194. Lønning, P.E., Bajetta, E., Murray, R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. Journal of Clinical Oncology, 2000: 18(11), 2234-2244.

195. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A., Baselga J., Gnant M., Melichar B. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Advances in therapy. 2013; 30(10): 870-884.

196. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., Cortés J., Diéras V., Patt D. et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2-metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research. 2017; 23(17): 5218-5224.

197. Chan S. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1999; 17(8): 2341-2354.

198. Bastholt L. 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 Off J Am Soc Clin Oncol 1996; 14(4): 1146-1155.

199. Horiguchi J. et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Anticancer Res 2009; 29(2): 517-524.

200. Seidman A.D. et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. J Clin Oncol 2001; 19(10): 2587-2595.

201. Jones S.E. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005; 23(24): 5542-5551.

202. Dieras V. et al. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m-2 as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. Br J Cancer 1996; 74(4): 650-656.

203. Ruiz M. et al. Phase – II study of weekly schedule of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin followed by a week off every 28 days for HER2+ metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2008; 62(6): 1085-1090.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

204. Gradishar W.J. 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2005; 23(31): 7794-7803.

205. Miller K. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357(26): 2666-2676.

206. Miles D.W. et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010; 28(20): 3239-3247.

207. Hurvitz S.A. et al. A Phase II Trial of Docetaxel With Bevacizumab as First-line Therapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (TORI B01). Clin Breast Cancer 2010; 10(4): 307-312.

208. Park J.H. et al. Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil as Palliative Treatment for Heavily Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. J Breast Cancer 2017; 20(4): 347-355.

209. Bajetta E. 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.

210. Seo, H.Y., Lee, H.J., Woo, O.H. et al. Phase II study of vinorelbine monotherapy in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. Invest New Drugs, 2011: 29, 360-365.

211. Freyer G., Delozier T., Lichinister M. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. J Clin Oncol 2003; 21: 35-40.

212. Yardley D.A. et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast. Clin Breast Cancer 2009; 9(3): 178-183.

213. Chitapanarux I. et al. Gemcitabine plus cisplatin (GC): a salvage regimen for advanced breast cancer patients who have failed anthracycline and/or taxane therapy. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(6): 761-766.

214. Yardley D.A. et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16(1): 575.

215. Sharma P. et al. Prognosis of triple negative breast cancer patients who attain pathological complete response with neoadjuvant carboplatin/docetaxel and do not receive adjuvant anthracycline chemotherapy. J Clin Oncol 2016; 34(15_suppl): 1015-1015.

216. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kernaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature medicine. 2018; 24(5): 628-637.

217. Colleoni M. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2002; 13(1): 73-80.

218. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosserman L. 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. Journal of clinical oncology 2007; 25(23), 3407-3414.

219. Sparano J. A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C. 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. Journal of clinical oncology 2010; 28(20), 3256.

220. Pivot X., Im S.A., Guo M., & Marmé F. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. Breast Cancer 2018; 25(3): 370-374.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

221. Robson M.E. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2019; 30(4): 558-566.

222. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine 2018; 379(8): 753-763.

223. Marty M., Cognetti F., Maraninchi, D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. Journal of clinical oncology, 2005: 23(19), 4265-4274.

224. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K. et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast 48 cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 2011; 29: 264-271.

225. Farhat F., Kattan J.G., Ghosn M. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 77(5): 1069-1077.

226. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 3853-3858.

227. Yardley D.A. et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008; 8(5): 425-431.

228. Orlando L., Cardillo A., Ghisini R., Rocca A., Balduzzi A., Torrisi R. et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. BMC Cancer 2006; 6(1): 1-8.

229. Tolaney S.M., Najita J., Sperinde J., Huang W., Chen W.Y., Savoie J. et al. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. Annals of Oncology 2013; 24(7): 1841-1847.

230. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Berrak E., Song J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. Clinical Breast Cancer 2014; 14(6): 405-412.

231. Yuan P. et al. Efficacy of oral etoposide in pretreated metastatic breast cancer: a multicenter phase 2 study. Medicine 2015; 94: 17.

232. Swain S.M. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372(8): 724-734.

233. Miles D., Puglisi F., Schneeweiss A. et al. "1816 Preliminary safety results from PERUSE, a study of 1436 patients (pts) treated with first-line pertuzumab (P) combined with trastuzumab (H) and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC)". European Journal of Cancer, 2015: 51, S271.

234. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine 2012; 367(19): 1783-1791.

235. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. New England journal of medicine, 2006: 355(26), 2733-2743.

236. Blackwell K.L. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in woman with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1124 – 30.

237. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., Bapsy P.P., Vaid A., Wardley A. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. Journal of Clinical Oncology 2009; 27(33): 5529-5537.

238. Schwartzberg L.S. et al. Lapatinib plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. The Oncologist 2010; 15(2): 122-129.

239. Johnston S.R.D. et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. J Clin Oncol 2017; 36(8): 741-748.

240. Gradishar W.J. et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T + AI vs L + AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. J Clin Oncol 2017; 35(15_suppl): 1004-1004.

241. Miles D. et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017; 28(11): 2761-2767.

242. Mast M.E. et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2014; 148(1): 33-39.

243. Stick L.B. et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 97(4): 754-761.

244. Meneses K.D. et al. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 2007; 34(5): 1007-1016.

245. Yates P. et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005; 23(25): 6027-6036.

246. Tatrow K., Montgomery G.H. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. J Behav Med 2006; 29(1): 17-27.

247. Golant M., Altman T., Martin C. Managing cancer side effects to improve quality of life: a cancer psychoeducation program. Cancer Nurs 2003; 26(1): 37-44; quiz 45-46.

248. Chung C. et al. Systematic review of exercise effects on health outcomes in women with breast cancer. Asian Nurs Res 2013; 7(3): 149-159.

249. Ebid A.A., El-Sodany A.M. 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 Med Sci 2015; 30(6): 1747-1755.

250. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013; 46(1): 1-11.

251. Lacomba M.T. et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. BMJ 2010; 340.

252. Finnane A., Janda M., Hayes S.C. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. Am J Phys Med Rehabil 2015; 94(6): 483-498.

253. Szuba A., Achalu R., Rockson S.G. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. Cancer 2002; 95(11): 2260-2267.

254. Carati C.J. et al. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. Cancer 2003; 98(6): 1114-1122.

255. Ahmed Omar M.T., Abd-El-Gayed Ebid A., El Morsy A.M. Treatment of postmastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. J Surg Res 2011; 165(1): 82-90.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

256. Piller N.B. et al. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation//J Lymphoedema. 2010; 5.1: 15-2.

257. Jahr S., Schoppe B., Reisshauer A. 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 2008; 40(8): 645-650.

258. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. Физиотерапия Бальнеология Реабилитация 2011; 2: 11-17.

259. Shaw C., Mortimer P., Judd P.A. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. Cancer 2007; 109(10): 1949-1956.

260. Smith T.J. et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1999; 17(3): 1080-1082.

261. Llombart A. et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. Clin Breast Cancer 2012; 12(1): 40-48.

262. Goodwin P.J. PG 6.03 Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. The Breast 2015; 24: S11-S12.

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, заместитель директора ГБУЗ "Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ", Москва.

2. Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО, Москва.

3. Завалишина Лариса Эдуардовна, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО, Москва.

4. Закиряходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, Москва.

5. Королева Ирина Альбертовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета "Реавиз", врач-онколог, Самара.

6. Назаренко Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии ГБУЗ "Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ", Москва.

7. Палтуев Руслан Маликович, генеральный директор Общероссийской общественной организации "Российское общество онкомаммологов", старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова", Санкт-Петербург.

8. 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, Москва.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

9. Петровский Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по развитию онкологической помощи в регионах "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва.

10. Портной Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, ООО "Фрау Клиник", онколог-маммолог, Москва.

11. Семиглазов Владимир Федорович, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отдела ФБГУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, Санкт-Петербург.

12. Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург.

13. Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва.

14. Степанова Александра Михайловна, кандидат медицинских наук, главный реабилитолог центра диагностики и реабилитации "Восстановление", Москва.

15. 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, Москва.

16. Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва.

17. Франк Георгий Авраамович, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии РМАНПО, Москва.

18. Фролова Мона Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва.

19. Шатова Юлиана Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт.

20. Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Московская область, Обнинск.

21. Иванов Сергей Анатольевич, профессор РАН, доктор медицинских наук, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Московская область, Обнинск.

22. Хайлова Жанна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, Московская область, Обнинск.

23. Геворкян Тигран Гагикович, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина", Москва.

Конфликт интересов отсутствует.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики;
- студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме РМЖ в РФ и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

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.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в 3 года и не чаще, чем 1 раз в 6 мес. с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих РМЖ, но не чаще чем раз в 6 месяцев. 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.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

	систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай – контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

1. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 915н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Онкология".
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 782н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IIIB, C стадии (хирургическое лечение)".

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 N 612н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии – первично; I-IV стадии – прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)".

5. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 2738-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

6. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588).

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru.

Приложение Б

Алгоритмы действий врача

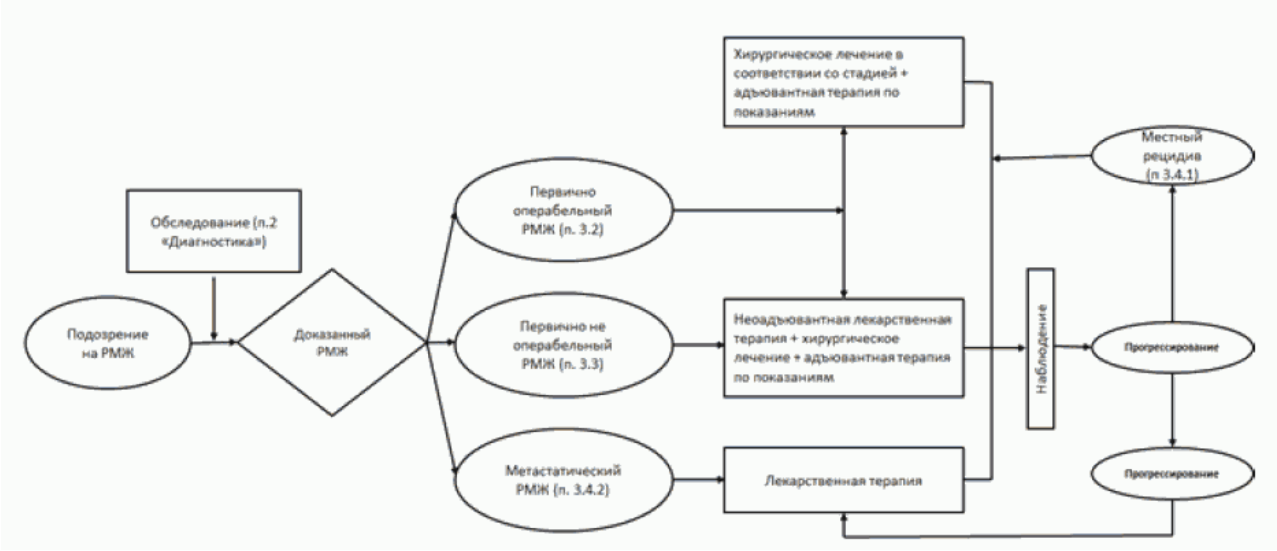

Рис. 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента с раком молочной железы

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

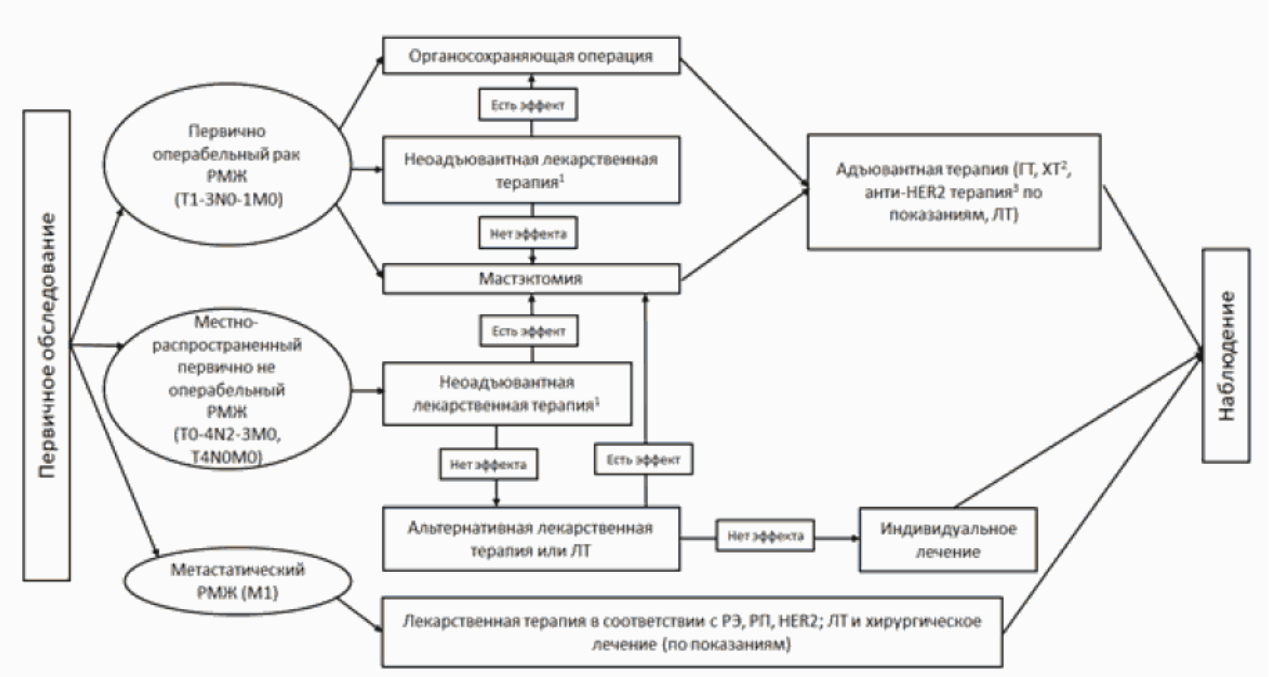

Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от клинической группы рака молочной железы

Примечания:

<1> Неоадъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадъювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (см. табл. 4, 5) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины и родственные соединения, таксаны, трастузумаб**, пертузумаб**, #Г-КСФ**), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

<2> Адъювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) может быть назначена адъювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м^2 в 1-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) [108].

<3> Пациентам HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (+/- пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

патоморфоза в первичной опухоли в молочного железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов [114].

Рис. 3. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии

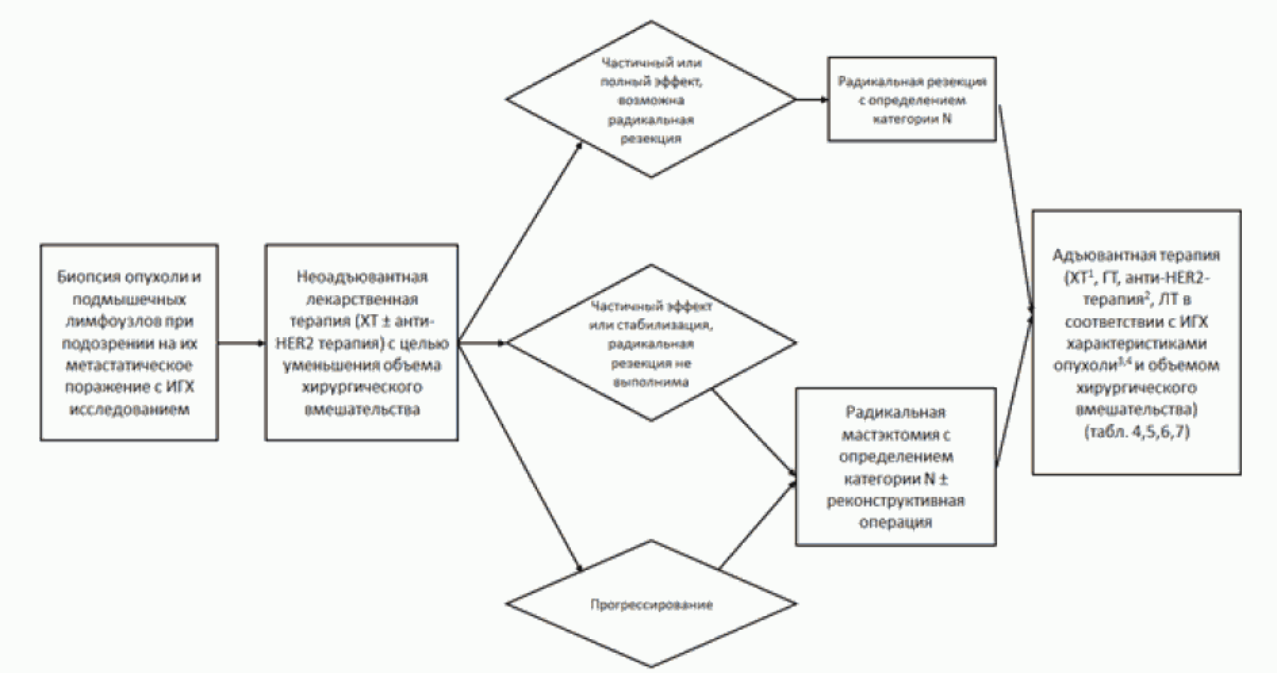

Рис. 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) в случае неоадъювантной лекарственной терапии

Примечания:

<1> Адъювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

послеоперационном периоде. Пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II--III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) может быть назначена адъювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м^2 в 1-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) [108].

<2> Пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (+/- пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочного железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов в качестве адъювантной терапии может быть назначен #трастузумаб-эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов [114];

<3> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа.

<4> Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

Рис. 5. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадъювантной терапии

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

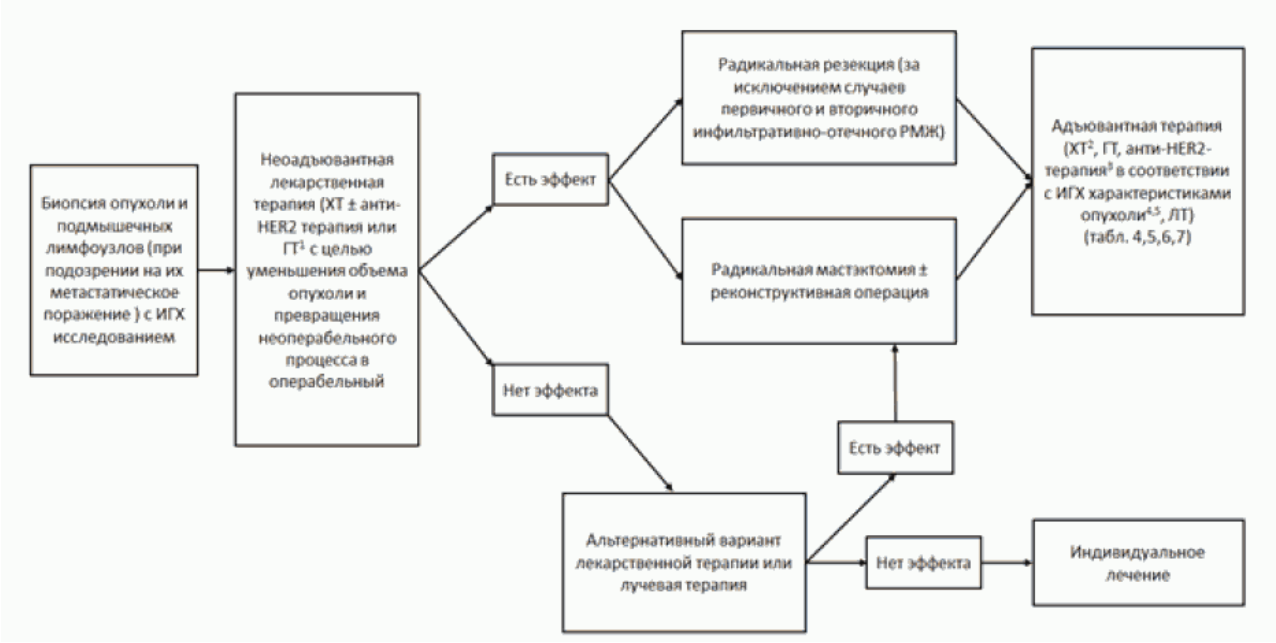

Рис. 6. Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично неоперабельного РМЖ (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0)

Примечания:

<1> Неоадъювантная ГТ может быть рекомендована пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

<2> Адъювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) может быть назначена адъювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м^2 в 1-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) [108].

<3> Пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (+/- пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочного железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов [114].

<4> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

<5> Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

<6> 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.

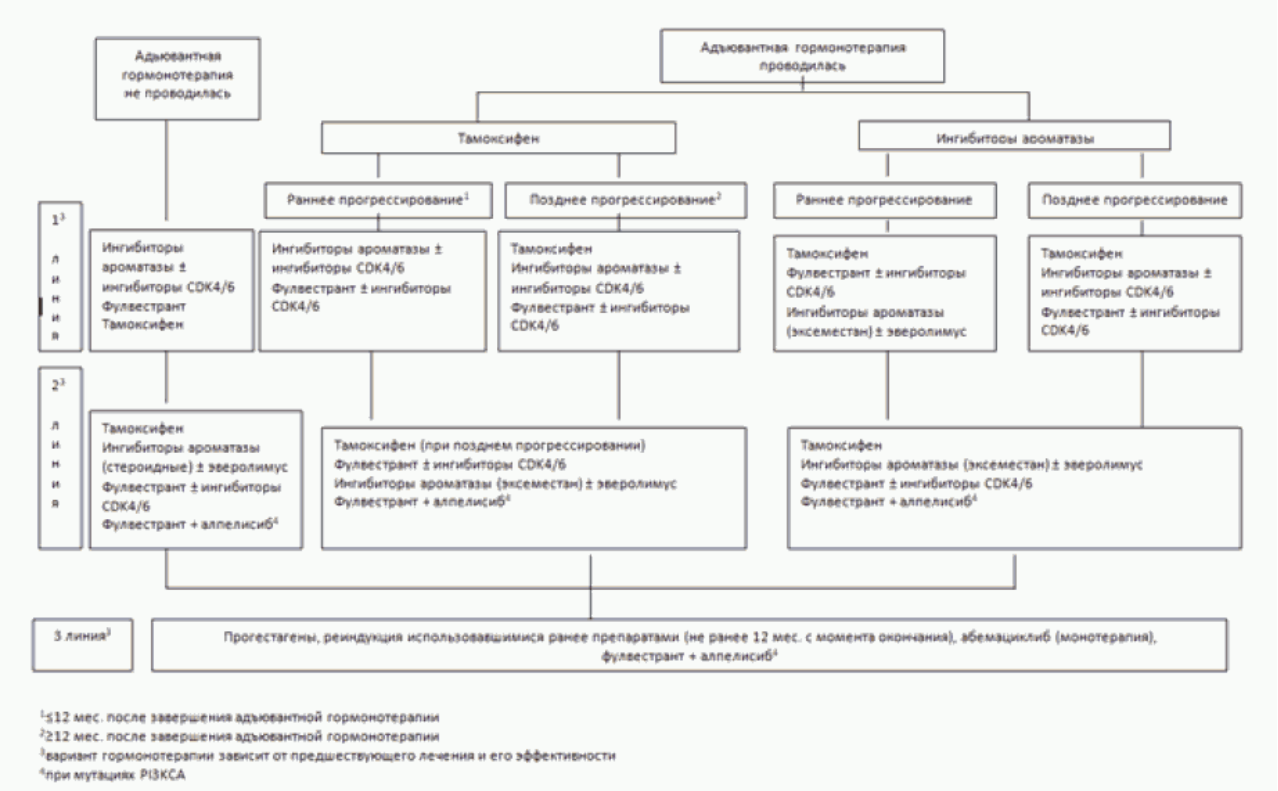

Рис. 7. Алгоритм выбора терапии люминального РМЖ у пациентов в менопаузе и женщин репродуктивного возраста, получающих овариальную супрессию, в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности

Примечания:

<1> ≤ 12 мес после завершения адъювантной ГТ.

<2> ≥ 12 мес после завершения адъювантной ГТ.

<3> Вариант ГТ зависит от предшествующего лечения и его эффективности.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

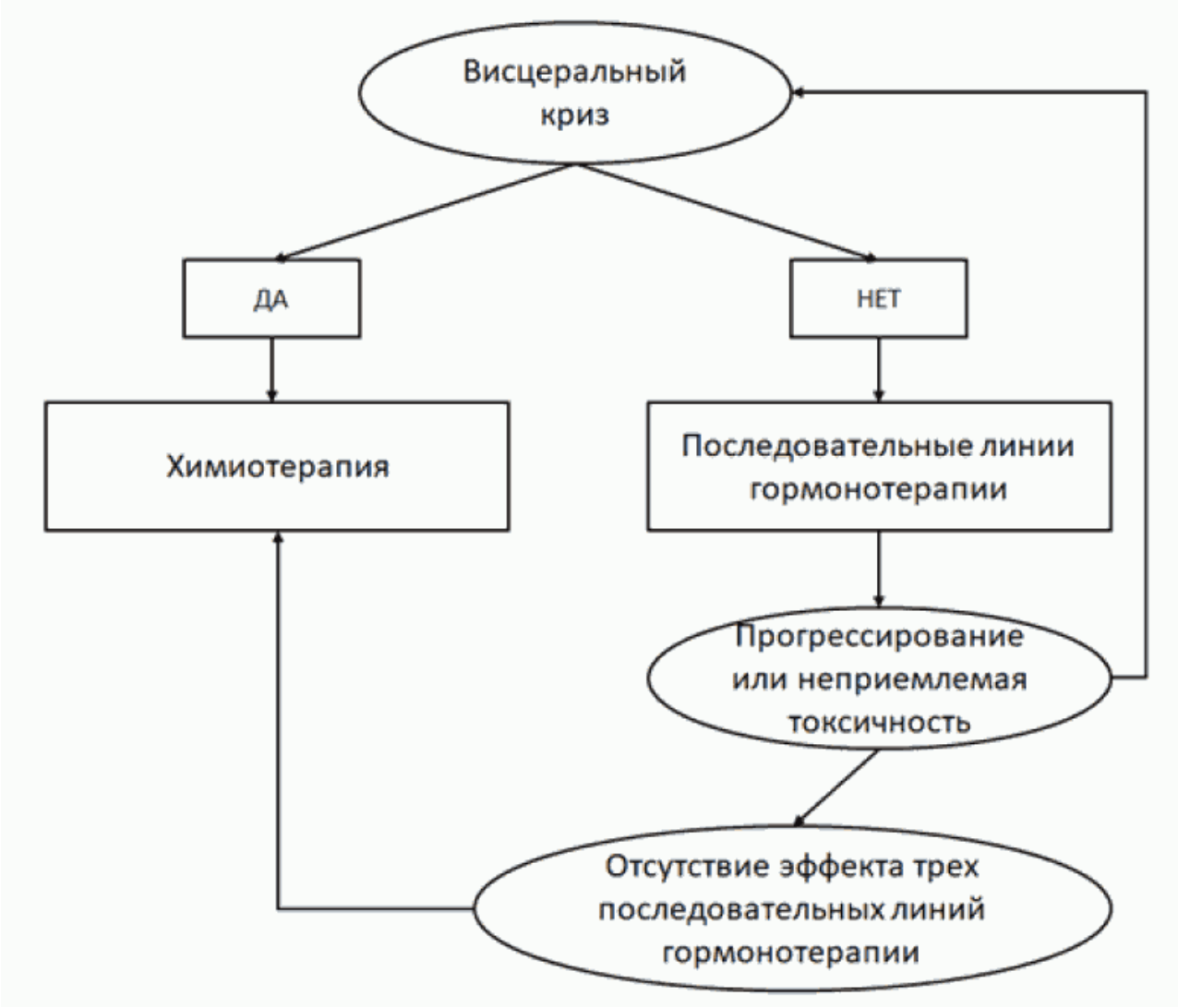

Рис 8. Рекомендуемый алгоритм лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы

Приложение В

Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии: связаться с врачом-онкологом; при отсутствии возможности связаться с врачом-онкологом обратиться к врачу общей практики:

- при повышении температуры тела ≥ 38 °С:
- обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики;
- осуществлять контроль температуры каждые 3 часа;
- при стоматите:
- диета: механически, химически и термически щадящая пища;
- обратиться к врачу-онкологу;
- при диарее:
- диета: исключить жирное, жареное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар;

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- обильное питье;
- обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики;
- при тошноте:
- обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики.

Приложение Г1-ГN

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Шкала оценки степени и стадии лимфедемы

В зависимости от этапов развития осложнения в России было предложено выделять следующие стадии вторичной лимфедемы: преходящий (I стадия), мягкий (II стадия), плотный (III стадия) и деформирующий (IV стадия) отек [180, 181].

Международным обществом лимфологов (International Society of Lymphology – ISL) [145] было выделено 4 степени тяжести и 3 стадии течения лимфедемы.

Степени лимфедемы

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 "афункциональная". Возможно формирование лимфосаркомы.

Стадии лимфедемы

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 I (легкой степени течения): видимый отек. Может формироваться ямка, но ее может и не быть.

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

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Степень лимфедемы по рекомендациям ISL оценивают по разнице окружностей конечностей.

В зависимости от разницы в окружностях конечностей в России предложена классификация, согласно которой выделяют следующие степени отека [180, 181]:

I – увеличение окружности пораженной конечности до 1-2 см

II – от 2 до 6 см

III – от 6 до 10 см

IV – более 10 см

Рекомендуется при установке диагноза постмастэктомической лимфедемы верхней конечности использовать классификации лимфедемы конечности по степени и стадии.

Приложение Г2

Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию (система RCB)

Название на русском языке: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию (система RCB).

Оригинальное название (если есть): Residual cancer burden.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Symmans W. F. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy//Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Т. 25. – N. 28. – С. 4414-4422.

Тип: индекс.

Назначение: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

Содержание (шаблон):

Система RCB – математическая модель, предложенная W.F. Symmans и соавт. в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости пациентов. В результате проведенного исследования авторами была предложена формула:

$$RCB = 1{,}4(f_{inv}d_{prim})^{0{,}17} + [4(1 - 0{,}75^{LN})d_{met}]^{0{,}17},$$

где $d_{prim} = \hat{a}d1d2$, где d1, d2 – микроскопические размеры ложа опухоли;

f_{inv} = (1 – (%CIS / 100))(%CA / 100) – выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;

LN – число лимфатических узлов с метастазами;

dmet – наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Ключ (интерпретация):

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

- RCB-0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;
- RCB-I (минимальная остаточная опухоль) – значение индекса < 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB-II (умеренная остаточная опухоль) – значение индекса 1,36-3,28, промежуточный

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

риск прогрессирования заболевания;

- RCB-III (выраженная остаточная опухоль) – значение индекса > 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный онлайн калькулятор, доступный на сайте

http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf.

Новые, изданные в 2020-2023 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.
Интернет-ссылка:
http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.

Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.