

Рак молочной железы

Клинические рекомендации

Л.Г. Жукова¹, Ю.Ю. Андреева², Л.Э. Завалишина², А.Д. Закирходжаев³, И.А. Королева⁴, А.В. Назаренко¹, Р.М. Палтуев⁵, А.А. Пароконная^{6,7}, А.В. Петровский⁶, С.М. Портной⁸, В.Ф. Семиглазов⁵, Т.Ю. Семиглазова^{5,9}, М.Б. Стенина⁶, А.М. Степанова¹⁰, О.П. Трофимова^{2,6}, С.А. Тюляндин⁶, Г.А. Франк², М.А. Фролова⁶, Ю.С. Шатова¹¹, А.А. Невольских¹², С.А. Иванов¹², Ж.В. Хайлова¹², Т.Г. Геворкян⁶

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательского онкологического институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», Самара, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ООО «Фрау Клиник», Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Центр диагностики и реабилитации «Восстановление», Москва, Россия;

¹¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические рекомендации

Для цитирования: Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Закирходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Франк Г.А., Фролова М.А., Шатова Ю.С., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 5–40. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823

Информация об авторах / Information about the authors

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Андреева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Закирходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, рук. отд-ния онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», врач-онколог

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Палтуев Руслан Маликович – ст. науч. сотр. отд-ния опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ген. дир. Общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов». ORCID: 0000-0002-0871-9453

Пароконная Анастасия Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохимирии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1710-0772

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Портной Сергей Михайлович – д-р мед. наук, онколог-маммолог, ООО «Фрау Клиник»

Семиглазов Владимир Федорович – акад. РАЕН, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. хирургическим отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0003-0077-9619

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5304-9682

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, гл. реабилитолог Центра диагностики и реабилитации «Восстановление»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Luliia lu. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Larisa E. Zavalishina – D. Sci. (Biol.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Aziz D. Zakiriakhodzhaev – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Irina A. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz"

Aleksei V. Nazarenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Ruslan M. Paltuev – Senior Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0871-9453

Anastasiia A. Parokonnaia – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1710-0772

Aleksandr V. Petrovskii – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Sergei M. Portnoi – D. Sci. (Med.), LLC "Frau Klinik"

Vladimir F. Semiglavov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RANS, Corr. Memb. RAS, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Tatiana lu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Marina B. Stenina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5304-9682

Aleksandra M. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery"

Oxana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-7204-370X

GUIDELINES

Breast cancer

Clinical recommendations

Liudmila G. Zhukova¹, Iuliia Iu. Andreeva², Larisa E. Zavalishina², Aziz D. Zakiriakhodzhaev³, Irina A. Koroleva⁴, Aleksei V. Nazarenko¹, Ruslan M. Paltuev⁵, Anastasiia A. Parokonnaia^{6,7}, Aleksandr V. Petrovskii⁶, Sergei M. Portnoi⁸, Vladimir F. Semiglazov⁵, Tatiana Iu. Semiglazova^{5,9}, Marina B. Stenina⁶, Aleksandra M. Stepanova¹⁰, Oxana P. Trofimova^{2,6}, Sergey A. Tyulyandin⁶, Georgii A. Frank², Mona A. Frolova⁶, Iuliana S. Shatova¹¹, Aleksei A. Nevol'skikh¹², Sergei A. Ivanov¹², Zhanna V. Khailova¹², Tigran G. Gevorkian⁶

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

⁵Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸LLC "Frau Klinik", Moscow, Russia;

⁹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery", Moscow, Russia;

¹¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹²Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Keywords: breast cancer, clinical guidelines

For citation: Zhukova LG, Andreeva Iu, Zavalishina LE, Zakiriakhodzhaev AD, Koroleva IA, Nazarenko AV, Paltuev RM, Parokonnaia AA, Petrovskii AV, Portnoi SM, Semiglazov VF, Semiglazova TI, Stenina MB, Stepanova AM, Trofimova OP, Tyulyandin SA, Frank GA, Frolova MA, Shatova IuS, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG. Breast cancer. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: D05, C50

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 379

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоматологов»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

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

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

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

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

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

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

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Франк Георгий Авраамович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Шатова Юлиана Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей мягких тканей и костей ФГБУ РНИОИ

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Sergey A. Tyulyandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Georgii A. Frank – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Mona A. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Iuliana S. Shatova – D. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology

Aleksei A. Nevol'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Tigran G. Gevorkian – deputy director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

- 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
 - 2.1. Жалобы и анамнез
 - 2.2. Физикальное обследование
 - 2.3. Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4. Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5. Другие диагностические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинской помощи
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
 - Критерии оценки качества медицинской помощи
 - Список литературы
 - Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
 - Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
 - Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и <Нет> противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
 - Приложение Б. Алгоритмы действий врача
 - Приложение В. Информация для пациента
 - Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография	CDK – циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases)
АСТ – аспартатаминотрансфераза	РМЖ – рак молочной железы	HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
АЧН – абсолютное число нейтрофилов	РМЭ – радикальная мастэктомия	Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках
БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов	РОД – разовая очаговая доза	NGS (next generation sequencing) – метод высокопроизводительного секвенирования
в/в – внутривенно	РП – рецепторы прогестерона	PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphatidylinositol 3-kinase)
в/м – внутримышечно	РЭ – рецепторы эстрогенов	PIK3CA – ген, кодирующий PI3K
ВГН – верхняя граница нормы	СЛУ – сторожевой лимфатический узел (узлы)	**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СОД – суммарная очаговая доза	#Препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)	УДД – уровень достоверности доказательств	
КТ – компьютерная томография	УЗИ – ультразвуковое исследование	
КСФ – колониестимулирующие факторы	УУР – уровень убедительности рекомендаций	
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка	
ГТ – гормонотерапия	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон	
ЛТ – лучевая терапия	ХТ – химиотерапия	
ЛФК – лечебная физическая культура	ЩФ – щелочная фосфатаза	
МЕ – международные единицы	ЭхоКГ – эхокардиография	
МРТ – магнитно-резонансная томография	BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)	
п/к – подкожно		
ПЦР – полимеразная цепная реакция		

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) – БСЛУ – метод получения гистологического материала из лимфатического узла (узлов), который считается первым/первыми на пути лимфогенного распространения опухоли. Желательно удаление не менее 2 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 за-

мену неработающего органа таким же органом, а также восстанавливающие физиологическую сущность, которая была нарушена в процессе хирургического вмешательства.

Линия химиотерапии (ХТ) – порядок введения химиотерапевтических препаратов, применяемый в зависимости от отношения к существующим стандартным протоколам.

Цикл ХТ – введение химиотерапевтического препарата в определенной дозе, режиме и методике введения, с учетом интервала между введениями.

Курс ХТ – совокупность циклов ХТ; назначение противоопухолевых препаратов по определенной, запланированной схеме с соблюдением различных временных интервалов между введениями лекарственных средств.

Адювантная ХТ – ХТ, применяемая после локального воздействия на опухоль с целью эрадикации или длительного подавления микрочелюстей.

Неоадювантная ХТ – ХТ, 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 ХТ – введение препаратов внутрь, подкожно (п/к), внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м) и ректально, рассчитанное на общий противоопухолевый эффект.

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

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование – метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым веществам и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу (антигену).

Радикальная лучевая терапия (ЛТ) – курательная 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 опухолю 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.

Опереальная 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.

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 РМЖ. У 3–10% пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах РМЖ (breast cancer gene – *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK*, *NBS1*, *TP53*). У остальных пациентов РМЖ имеет спорадический характер.

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

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

РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2018 г. зарегистрировано 70 682 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) – 1,97% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. – 5,87% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается число пациентов, у

которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2018 г. этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 г. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от РМЖ у женщин в 2018 г. – 1,6%. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, – 59,8%.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте (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].

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 г. [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
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	
	<ul style="list-style-type: none"> • Протоковая гиперплазия • Атипичная протоковая гиперплазия
8401/0	<ul style="list-style-type: none"> • Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы • Склерозирующий аденоз • Апокриновая аденома • 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
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией

Неинвазивные дольковые опухоли	
8520/2	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная • Низкой ядерной градации • Промежуточной градации • Высокой ядерной градации
Мезенхимальные опухоли молочной железы	
9120/0	<ul style="list-style-type: none"> • Сосудистые опухоли: • гемангиома неспецифицированная • ангиоматоз • атипичные сосудистые очаги
9126/0	• постлучевая ангиосаркома
9120/3	• ангиосаркома
9120/3	• ангиосаркома
8828/0	<ul style="list-style-type: none"> • Фибробластически и миофибробластические опухоли • Нодулярный фасцит • Миофибробластома • Фиброматоз десмоидного типа • Воспалительная миофибробластическая опухоль
8825/0	
8821/0	
8825/1	
9560/0	<ul style="list-style-type: none"> • Опухоли оболочек периферических нервов • Шваннома • Нейрофиброма • Зернисто-клеточная опухоль неспецифицированная • Зернисто-клеточная опухоль, злокачественная
9540/0	
9580/0	
9580/0	
8890/0	<ul style="list-style-type: none"> • Гладкомышечные опухоли • Лейомиома • Лейомиосаркома неспецифицированная
8890/3	
8850/0	<ul style="list-style-type: none"> • Опухоли жировой ткани • Липома • Ангиолипома • Липосаркома
8861/0	
8850/3	
	<ul style="list-style-type: none"> • Другие мезенхимальные опухоли и опухолевые состояния • псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия
Фиброэпителиальные опухоли молочной железы	
9010/0	Фиброаденома неспецифицированная
9020/1	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфома Беркитта • Эндемичная лимфома Беркитта • Спорадическая лимфома Беркитта • Лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом
9715/3	Имплантастассированная 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
8500/3	Рак
8500/2	<ul style="list-style-type: none"> • 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) [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;

T₀ – 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_{mic} – микроинвазия¹ ≤ 0,1 см в наибольшем измерении.

Примечания:

T_{1a} – опухоль >1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении;

T_{1b} – опухоль >5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении;

T_{1c} – опухоль >10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении;

T₂ – опухоль >20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении;

T₃ – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

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

T_{4a} – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

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

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

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

N – регионарные лимфатические узлы⁴;

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

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

N₂ – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) 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 (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) 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 (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

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

M – отдаленные метастазы;

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы⁵.

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 (СЛУ). Если классификация основывается только на данных БСЛУ без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN₁(sn);

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

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

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

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

pN₁ – микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) СЛУ;

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 (парастеральных) лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) СЛУ;

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

pN₂ – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов;

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

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

pN₃ – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (пара-

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

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

³Воспалительная форма 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 pT_x, а при клинической – T_{4d}. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂ и T₃, не влияя на стадирование.

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

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

стернальных) 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;

G₁ – высокая степень дифференцировки ткани, 3–5 баллов по шкале SBR⁶;

G₂ – умеренная степень дифференцировки ткани, 6–7 баллов по шкале SBR;

G₃ – низкая степень дифференцировки ткани, 8–9 баллов по шкале SBR;

G₄ – 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 СЛУ проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагают, что оценка подмышечных узлов выполнена после их диссекции.

Рубрикации X (ypN_x) нужно использовать, если не 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 табл. 1.

1.6. Клиническая картина заболевания или стояния (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 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 каменной 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.

Таблица 1. Группировка РМЖ по стадиям
Table 1. Grouping of breast cancer by stages

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 N ₀	M ₀ M ₀ M ₀
Стадия IIB	T ₂ T ₃	N ₁ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия IIIA	T ₀ T ₁ *	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

*T₁ включает T_{1mi}.

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 опухолью 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.

⁶SBR – шкала Scarff-Bloom-Richardson, Ноттингемская модификация.

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 ответствующих 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 – УУР С (уровень достоверности доказательств – УДД 5).

Комментарии: у 3–10% пациентов с РМЖ развитие заболевания имеет наследственный характер и может быть связано с наличием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и др.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РМЖ 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].

УУР А (УДД 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].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: при гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций для оценки функции яичников и планирования ГТ проводится исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови и уровня общего эстрадиола в крови (подробно см. в разделе 3.2).

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

УУР С (УДД 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, определяемого 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/calculator-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/nei 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 + альбумина в комбинации с «атезолизумабом» (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [15].

У пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ целесообразно определение в очаге опухоли первичной опухоли или метастатического очага мутаций в гене PIK3CA для решения вопроса о назначении комбинации аллелисиба 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].

УУР С (УДД 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») [17–20].

УУР С (УДД 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам билатеральную маммографию для оценки местного распространения РМЖ [5, 21].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных лимфатических узлов для оценки местного распространения РМЖ [5, 21].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** при наличии показаний выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез для оценки местного распространения РМЖ [21].

УУР В (УДД 1).

Комментарии: показания к выполнению МРТ молочных желез: возраст до 30 лет;

- наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*;
 - высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
 - наличие имплантов 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, 22, 23].
УУР С (УДД 2).
 - **Рекомендуется** выполнить всем пациентам УЗИ малого таза (комплексное) для уточнения степени распространенности РМЖ [24].
УУР В (УДД 3).
 - **Рекомендуется** выполнить компьютерную томографию (КТ) или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием в том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или малоинформативны [25].
УУР А (УДД 2).
 - **Рекомендуется** выполнить всем пациентам рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования [5, 22].
УУР С (УДД 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 рентгенологическим исследованием у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

- **Рекомендуется** выполнить скintiграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ [5].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: при операбельном РМЖ скintiграфия 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 [26].
УУР А (УДД 1).
- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением ИГХ-методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам *HER2*, индекса пролиферативной активности экспрессии *Ki67*) для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения [27–29].
УУР С (УДД 2).

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

- **Рекомендуется** выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микро-

препарата в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли для морфологического подтверждения диагноза [5, 26, 30–32].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** в случае начала лечения с неoadъювантной лекарственной терапией 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, 33].
УУР А (УДД 3).

- **Рекомендуется** для уточнения степени распространения РМЖ выполнить биопсию очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастатический характер в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [5, 34].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** выполнить биопсию и патологоанатомическое 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 ИГХ-методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам *HER2*, индекса пролиферативной активности экспрессии *Ki67*), определение амплификации гена *HER2* методом флуоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) гибридизации *in situ* – при необходимости [5, 35–37]; определение экспрессии белка PD-L1 ИГХ-методом – при метастатическом тройном негативном фенотипе РМЖ [15], а также определение мутаций в гене *PIK3CA* у пациентов с метастатическим гормонозависимым *HER2*-отрицательным РМЖ [16, 38].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с КТ с туморотропными радиофармацевтическими препаратами (с контрастированием или без) – ПЭТ-КТ для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирования обследований неоднозначны, особенно при местно-распространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [39].
УУР В (УДД 3).

- **Рекомендуется** выполнить МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге [39].
УУР В (УДД 3).

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам электрокардиографию для исключения патологии сердечно-сосудистой системы [40].
УУР А (УДД 3).

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуются** определение методом полимеразной цепной реакции 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 ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте ≤ 45 лет;
- у женщин ≤ 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].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не 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 [41, 42].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью сохранения репродуктивной функции на этапе обследования информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность [41–43].
УУР А (УДД 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 [41, 44, 45].
УУР С (УДД 4).
- **Рекомендуется** при выявлении РМЖ у беременной при желании сохранения ею беременности направить женщину в онкологическое учреждение, сотрудники которого имеют опыт лечения подобных пациенток. Тактика лечения должна обсуждаться на консилиуме с участием врача акушера-гинеколога [41].
УУР С (УДД 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, 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.). Рекомендательный 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 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) [48].

- **Рекомендуется** у пациентов с РМЖ проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии [Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).01. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01].
УУР С (УДД 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 [49, 50].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению пациенток с сопутствующими заболеваниями с целью оценки функционального состояния внутренних органов по показаниям проводить дополнительное обследование [46]:
 - эхокардиографию;
 - холтеровское мониторирование сердечного ритма;
 - исследование функции внешнего дыхания;
 - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока;
 - ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
 - консультацию врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и врачей других специальностей по показаниям.
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля над заболеванием перед началом неoadъювантной лекарственной терапии провести полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2 «Диагностика»), в том числе биопсию опухоли (выполняется врачом-хирургом или врачом-онкологом) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов (выполняется врачом-патологоанатомом) [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза, контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) 1 раз в год [47].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: расчет дозы в заданной мишени целесообразно проводить с учетом толерантности нормальных тканей [51]. 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% 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 [52].

Для полноценного локального контроля 3D-конформную ЛТ целесообразно 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.

При отсутствии линейных ускорителей электронов для полноценного локального контроля проводить дистанционную ЛТ на дистанционных γ -терапевтических аппаратах [52].

- **Рекомендуется** для точного воспроизведения укладки пациенток на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позиборды, подголовники, подставки под колени [52].
УУР С (УДД 5).
 - **Рекомендуется** проводить ЛТ 5 дней в неделю [53, 54].
УУР С (УДД 5).
- Комментарии:** не рекомендуется начинать ЛТ в пятницу, а заканчивать в понедельник, так как это снижает эффективность проводимой терапии.

Клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ [0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии];
- местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) 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 РМЖ (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) [54].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: при необходимости целесообразно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (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 [55, 56].
УУР А (УДД 3).

Комментарий: «чистым» считается отсутствие инвазивного рака на расстоянии >2 мм от края резекции [55, 56].

• **Рекомендуется** пациенту при необходимости выполнение с эстетической целью симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе [56].
УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [57].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей ЛТ.

• **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 [58, 59].
УУР С (УДД 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 [60].
УУР В (УДД 2).

• При технической невозможности выполнения БСЛУ **рекомендовано** выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I уровня) для обеспечения оптимального локального контроля [60].
УУР С (УДД 5).

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

• **Не рекомендуется** в случаях обнаружения микрометастаза в СЛУ выполнение пациентам лимфаденэктомии [60–62].
УУР А (УДД 2).

• **Не рекомендуется** после мастэктомии проводить ЛТ [63].
УУР А (УДД 3).

• **Рекомендуется** всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива [64].
УУР А (УДД 1).

Комментарий: 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 прогресси-

рования 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 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны [65].
УУР С (УДД 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) [66, 67].
УУР А (УДД 1).

Комментарий: при адъювантной терапии рака in situ (протоковым или дольковым) ХТ и овариальная супрессия не показаны.

• **Рекомендуется** при положительных РЭ и РП для пациентов в постменопаузе рассмотреть назначение ГТ ингибиторами ароматазы (см. раздел 3.2) для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе [67, 68].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: при адъювантной терапии рака in situ (протоковым или дольковым) ХТ и овариальная супрессия не показаны.

3.2.2. Стадии I (T1N0M0) и IA (T2N0M0) [локальная терапия]

• **Рекомендуется** для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) [53, 54].
УУР А (УДД 2).

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

• **Рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство в сочетании с БСЛУ [69].
УУР А (УДД 2).

• При обнаружении элементов опухоли в краях резекции **рекомендуется** повторная операция – ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции [69–72].
УУР С (УДД 4).

• **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [57, 59].
УУР С (УДД 4).

Комментарий: использование 5 и более клипс позволяет оптимальным образом визуализировать зону для последующей ЛТ.

• **Рекомендуется** при невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ выполнить подмышечную лимфаденэктомию (I–II уровни) [69].
УУР А (УДД 2).

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

• **Рекомендуется** пациентам выполнение подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет врач-хирург) с БСЛУ для достижения оптимального локального контроля над болезнью и удовлетворительных косметических результатов [69, 70].
УУР А (УДД 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 [69, 70].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург или врач-онколог в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэкто-

мии: предпочтительным является БСЛУ. В случаях обнаружения микрометастазов в 1–2 СЛУ выполнение лимфаденэктомии необязательно [73]. В случаях обнаружения метастаза при плановом гистологическом исследовании в одном из исследованных СЛУ проведение ЛТ на аксиллярную зону в дозе 50 Гр может служить альтернативой подмышечной лимфаденэктомии [55].

- **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 [74].

УУР С (УДД 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) [53, 75, 76]. При отсутствии показаний к адъювантной полихимиотерапии послеоперационный курс дистанционной ЛТ рекомендовано начать в сроки 12 нед 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 [77–79].

УУР А (УДД 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 [53].

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

При назначении адъювантной ПХТ ЛТ рекомендовано начать по завершении всей запланированной полихимиотерапии после восстановления нормальных показателей крови (обычно через 3–4 нед) [вне зависимости от длительности курса ХТ].

Следует рассмотреть целесообразность ЛТ 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 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, возраст старше 50 лет с G3, при опухолевых клетках в краях резекции) [80, 81].

УУР А (УДД 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 [80, 82].

- **Рекомендуется** при назначении ГТ и/или анти-HER2-терапии ЛТ проводить одновременно с ГТ и/или анти-HER2-терапией [53, 79, 83, 84].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: у пациентов с РМЖ старше 70 лет с T1N0M0 и положительным по РЭ статусом опухоли при отсутствии других факторов риска возможно рассмотреть отказ от проведения ЛТ на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющей операции при условии проведения в дальнейшем длительной ГТ [53, 85].

3.2.3. Стадии ПА (T1N1M0), ПВ (T2N1M0, T3N0M0), ПИА (T3N1M0) [локальная терапия]

- **Рекомендуется** пациентам выполнение резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [71, 86–88].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: возможно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического (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 рентгенопозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ [59].

УУР 4 (УДД С).

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

- **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью при невозможности органосохраняющей операции выполнение подкожной или кожносохраняющей 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 [77].

УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции либо подкожной мастэктомии выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля над болезнью [77, 86].

УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** при стадии T3N0 выполнение БСЛУ для уточнения степени распространения РМЖ [60].

УУР В (УДД 2).

- При выявлении метастатического поражения СЛУ **рекомендуется** выполнение подмышечной лимфаденэктомии для достижения оптимального локального контроля над болезнью [83].

УУР А (УДД 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 [53, 75, 76, 86, 90].

УУР А (УДД 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 ± «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 одним пораженным лимфатическим узлом при отсутствии факторов высокого риска рецидива опухоли];
- при pN₀, размере опухоли >5 см – на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока;
- при pN₀, размере опухоли <5 см и наличии опухолевых клеток на расстоянии <1 мм от края резекции – рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока [53, 63, 69].

- **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ после органосохраняющих операций [53, 79, 86].

УУР А (УДД 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 + «буст» на ложе удаленной опухоли (10–16 Гр за 5–8 фракций) по показаниям (см. выше);
- при N_0 рассмотреть целесообразность облучения оперированной молочной железы и над-/подключичной и парастернальной зоны 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, суммарная очаговая доза – СОД 46–50 Гр);
- при поражении 1–3 лимфатических узлов (N_1) проводить ЛТ на оперированную молочную железу, над-/подключичную, ipsilateralную парастернальную и часть подмышечной зоны (как зону особого риска) РОД 2 Гр, СОД 45–50 Гр;
- послеоперационный курс дистанционной ЛТ при отсутствии в плане лечения адъювантной ХТ рекомендовано начать в сроки до 12 нед 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 нед) ЛТ возможно проводить одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией [54, 83].

При планировании подкожной или кожносохраняющей 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 [79, 86].

3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная)

- **Рекомендуется** для снижения риска рецидива и смерти проводить лекарственную (адъювантную/неоадъювантную) терапию [36].
УУР С (УДД 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 [36].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: при опухолях небольших размеров (<5 мм) в сочетании с N_0 , являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной ГТ (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) [36];
- адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана; ХТ таксанами рекомендуется проводить одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана [36];
- 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 [36];
- при проведении ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности и избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукации доз препаратов и увеличения интервалов между курсами [35];

- 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 [91].

Последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 3 [36].

- Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии при HER2-отрицательном РМЖ применять режимы адъювантной ХТ на основе антрациклинов и родственных соединений и таксанов [37, 91, 94–106]; см. табл. 4.

УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии пациентам с 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, 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/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108], см. табл. 4.

УУР С (УДД 2).

- **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) [36, 53].

УУР С (УДД 5).

- **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 [37, 53, 94–96, 108].

УУР С (УДД 5).

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов РМЖ [35, 36]	
Table 2. Surrogate identification of molecular biological subtypes of breast cancer [35, 36]	
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 (нелюминальный)	• HER2-положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	• Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹Значение 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.) [92];
²пороговым значением при определении РП считается 20% [93].

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и стадии РМЖ [37, 94–96]
Table 3. Recommended algorithm for prescribing adjuvant systemic therapy, depending on the molecular biological subtype and stage of breast cancer [37, 94–96]

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 • ≥Т3 В качестве ХТ рекомендуются режимы АС/ЕС (4 курса) или DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] (4 курса); схемы и дозы – см. табл. 4
Люминальный В (HER2-отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При Т1а (≤5 мм) и N₀: только адъювантная ГТ Для остальных пациентов (в дополнение к адъювантной ГТ): • при Т1b-с и N ₀ : рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Кi67 • при Т2 и N ₀ : АС/ЕС (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 Т3 или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 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 Т1а (≤5 мм) и N₀: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны При Т1b, с (>5 мм, но ≤20 мм) и N₀: возможна ХТ 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 – см. табл. 5, 7 При Т2–Т3 (>20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса доцетаксела**/12 еженедельных введений паклитаксела**) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** ± пертузумаб**) или DCН [°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 Т1а (≤5 мм) и N₀: системная терапия не показана При Т1b, с (>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 Т2–Т3 (>20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса АС/ЕС → 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 Т1а (≤5 мм) и N₀: системная терапия не показана При Т1b и N₀ возможно проведение 4 курсов ХТ DC [°доцетаксел** + °циклофосфамид**] При Т1с–Т3 или N+: ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами (4 курса АС/ЕС → 4 курса °доцетаксела**/12 еженедельных введений #паклитаксела**) в связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости пациентов с тройным негативным, в том числе BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении соединений платины к 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 – см. табл. 8)

- **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 патоморфоза 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 [113], см. табл. 5.
УУР В (УДД 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 [113].

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии проводить адъювантную ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями независимо от

возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, выполнения адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии [17].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ и/или РП в ≥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 табл. 6, 7 [108, 126, 127].

УУР С (УДД 5).

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 тромбоемболических 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 тамоксифе-

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ [37, 91, 94–96, 107, 109–113] Table 4. Recommended regimens for adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer [37, 91, 94–96, 107, 109–113]	
АСx4 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 [109]
АСx4 ¹⁻³	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 [110]
АСx4 → Dx4 ¹	АС (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 [111]
АСx4 → Px12 ^{1,4}	АС (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 [93]
АСx4 → Px4 ^{1,5}	АС (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 [111]
Cx4 → Px4 ¹⁻³	АС (*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 [94]
АСx4 → Px12 ¹⁻⁴	АС (*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 [53, 94, 108]
DCx4 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 [109]
CMF ⁶	*Циклофосфамид** 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + *метотрексат** 40 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + *фторурацил** 600 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [112]
*Капецитабин** (монотерапия) ⁷	*Капецитабин** 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108]

¹Доксорубицин** может быть заменен на *эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС [114]);
²требуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ); *филграстим** 5 мкг/кг п/к через 24–72 ч 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 п/к однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
³режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Кi67) вариантах РМЖ;
⁴при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч 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 абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0×10⁹/л [118];
⁵режим введения паклитаксела** 175 мг/м² 1 раз в 3 нед является менее эффективным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ [91];
⁶при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;
⁷пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные PЭ, PП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно вышеприведенной рекомендации [107].

ном**. Ароматазы ингибиторы III поколения (летрозол, анастрозол**, экземестан) равно эффективны.

Критерии менопаузы [53]:

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

При сохранной 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 ГнРГ; 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 ГнРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед после первого введения аналогов ГнРГ;
- аналоги ГнРГ 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 ГнРГ, подавляющие функцию яичников обратимо [17].
УУР С (УДД 2).

- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля над заболеванием проведение неoadъювантной лекарственной терапии [137–139].
УУР – А (УДД 1).

Комментарий: неoadъювантная 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 Кi67) при наличии четких показаний для проведения ХТ 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 ЛГ 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 (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутритротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной системной неoadъювантной терапии первично операбельного РМЖ использовать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, представленный на рис. 4, 5 [35, 140–147].
УУР – С (УДД 5).

Комментарий: очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выжи-

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ [53, 94, 103, 105, 108, 119–122]
Table 5. Recommended regimens for adjuvant drug therapy for HER2-positive breast cancer [53, 94, 103, 105, 108, 119–122]

АСx4 → (D + трастузумаб**)x4 ¹⁻⁴	АС (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 [121]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x12 ¹⁻⁵	АС (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 [103]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x4 ¹⁻⁴	АС (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 [103, 108]
(P + трастузумаб**)x12 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 [105]
(DC + трастузумаб**)x4 ^{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 + 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]
DCHx6 ²⁻⁴	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин** АУС-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 [53, 122]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x12 ¹⁻⁸	АС (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 [123]
АСx4 → (P + трастузумаб**)x4 ^{1-4,7,8}	АС (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 [119]
АСx4 → (таксаны + трастузумаб** + пертузумаб**)x4 ^{1-3,5,9}	АС (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 [53, 108, 120]
(DCH + пертузумаб**)x6 ^{2,3,7,9}	Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин** АУС-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 [53, 108, 120]
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 [113]

¹Доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [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 фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);
²введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) целесообразно начинать одновременно с безантрациклиновым таксаносодержащим режимом;
³возможно 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 [124, 125];
⁴длительность 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;
⁵при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч 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 ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л [118];
⁶целесообразно рассмотреть применение данного режима при T1b, c (>5 мм, но ≤20 мм) и N₀;
⁷показано профилактическое назначение Г-КСФ: филграстим** 5 мкг/кг п/к через 24–72 ч после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надир, или нэфилграстим** в дозе 6 мг, или эмтазилграстим** в дозе 7,5 мг п/к, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
⁸режим с уплотненным введением химиопрепаратов целесообразно рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким К1б7) вариантах РМЖ;
⁹режим показан при сочетании следующих признаков: не проводилась неоадъювантная лекарственная терапия, N₀2; пертузумаб** вводится в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес;
¹⁰рекомендуется пациенткам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно вышеприведенной рекомендации [113].

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной ГТ РМЖ
Table 6. Recommended drugs for adjuvant hormone therapy for breast cancer

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен** 20 мг/сут внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы ²	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сут внутрь ежедневно Экземестан 25 мг/сут внутрь ежедневно
Аналоги ГнРГ ³	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [126] Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [127]

¹Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется пациенткам 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;
²показано использовать только у пациенток в менопаузе; у пациенток с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия;
³показано использовать только у пациенток с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ароматазы ингибиторами; гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной ГТ РМЖ в зависимости от функции яичников Table 7. Recommended regimens for adjuvant breast cancer therapy depending on ovarian function	
Режимы ГТ	Примечания
Пременопауза	
*Тамоксифен** 5 мг/сут внутрь, ежедневно, 3 года [67]	Только при раке in situ
Тамоксифен** 5 лет [128]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен** 10 лет [129]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [130]	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 [130]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹⁻⁴
Постменопауза	
Тамоксифен** 5 лет [131]	
*Тамоксифен** 5 мг/сут внутрь, ежедневно, 3 года [67]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [132]	
Ароматазы ингибиторы 2–3 года, далее – тамоксифен** 2–3 года [133]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен** 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно – 5 лет) [133]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [134, 135]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 10 лет [131]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [136]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся Т3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Кi67, выраженная лимфоваскулярная инвазия;	
² рекомендуемая продолжительность оварииальной 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 оварииальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном** или ароматазы ингибиторами) возможен отказ от адъювантной ХТ.	

ваемость. 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 [95, 148].
УУР С (УДД 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 (табл. 8) [35, 53, 54].
УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ [35, 37, 149].
УУР С (УДД 4).
- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 нед после окончания неоадъювантной ХТ [150, 151].
УУР С (УДД 4)
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 [22];
 - 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 с 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/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107]; у пациентов HER2-положительным РМЖ – трастузумаб эмтанзин** (3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов) [113];
- оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. 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 с гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ингибиторы ароматазы, а также пациентам, которым проводится оварииальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза [161];
- 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/сут внутрь ежедневно + кальция карбонат 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно длительно [161].
УУР С (УДД 5).

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии РМЖ [35, 94–96]
Table 8. Recommended regimens for neoadjuvant drug therapy for breast cancer [35, 94–96]

HER2-отрицательный	
АС×4 → D×4 ¹	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [96, 108, 152, 153]
АС×4 → P×12 ^{1,2}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [91, 94, 108]
АС×4 → P×4 ^{1,3,4}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [94]
АС×4 → P×12 ¹⁻⁴	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [53]
АС×4 → (P + карбоплатин)×12 ¹⁻⁵	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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** АUC-6 в/в 1 раз в 3 нед, 4 цикла [108, 154]
CMF ⁶	[†] Циклофосамид** 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + ^{††} метотрексат** 40 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + [‡] фторурацил** 600 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [112]
HER2-положительный	
АС×4 → (D + [†] трастузумаб**)×4 ^{1,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [108, 155]
АС×4 → (P + [†] трастузумаб**)×12 ^{1,2,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [95, 123]
DCH×6 ^{4,8,9}	[‡] Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + [†] карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [156]
АС×4 → (P + [†] трастузумаб**)×12 ^{1-4,7-9}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [53, 108]
АС×4 → (D + [†] трастузумаб** + пертузумаб**)×4 ^{1,3,4,7-10}	АС (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + [†] циклофосамид** 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 [108, 157]
(DCH5 + [†] пертузумаб**)×6 ^{4,8-10}	[‡] Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + [†] карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб** 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [157, 158]

¹Доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [114];
²при использовании еженедельных введений [‡]паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч 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≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0×10⁹/л [118];
³режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Кi67) вариантах РМЖ [159];
⁴показано профилактическое назначение Г-КСФ: [†]филграстим** 5 мг/кг п/к через 24–72 ч 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 п/к, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов [94, 115–117];
⁵режимы с включением соединений платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе;
⁶при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;
⁷не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицин**, эпирубицин**) и анти-HER2-препаратов ([†]трастузумаб**, ^{††}пертузумаб**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний) [160];
⁸введение анти-HER2-препаратов (трастузумаб**, пертузумаб**) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксаносодержащим режимом;
⁹возможно использование лекарственной формы трастузумаб** для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [124, 125];
¹⁰режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях ≥T2 или N+.

3.3. Местно-распространенный первично неоперабельный инвазивный РМЖ

- **Рекомендуется** при РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной форме с целью уменьшения размеров опухоли и достижения операбельного состояния на первом этапе проводить лекарственную терапию [162].
УУРА (УДД 2).
- **Рекомендуется** при местно-распространенном первично неоперабельном РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной форме соблюдать принципы лечения, представленные на рис. 5, 6 [36].
УУРА (УДД 1).

3.3.1. Лекарственная терапия

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии при первично неоперабельном РМЖ руководствоваться теми же правилами, что и при первично операбельном (см. раздел 3.2; см. рис. 5, 6; табл. 8) [53].
УУР 5 (УДД 5).

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии пациентом в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ проводить неоадъювантную терапию ароматазы ингибиторами [163].
УУР В (УДД 2).
Комментарий: терапию ингибиторами ароматазы целесообразно проводить в течение 4–8 мес или до достижения максимального эффекта.
- **Не рекомендуется** адъювантная ХТ, если все запланированные курсы проведены до операции [53, 95, 164].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** у пациентов с 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, 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо

от состояния регионарных лимфатических узлов), адьювантная ХТ *капецитабином** 2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 107, 108].

УУР С (УДД 5).

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

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** адьювантная анти-HER2-терапия всем пациентам при HER2-положительных опухолях [36, 165].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** у пациентов с HER2-положительным РМЖ, получивших неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом** (\pm пертузумаб**), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, или, при невозможности оценки по RCB, 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии назначение трастузумаба эмтанзина** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113].

УУР В (УДД 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 [113].

3.3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок до 7 нед после окончания неоадьювантной ХТ [150, 151].

УУР С (УДД 4).

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием и сохранения органа выполнить органосохраняющую операцию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией при стадиях IIA и IIB при получении хорошего эффекта после неоадьювантной лекарственной терапии [166–168].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнить мастэктомию [167, 168].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: объем оперативного вмешательства определяет врач-хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения объема опухоли и объема молочной железы. Желательно рассмотреть возможность выполнения подмышечной или кожносохраняющей 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 с местно-распространенными формами РМЖ вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неоадьювантной лекарственной терапии [48, 169].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: начало ЛТ – через 4–12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адьювантной ХТ – через 3–4 нед 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 [86].

УУР В (УДД 1).

Комментарии:

- над-/подключичную, цепочку ipsilaterальных парастеральных 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 болусов для создания адекватного дозового распределения.

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственной терапии или отказе пациента от операции провести курс дистанционной ЛТ [48, 170].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: ЛТ проводится в период от 2 до 4 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после 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 [48, 170].

УУР С (УДД 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 [48].

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее ЛТ проводить по радикальной программе [171].

УУР С (УДД 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 [48]. 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 РМЖ

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 [36]:

- при тройном негативном фенотипе – адьювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов и родственных соединений, если они назначались ранее);
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе – только адьювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;
- при HER2-положительном фенотипе – ХТ + анти-HER2-терапия \pm 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 том числе с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. раздел 3.2) [53].

УУР С (УДД 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 том числе остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения.

3.4.2. Лечение диссеминированного РМЖ

- **Рекомендуется** с целью улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности проводить лекарственное лечение пациентам с диссеминированным РМЖ [172].

УУР С (УДД 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, 173].

УУР С (УДД 5).

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

- **Рекомендуется** для решения вопроса о назначении пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ 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, 38].

УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** для решения вопроса о назначении #паклитаксела + 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 ИГХ-оценки лиганда-1 белка программируемой смерти *in vitro* диагностике [15].

УУР А (УДД 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) [53].

УУР С (УДД 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 мес и более рутинное назначение препаратов, влияющих на минерализацию костей: деносумаба** 120 мг п/к 1 раз в месяц или бифосфонатов (золедроновая кислота** 4 мг в/в 1 раз в 1–3 мес [174], памидроновой кислоты 90 мг 1 раз в месяц [175], ибандроновой кислоты 6 мг 1 раз в месяц [176], клодроновой кислоты 1500 мг в/в 1 раз в месяц [177]). На фоне применения любого остеомодифицирующего агента необходим прием колекальциферола** 400–800 МЕ/сут внутрь ежедневно + кальция карбоната 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно длительно [177, 178].

УУР А (УДД 1).

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

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности лечения проводить ГТ гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов [179, 180].

УУР С (УДД 2).

Комментарии: исключение составляют быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ, 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) [35].

УУР С (УДД 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) [180].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** во время проведения гормонотерапии каждые 1–3 мес оценивать симптомы болезни и общее состояние пациента, каждые 2–6 мес выполнять объективную оценку эффективности проводимой ГТ при помощи КТ [53].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: скинтиграфию следует выполнять каждые 4–6 мес, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53].

- **Рекомендуется** пациентам с сохранной функцией яичников выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 3.2) и назначить ГТ, рекомендованную пациентам в менопаузе (см. табл. 9, рис. 7) [181].

УУР С (УДД 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 [173].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** при неэффективности трех последовательных линий ГТ (это свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения) назначать ХТ [180].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: при выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников, предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм ГТ пациентов в менопаузе представлен на рис. 7.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии выполнять ХТ следующим категориям пациентов:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза [33, 34].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: стандарта ХТ 1-й 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 том числе адъювантной/неадъювантной ХТ, если таковая проводилась.

Таблица 9. Рекомендуемые эндокринные препараты и режимы ГТ метастатического HER2-отрицательного РМЖ [16, 35–37, 179–195]
Table 9. Recommended endocrine drugs and HT regimens for metastatic HER2-negative breast cancer [16, 35–37, 179–195]

Аналоги ГнРГ ¹	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в месяц Любой из препаратов назначается на весь период ГТ [180]
Селективные модуляторы PЭ ²	Тамоксифен** 20 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [179–182, 184] Торемифен 60 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [182]
Антагонисты PЭ ³	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни; длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [182, 183]
Фулвестрант** + ингибиторы протеинкиназы (cyclin-dependent kinases) (CDK) 4/6 ^{3,4,8}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни) + палбоциклиб** [185, 186] 125 мг/сут, или рибоциклиб** [187] 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней), или абемациклиб** [188, 189] по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования либо неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы III поколения (нестероидные) ³	Анастрозол** 1 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [180, 183, 184] Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [180]
Ингибиторы ароматазы III поколения + ингибиторы протеинкиназы (CDK) 4/6 ^{3,4,8}	Анастрозол** 1 мг/сут, или летрозол 2,5 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + палбоциклиб** [190] 125 мг/сут, или рибоциклиб** [191] 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней), или абемациклиб** [192] по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования либо неприемлемой токсичности ⁷
Ароматазы ингибиторы III поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [193]
Фулвестрант** + аллелисиб ⁹	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в 1-й месяц – по 500 мг в 1 и 15-й дни) + аллелисиб 300 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности ¹⁰ [16]
Эксеместан + эверолимус** ^{3,5}	Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус** 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [194]
Прогестагены ³	Медроксипрогестерон** 500–1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования токсичности или неприемлемой токсичности [180]
Абемациклиб** ^{6,7}	Абемациклиб** 400 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [195]

¹Только для пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами PЭ, ароматазы ингибиторами, прогестагенами); ГнРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней;
²для пациентов в менопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена** в рутинной практике не рекомендуется;
³только для пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГнРГ или овариэктомия);
⁴при развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба** до 100 и 75 мг/сут, рибоциклиба** – до 400 и 200 мг/сут, абемациклиба** – до 200 и 100 мг/сут внутрь (в два приема); см. инструкции по применению препаратов;
⁵для 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 ближайше 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**;
⁶при прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ;
⁷при развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба** до 300, 200 и 100 мг/сут внутрь (в два приема); см. инструкцию по применению препарата;
⁸комбинация ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом** является предпочтительной опцией 1 и 2-й линий лечения, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности;
⁹комбинация ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) аллелисиба с фулвестрантом** рекомендуется при наличии мутаций в гене PIK3CA пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на монотерапии или комбинированной ГТ. Аллелисиб не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1-го типа, а также с неконтролируемым диабетом 2-го типа. До начала применения аллелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень гликированного гемоглобина. При уровне гликированного гемоглобина выше 7,0% перед назначением терапии аллелисибом требуется консультация эндокринолога;
¹⁰при развитии токсичности возможна редукция дозы аллелисиба до 250 или 200 мг/сут (см. инструкцию по медицинскому применению препарата).

- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии использовать антрациклины/антрациклинсодержащие режимы в 1-й линии, если они не назначались ранее [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии в качестве комбинированной терапии использовать антрациклинсодержащие режимы (АС/ЕС), режим СМФ/метрономный режим (циклофосамид**/метотрексат**), а также режимы, включающие соединения платины (в комбинации с таксанами, гемцитабином**); см. табл. 10 [35].
УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** комбинировать между собой антрациклины и родственные соединения, таксаны, винорелбин**, капецитабин** [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при рецидивном и метастатическом РМЖ использовать режимы ХТ, приведенные в табл. 10 [35, 36, 185–215].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности продолжать ХТ с использованием одной и той же комбинации до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не является основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие неприемлемой/дозолимитирующей токсичности [35].
УУР С (УДД 5).
Комментарии: не существует стандартных подходов к проведению 2-й и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после 3-й линии может обсуждаться для пациентов в удовлетво-

Таблица 10. Режимы ХТ, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ [23] Table 10. Chemotherapy regimens recommended for recurrent and metastatic breast cancer [23]
Антрациклиновые^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> • АС: доксорубин** 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы доксорубина** 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [196] • ЕС: эпирубицин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы эпирубина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [108, 216] • Доксорубин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы доксорубина** 450–500 мг/м² адьювантной терапии [196] • Эпирубицин** 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования, или приемлемой токсичности, или достижения суммарной дозы эпирубина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) [197]
Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> • [#]Паклитаксел** [198] 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или приемлемой токсичности³ • Паклитаксел** [199] 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности; • Паклитаксел** [200] 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности³ • [#]Доцетаксел** [201] 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности • [#]Паклитаксел** [202] 80 мг/м² в/в + [#]карбоплатин** [221] АUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или приемлемой токсичности; • (Паклитаксел + альбумин) 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [203] • [#]Паклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + [#]бевацизумаб** 10 мг/кг в/в в 1 и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждый 21 день до прогрессирования или приемлемой токсичности⁴ [108, 204] • [#]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 приемлемой токсичности⁴ [205, 206] • (Паклитаксел + альбумин) 100 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + атезолизумаб** 840 мг в/в в 1 и 15-й дни каждые 4 нед⁵ [15, 108] или 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед или 1680 мг в/в в 1-й день каждые 4 нед
Другие
<ul style="list-style-type: none"> • СМФ: циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат** 40 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + фторурацил** 600 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [207] • [#]Капецитабин** 2000–2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [208] • Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [209] • [#]Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю; до прогрессирования или приемлемой токсичности [210] • [#]Гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [110, 211] • [#]Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + [#]цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день (или [#]карбоплатин** АUC-2 в/в в 1 и 8-й дни) каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [212, 213] • [#]Цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день или [#]карбоплатин** АUC-6 в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [214, 215] • [#]Циклофосфамид** 50 мг/сут внутрь ежедневно + [#]метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1 и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или приемлемой токсичности [216] • 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 приемлемой токсичности [217] • 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 приемлемой токсичности⁶ [218] • Эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [219] • [#]Этопозид** 100 мг/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или приемлемой токсичности [108] • Олапариб 600 мг/сут (в таблетках) внутрь ежедневно; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁷ [220] • Талазопариб 1 мг/сут внутрь ежедневно; до прогрессирования или приемлемой токсичности⁷ [221]
<p>¹Суммарная доза антрациклинов и родственных соединений с учетом всех линий терапии, включая адьювантную, не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубина** и 900 мг/м² для эпирубина**;</p> <p>²до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);</p> <p>³предпочтительно еженедельное введение паклитаксела**; при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч 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 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 H₁/H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л [118];</p> <p>⁴рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в том числе при РМЖ с тройным негативным фенотипом;</p> <p>⁵для пациентов с тройным негативным РМЖ в качестве 1-й линии лечения при установленной с помощью теста Ventana SP142 экспрессии PD-L1 на ≥ 1% иммунокомпетентных клеток;</p> <p>⁶при неэффективности предшествующей терапии таксанам, антрациклинами и родственными соединениями; не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ > 2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН;</p> <p>⁷рекомендуется при HER2-негативном РМЖ у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, получавших ранее неоадьювантную или адьювантную ХТ либо ХТ по поводу метастатического заболевания.</p>

рительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с HER2-положительным РМЖ назначать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или ГТ (при люминальных опухолях) и использовать режимы, представленные в табл. 11 [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с HER2-положительным РМЖ в качестве 1-й линии терапии предпочтительней использовать комбинацию пертузумаб** + трастузумаб** + таксаны (см. табл. 11).
УУР А (УДД 1).

Комментарии: режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, а также получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, 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 сменной химио-/гормонотерапевтического компонента [35].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** во время проведения лекарственной терапии перед каждым циклом оценивать симптомы болезни и общее состояние пациента, каждые 2–4 цикла проводить объективную оценку эффективности проводимой ХТ при помощи КТ [53].
УУР С (УДД 5).
Комментарии: сцинтиграфию следует выполнять каждые 4 цикла, выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53].
- **Рекомендуется** с целью оптимального лечения и улучшения качества жизни пациентов с диссеминированным РМЖ обсуждать использование лучевого и хирургического мето-

Таблица 11. Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического РМЖ
Table 11. Modes of drug therapy for HER2-positive recurrent and metastatic breast cancer

- 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/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед + *карбоплатин** АUC-2 в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [202]
- *Паклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности³ [198, 199]
- *Паклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности³ [108, 199]
- *Доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [222, 223]
- Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни в/в каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [223]
- Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [224]
- *Капецитабин** 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [225]
- *Гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [108, 211]
- *Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни + *цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день (или *карбоплатин** АUC-5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [226]
- Циклофосфамид** 50 мг 1 раз в день внутрь ежедневно + *метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1 и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [227]
- Иксабепилол** 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 [228]
- Эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [229]
- *Этопозид** 50 мг/сут внутрь в 1–21-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [230]

Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновения непереносимой токсичности последнего

Предпочтительные режимы 1-й 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} [231, 232]; при гормонопозитивном РМЖ по окончании 6 курсов ХТ к таргетной терапии может быть добавлена ГТ
- Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ [233]
- Лапатиниб** 1250 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶ [234]
- *Лапатиниб** 1000 мг/сут внутрь ежедневно + трастузумаб** 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ [53, 235]

Для HER2-положительного люминального РМЖ (PЭ+/PP+/HER2+)^{7,8}

- Ароматазы ингибиторы + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности [236]
- Ароматазы ингибиторы + лапатиниб** 1500 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [237]
- Ароматазы ингибиторы + трастузумаб** + лапатиниб** 1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [238, 229]
- Фулвестрант** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- Тамоксифен** + трастузумаб** до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹Возможно 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 [124, 125];
²до и в процессе терапии трастузумабом** необходим контроль ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);
³при использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 ч 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≥1,0х10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥100,0х10⁹/л;
⁴увеличение количества курсов доцетаксела** свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости [240];
⁵режим может быть рекомендован пациентам, не получавшим пертузумаб** нео-/адьювантно, а также получавшим пертузумаб нео-/адьювантно, если с момента завершения терапии трастузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года;
⁶для пациентов, получавших трастузумаб**;
⁷в отсутствие признаков висцерального криза;
⁸все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ароматазы ингибиторов и #фулвестранта** возможно женщинам в состоянии менопаузы.

дов лечения на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта [94].

УОР С (УДД 5).

Комментарии: стандартных подходов к использованию этих методов лечения при рецидивном и метастатическом РМЖ нет.

- **Рекомендуется** с целью снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей при необходимости повторного облучения применение протонной терапии [241, 242].
УОР В (УДД 3).

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с РМЖ 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 про-

цессе 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 ХТ осмотр, оценка симптомов и анализ лабораторных данных проводятся перед каждым курсом, а при проведении ГТ – каждые 1–3 мес; инструментальное обследование при ХТ выполняется каждые 2–4 курса, а при ГТ – каждые 2–3 мес. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации [37]. 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 удовлетво-

рительном 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 том числе с оценкой зон, не обследованных 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 массы тела (дифференцировать с токсичностью лечения); повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения); гиперкальциемия.

Появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке данных радиоизотопных методов обследования (сканирование костей, ПЭТ) следует иметь в виду, что репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с препаратами, которые влияют на структуру и 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 [35–37].

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с РМЖ

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» [Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).37. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).38. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).39. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).40. Режим доступа: <https://rosoncweb.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 ток-

сичности противоопухолевой лекарственной терапии» [Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).41. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).42. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).43. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).46. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-46.pdf>].

Принципы профилактики и лечения тромбозоболоческих осложнений у пациентов с РМЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозоболоческих осложнений у онкологических больных» [Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).47. Режим доступа: <https://rosoncweb.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» [Буйденко Ю.В. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).48. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/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» [Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10 (#3s2).50. Режим доступа: <https://rosoncweb.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 РМЖ, 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 РМЖ. В этой связи нецелесообразны 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 [243, 244];
 - когнитивно-поведенческая психотерапия [245].
 УУР В (УДД 2).
 - Поддерживающая психотерапия [246].
 УУР С (УДД 4).
- **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 [247].
 УУР А (УДД 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) [248].
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** для профилактики лимфедемы верхней конечности проведение следующих мероприятий [249, 250]:
 - дренажный медицинский массаж верхней конечности в послеоперационном периоде; раннее начало выполнения комплекса ЛФК;
 - контроль массы тела, профилактика ожирения;
 - профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами.
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы верхней конечности (см. Приложение Г1) с целью уменьшения ее проявлений использовать:
 - противоотечную терапию, включающую в себя мануальный лимфодренаж; ношение компрессионного трикотажа;
 - выполнение комплекса ЛФК;
 - уход за кожей [251];
 - перемежающуюся дозированную пневмокомпрессию верхней конечности в сочетании с полной противоотечной терапией [252].
 УУР С (УДД 2).
- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы верхней конечности проводить следующие мероприятия:
 - низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с противоотечной терапией [253, 254];
 - электротерапия в сочетании с противоотечной терапией [255];
 - глубокая осцилляция (в сочетании с противоотечной терапией, медицинским массажем) [256].
 УУР С (УДД 2).
 - Низкочастотная магнитотерапия в сочетании с противоотечной терапией [257].
 УУР С (УДД 4).
- **Рекомендовано** обратить внимание пациента на необходимость снижения массы тела [258].
 УУР С (УДД 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 полимеразной цепной реакции клинически значимых патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2 обсуждение рисков развития вторых опухолей и возможности выполнения профилактических и скрининговых мероприятий:
 - тщательного динамического контроля;
 - хирургической профилактики (профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия) [53, 92, 173].
 УУР С (УДД 5).

Комментарии: решение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии и тубовариэктомии должно осуществляться на консилиуме с участием врача – медицинского генетика, врача-хирурга/пластического хирурга, врача-онколога и медицинского психолога; проведение процедур хирургической профилактики наследственного РМЖ и яичников должно осуществляться в специализированном онкологическом учреждении, сотрудники которого имеют 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 [37, 53, 259];
 - 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) [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 5).
- **Не рекомендуется** при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (рентгенологическое, УЗИ, радиоизотопное, в том числе КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, а также определение опухолевых маркеров СА 15.3, СА 125, РЭА) [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**, с целью выявления рака эндометрия [37, 53, 259].
 УУР С (УДД 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/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), а также препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты, деносумаб), по показаниям [37, 53, 260].
 УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** информировать пациентку о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни [35–37, 261].
 УУР С (УДД 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №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 РФ 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 патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований полости рта, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое 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 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 патологоанатомических 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 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 круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, дистанционная ЛТ 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

Критерии качества	Оценка выполнения
Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено УЗИ аксиллярных, надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена биопсия опухоли, и/или измененных регионарных лимфоузлов, и/или метастатических очагов с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki67, исследование белка к рецепторам HER2, или определена амплификация гена HER2/neu методом флуоресцентной (FISH) или хромосомной (CISH) гибридизации in situ (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнены 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
Выполнено УЗИ органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/нет
Установлена стадия заболевания в соответствии с действующими классификациями TNM и ВОЗ	Да/нет
Проведено оперативное вмешательство (при отсутствии противопоказаний)	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование удаленной опухоли, включая оценку состояния краев резекции при осуществлении органосохраняющего лечения и степени лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадьювантной лекарственной терапии	Да/нет
Выполнены патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki67, исследование белка к рецепторам HER2, или определена амплификация гена HER2 методом флуоресцентной (FISH) или хромосомной (CISH) гибридизации in situ (при хирургическом вмешательстве)	Да/нет
Выполнены 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
Выполнены адьювантная ХТ, и/или таргетная терапия, и/или ГТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Выполнена адьювантная ЛТ после хирургического вмешательства и/или окончания курса ХТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Проведена ГТ (при наличии РЭ и РП в опухоли и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
Проведена оценка гематологической и негематологической токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/нет
Проведена оценка эффекта каждые 2–4 курсов ХТ или каждые 2–6 мес ГТ у пациентов с метастатическим РМЖ	Да/нет

Литература/References

1. Высокая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы. Руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг (СИМК), 2014 [Vysotskaya IV. Endocrine-sensitive tumors of the reproductive system. A guide for doctors. Moscow: Special publishing house of medical books (SIMK), 2014 (in Russian)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow: MNIIOI them. P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMIC" of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
3. Agarwal J, Blanco L. WHO classification. PathologyOutlines.com website. Пежум доцмына: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (IJC).
5. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12 (4): 542–90.
6. Hassan LM, Mahmoud N, Miller AB, et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast 2015; 24 (4): 487–90. DOI: 10.1016/j.breast.2015.04.011
7. Liu X, Meng QH, Ye Y. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. NCBJ 2015; 36 (2): 243–8.
8. Elyasina F, Keramati MR, Ahmadi F. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. Acta Med Iran 2017; 55 (4): 228–32.
9. Vermieri C, Mennitto A, 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. DOI: 10.1038/s41598-018-27075-z
10. Lindkær-Jensen S, Larsen S, Habib-Lindkær-Jensen N, 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: 1481–90. DOI: 10.2147/DDDT.S80451
11. Tas F, Kilic L, Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer. Tumour Biol 2014; 35 (6): 5985–92. DOI: 10.1007/s13277-014-1793-4
12. Pedersen LM, Sørensen PG. Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. Acta Oncol Stockh Swed 2000; 39 (2): 145–9.
13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, 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. DOI: 10.1043/1543-2165-134.7.e48
14. Wolff AC, Hale Hammond ME, Allison KH, 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): 437–41.
15. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379 (22): 2108–21.
16. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, 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 MM. Predicting Benefit of Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. Breast. 2015; 24 (0 2): S129–S131.
18. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 32 (35): 3948–58.
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 hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). J Clin Oncol 2014; 32: 557–557.
20. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. Ann Oncol 2011; 22 (10): 2201–7.

21. 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): 2041–55.
22. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164 (10): 1439–44.
23. Crump M, Goss PE, Prince 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* 1996; 14 (1): 66–9.
24. Rayter Z, Gazet JC, Shepherd J, et al. Gynaecological cytology and pelvic ultrasonography in patients with breast cancer taking tamoxifen compared with controls. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 (2): 134–40.
25. Kosmin M, Makris A, Joshi PV, 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* 2017; 77: 109–16.
26. Wang M, He X, Chang Y, 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* 2017; 31: 157–66.
27. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S, 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): 477–91.
28. Wulfigg P, Borchard J, Bürger H, et al. Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in breast cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66 (8 Suppl.): 458–9.
29. Noordhoek I, de Groot AF, Cohen D, 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 (1): 27–36.
30. Barco I, Chabrea C, García-Fernández A, 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* 2017; 19 (6): 704–10.
31. Yu Y-H, Mo Q-G, Zhu X, 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.
32. Wang X-W, Xiong Y-H, Zen X-Q, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography guided fine-needle aspiration cytologic in staging of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (11): 5517–23.
33. Liikane J, Leidenius M, Joensuu H, 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* 2016; 42 (1): 64–70.
34. Scully OJ, Bay B-H, Yip G, et al. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9 (5): 311–20.
35. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14 (3): 324–54.
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2018; 8: 113–44 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA. Practical recommendations for drug treatment of invasive breast cancer. *Zlokačestvennyye opukholi*. 2018; 8: 113–44 (in Russian)].
37. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533–46.
38. Du Rusquec Pauline, Blonz C, Frenel JS, Campone M. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in estrogen-receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2020; 12: 175.
39. Fares J, Deepak R, Rashidi A, et al. Diagnostic Clinical Trials in Breast Cancer Brain Metastases: Barriers and Innovations. *Clin Breast Cancer* 2019; 19 (6): 383–91.
40. Arab C, Vanderlei LCM, da Silva PL, et al. Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (10): 924–36.
41. García-Manero M, Rojo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 (2): 215–8.
42. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–170.
43. Stensheim H, Cvanarova M, Møller B, et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011; 129 (5): 1225–36.
44. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017; 22 (3): 324–34.
45. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (1): 54–64.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2019. Available at: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletinidetail.aspx?ebulletinid=1578>. Accessed: 18.12.2019.
47. Ferreira Poloni P, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, et al. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Climacteric*. 2017; 20 (5): 491–7.
48. Budach W, Matuschek C, Bölke E, et al. DEGR0 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 Röntgengesellschaft AI* 2015; 191 (8): 623–33.
49. Wang G-L, Tsikouras P, Zuo HQ, et al. Radioactive seed localization and wire guided localization in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J BUON* 2019; 24 (1): 48–60.
50. Serban M, Lambert C, Ruo R, 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 Med* 2019; 67: 100–6.
51. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3): 120–45.
52. ICRU Report 50, Report 62. Journal of the ICRU Issued: 1 November 1999; ICRU Report 83. *J ICRU* 2010; 10 (1).
53. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
54. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Early Breast Cancer*. ESMO 2019; 30 (8): 1194–220.
55. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27 (10): 1615–20.
56. Rizki H, Nkonde C, Ching RC, et al. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. *Int J Surg* 2013; 11 (9): 767–72.
57. Kirby AN, Jena R, Harris EJ, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? *Radiother Oncol* 2013; 106 (2): 231–5.
58. Naoua J, Mazouni C, Ghanimeh J, 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. *Breast* 2013; 22 (5): 673–5.
59. Thiessen FEF, Tjalma WA A, Tondt T. Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 233–8.
60. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7703–20.
61. Iida S, Shunsuke H, Koji Y, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer. *J Nippon Med* 2011; 78 (2): 96–100.
62. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, 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. *Int J Surg* 2016; 34: 73–80.
63. Clements K, Dodwell D, Lawrence G, et al. Radiotherapy after mastectomy for screen-detected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (10): 1406–10.
64. 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; 24 (21): 3381–7.
65. Shurell E, Okcse C, Patil S, 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.
66. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD007847.
67. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1629–37.
68. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, 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* 2016; 387 (10021): 849–56.
69. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, 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* 2013; 49 (4): 812–25.
70. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, 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* 2012; 13 (4): 412–19.
71. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, 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): 553–64.
72. Povoski S, Jimenez RE, Wang WP, Xu RX. 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.
73. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, 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): 918–26.
74. Libson S, Perez E, Takito C, Avisar E. Post Mastectomy Radiation for Stage II Breast Cancer Patients with T1/T2 Lesions. *Eur J Breast Health* 2019; 15 (2): 71–5.
75. Abdulkarim BS, 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: 2852–8.
76. Jagt R, Raad RA, Goldberg S. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1035–9.
77. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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): 1233–41.
78. 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* 2011; 378 (9804): 1707–16.
79. 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.
80. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, 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.
81. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. 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; 27 (30): 4939–47. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.5764
82. Haviland JS, Owen JL, Dewar J. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
83. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016; 27: 93–8.
84. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017; 124 (2): 190–9.
85. Buszek SM, Lin HY, Bedrosian I, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105 (4): 795–802.
86. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015; 10: 258.
87. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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; 347 (16): 1227–32.
88. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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): 1233–41.
89. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016; 27: 93–8.
90. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 91 (1): 23–32.
91. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663–71.
92. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, 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* 2013; 24 (9): 2206–23.
93. Tashima R, et al. P260 Evaluation of PgR expression as a prognostic factor in luminal HER2- negative breast cancer. *Breast* 2015; 24: S116.

94. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, 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, & NCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16 Suppl.): 620–620.
95. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, 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* 2017; 28 (8): 1700–12.
96. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; 30 (10): 1541–57.
97. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9 (5): 489–93.
98. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1177–83.
99. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8 (9): 1483–96.
100. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2302–13.
101. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5664–71.
102. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, 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): 805–14.
103. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
104. Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11): 1121–8.
105. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (2): 134–41.
106. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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.
107. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GECAM2/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 203–13.
108. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (#3s2): 128–63 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (#3s2): 128–63 (in Russian)].
109. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, 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): 5381–7.
110. Van Rossum AGJ, Kok M, van Werkhoven E, 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* 2018; 102: 40–8.
111. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, 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): 759–68.
112. Ferreira Filho AF, Di Leo A, Paesmans M, 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* 2002; 13 (3): 416–21.
113. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
114. Jones RL, 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): 305–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604862
115. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, 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. *Support Care Cancer* 2015; 23 (4): 1137–43.
116. Gilbar P, McPherson I, Sorour N, et al. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. *Breast Cancer Management* 2014; 3 (4): 327–33.
117. 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 [Itogoviy otchet o rezultatah klinicheskogo issledovaniya "Mezhdunarodnoe mnogotsentrovoye dvoynoye slepoye randomizirovannoye issledovaniye effektivnosti i bezopasnosti odnokratnogo primeneniya preparata BCD-017 po sravneniyu s ezhdnevnyim vvedeniyem filgrastima s tsel'yu profilaktiki neitropenii u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy, poluchayushchikh mielosupressivnyuyu khimioterapiyu, s dvoynym maskirovaniem". 31.10.2014 (in Russian)].
118. Zidan J, Hussein O, Abzah A, et al. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Med Oncol* 2008; 25 (3): 274–8.
119. Dang C, Formier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1216–22.
120. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (2): 122–31.
121. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
122. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, 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 Res* 2016; 76 (Suppl.344): 55-04-55-04.
123. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, 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 NCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29 (25): 3366.
124. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Safer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer* 2017; 82: 237–46.
125. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivat X, 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.
126. Ribí K, Luo W, Bernhard J, 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): 1601–10.
127. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, 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): 461–6.
128. 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.
129. Davies C, Pan H, Godwin J, 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): 805–16.
130. Regan MM, Francis PA, 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.
131. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. aTom Collaborative Group. aTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (18 Suppl.): 5–5.
132. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer treatment reviews* 2010; 36 (3): 249–61.
133. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006; 94 (4): 460–4.
134. Mamounas EP, Lembersky B, Jeong JH, 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 Cancer* 2006; 7 (5): 416–21.
135. 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.
136. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–19.
137. Karakatsani A, Tassouli MK, Wörnberg F, et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast resection in operable breast cancer. *Br J Surg* 2018; 105 (5): 469–81.
138. Criscitello C, Golshan M, Barry WT, 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* 2018; 97: 1–6.
139. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 2014; 25 (6): 1079–85.
140. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2483–93.
141. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 93–100.
142. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer – 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997; 76 (8): 1099–105.
143. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1275–81.
144. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–72.
145. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108 (8): 1587–92.
146. Dowsett M, Smith IE, Ebbes SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term pre-surgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (2): 167–70.
147. Dowsett M. PG 8.02 Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24: S14.
148. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABC collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26 (7): 1280–91.
149. Glück S, de Snoo F, Peeters J, 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): 759–67.
150. 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): 168–73.
151. Omarini C, Gualtoli 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): 613–8.
152. Vriens BEP, Vriens IJH, Aarts MJB, 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.
153. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, 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 GEPARDDU study of the German breast group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
154. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or 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.
155. Spring L, Niemierto A, Comander AH, 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; p. 34.
156. Sugitani I, Ueda S, Sakurai T, 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): 880–6.
157. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHENIA). *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2278–84.

158. Hussain N, Said ASA, Khan Z. 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.
159. 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 randomized trials. *Lancet Lond Engl* 2019; 393 (10179): 1440–52.
160. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, 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): 1317–25.
161. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, 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. *J Clin Oncol* 2017; 35 (18): 2062–81.
162. Shen J, Valero V, Buchholz TA, 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): 854–60.
163. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, 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): 2095–103.
164. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer* 2018.
165. Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, 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.
166. Loughney L, West MA, Kemp GJ, et al. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (1): 28–38.
167. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6 (1): 53.
168. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. 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.
169. Liu J, Mao K, Jiang S, 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 NCCN. *Oncotarget* 2016; 7 (17): 24848–59.
170. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al. T3–T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983; 1 (2): 191–202.
171. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018; 126 (1): 77–80.
172. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22 (6): 614–23; discussion 623, 627–9.
173. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31 (12): 1623–49.
174. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, 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.
175. Hortobagyi GN, Theriault RL, 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: 2038–44.
176. Body JJ, Diel IJ, Lichinizer 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: 1133–7.
177. Von Moos R, Body JJ, 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.
178. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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.
179. Kuss JT, Muss HB, Hoen H, Case LD. 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): 265–74.
180. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (25): 3069–103.
181. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, 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* 2001; 19 (2): 343–53.
182. Tomas E, Kauppila A, Blanco G, et al. Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1995; 59 (2): 261–6.
183. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (30): 4594–600.
184. Thurlimann B, Hess D, Koberle D, et al. Anastrozole ("Arimidex") versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – A sub-study of the TARGET (Tamoxifen or "Arimidex" Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 247–54.
185. Iwata H, Im SA, Masuda N, et al. 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. *J Global Oncol* 2017; 3 (4): 289–303.
186. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2018; 379 (20): 1926–36.
187. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2020; 382 (6): 514–24.
188. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2875–84.
189. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2– advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (856).
190. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. 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 Res Treat* 2019; 174 (3): 719–29.
191. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2– negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541–7.
192. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5 (1): 1–8.
193. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18 (11): 2234–44.
194. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advanc Ther* 2013; 30 (10): 870–84.
195. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (17): 5218–24.
196. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2341–54.
197. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (4): 1146–55.
198. Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Res* 2009; 29 (2): 517–24.
199. Seidman AD, Fornier MN, Esteve FJ, 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): 2587–95.
200. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5542–51.
201. Dieras Y, Chevallier B, Kerbrat P, 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): 650–6.
202. Ruiz M, Salvador J, Bayo J, 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): 1085–90.
203. Gradishar WJ, Julandini S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7794–803.
204. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (26): 2666–76.
205. Miles DW, Chan A, Dirix LY, 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* 2010; 28 (20): 3239–47.
206. Hurvitz SA, Allen HJ, Moroose RL, 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): 307–12.
207. Park JH, Im SA, Byun JM, et al. Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil as Palliative Treatment for Heavily Pre-treated Patients with Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Breast Cancer* 2017; 20 (4): 347–55.
208. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2155–61.
209. Seo HY, Lee HJ, Woo OH, et al. Phase II study of vinorelbine monotherapy in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 360–5.
210. Freyer G, Delozier T, Lichinizer M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35–40.
211. Yardley DA, Burris HA, Hanson S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2– overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9 (3): 178–83.
212. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kammerdupaphon P, 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): 761–6.
213. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, 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 tnACTY study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16 (1): 575.
214. Sharma P, Kimler BF, Ward C, 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.
215. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2–mutated and triple-negative breast cancer BRCAncs subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24 (5): 628–37.
216. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002; 13 (1): 73–80.
217. Perez EA, Lerro G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3407–14.
218. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20): 3256.
219. Pivot X, Im SA, 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): 370–4.
220. Robson ME, Tung N, Conte P, 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* 2019; 30 (4): 558–66.
221. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2018; 379 (8): 753–63.
222. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23 (19): 4265–74.
223. 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 cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 264–71.
224. Farhat F, Kattan JG, 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): 1069–77.
225. Bartsch R, Wenzel C, Altörjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3853–8.
226. Yardley DA, Burris HA, Simons L, 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): 425–31.
227. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER2–positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6 (1): 1–8.
228. Tolaney SM, Najita J, Sperinde J, et al. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2–positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (7): 1841–7.
229. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesilate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2–positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2014; 14 (6): 405–12.

230. Yuan P, Ai P, Liu Y, et al. Efficacy of oral epirubicin in pretreated metastatic breast cancer: a multicenter phase 2 study. *Medicine* 2015; 94: 17.
231. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (8): 724–34.
232. 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). *Eur J Cancer*. 2015; 51: S271.
233. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783–91.
234. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733–43.
235. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, 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.
236. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (33): 5529–37.
237. Schwartzberg LS, Franco SK, Florance A, et al. Lapatinib plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist* 2010; 15 (2): 122–9.
238. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, 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): 741–8.
239. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, 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.
240. Miles D, Im YH, Fung A, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (11): 2761–7.
241. Mast ME, Vredevel EJ, Creode HM, et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148 (1): 33–9.
242. Stick LB, Yu J, Maraldo MV, 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): 754–61.
243. Meneses KD, McVees P, Loerzel VW, 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): 1007–16.
244. Yates P, Aranda S, Hargraves M, 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* 2005; 23 (25): 6027–36.
245. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med* 2006; 29 (1): 17–27.
246. 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 45–6.
247. Chung C, Lee S, Hwang S, Park E. Systematic review of exercise effects on health outcomes in women with breast cancer. *Asian Nurs Res* 2013; 7 (3): 149–59.
248. Ebid AA, El-Sodany AM. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study. *Lasers Med Sci* 2015; 30 (6): 1747–55.
249. 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.
250. Yuste Sánchez MJ, Lacomba MT, Sánchez BS, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340.
251. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94 (6): 483–98.
252. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95 (11): 2260–7.
253. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2003; 98 (6): 1114–22.
254. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *J Surg Res* 2011; 165 (1): 82–90.
255. Piller NB, Douglass J, Heidenreich B, et al. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation. *J Lymphoedema* 2010; 5 (1): 15–2.
256. Jahr S, Schoppe B, Reissauer 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): 645–50.
257. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2011; 2: 11–7 [Grushina TI. Reabilitatsiya patsientok posle radikal'nogo lecheniya pervichnogo raka molochnoi zhelezy s pomoshch'yu metodov fizicheskoi terapii. Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya. 2011; 2: 11–7 (in Russian)].
258. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007; 109 (10): 1949–56.
259. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 1080–2.
260. Lombart A, Frassoldati A, Pajia O, 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): 40–8.
261. Goodwin PJ. PG 6.03 Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015; 24: S11–S12.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Андреева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Закияходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, рук. отд-ния онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», врач-онколог

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова»

Палтуев Руслан Маликович – ст. науч. сотр. отд-ния опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ген. дир. Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоммаммологов»

Пароконная Анастасия Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохимики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Портной Сергей Михайлович – д-р мед. наук, онколог-маммолог, ООО «Фрау Клиник»

Семиглазов Владимир Федорович – акад. РАЕН, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. хирургическим отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, гл. реабилитолог центра диагностики и реабилитации «Восстановление»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Франк Георгий Авраамович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Шатова Юлияна Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей мягких тканей и костей ФГБУ РНИОИ

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

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 Российской Федерации 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.

Полученные 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.

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 мес. Решение об обновлении принимает Минздрав России 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 УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и 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 УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)	
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованы]
В	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 согласованы]
С	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 №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Онкология"».
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №782н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы ПШВ, С стадии (хирургическое лечение)».
4. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии – первично; I–IV стадии – прогрессирование (си-

стемное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)».

5. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 №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 №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 №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 РМЖ.
Fig. 1. Block diagram of diagnostics and treatment of breast cancer patient.

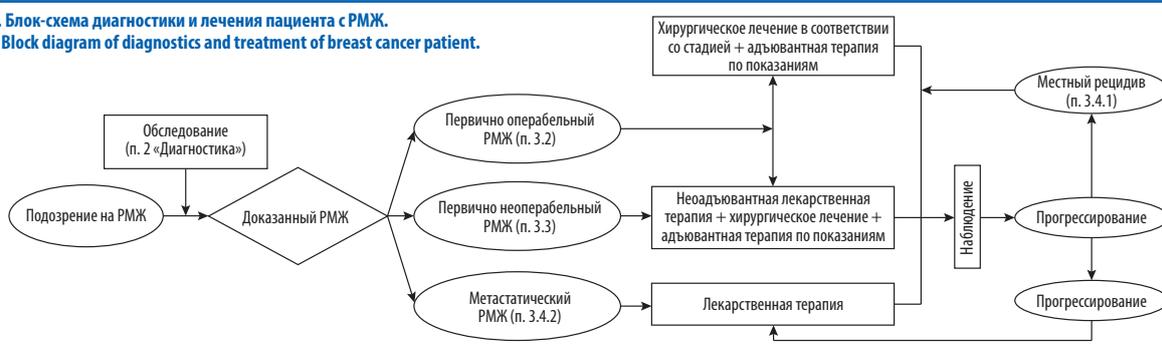


Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от клинической группы РМЖ.
Fig. 2. Recommended algorithm of therapeutic and diagnostic measures depending on the clinical group of breast cancer.



¹Неоадъювантная 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 наблюдением рекомендуемой дозой 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[®], Т-КСФ[®]), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

²адъювантная 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 с 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 RCV II–III, или, при невозможности оценки по RCV, 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адъювантная ХТ *капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];

³пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом[®] (± пертузумабом[®]), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCV II–III, или, при невозможности оценки по RCV, 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 патоморфоза 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 [113].

Рис. 3. Рекомендуемая последовательность различных методов адьювантной терапии.
Fig. 3. Recommended sequence of different methods of adjuvant therapy.

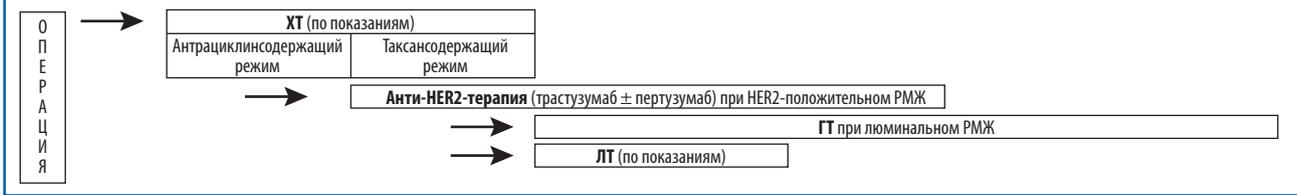
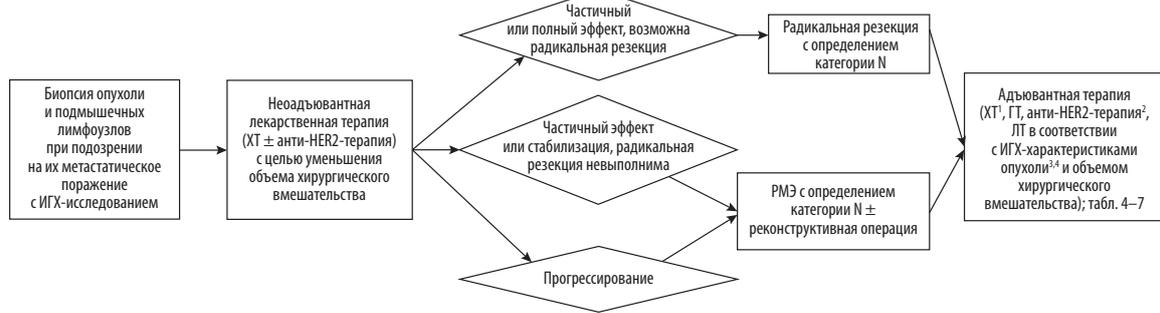


Рис. 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) в случае неоадьювантной лекарственной терапии.
Fig. 4. Recommended tactics for the treatment of primary operable breast cancer (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) in the case of neoadjuvant drug therapy.



¹Адьювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адьювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];
²пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неоадьювантную 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113];
³патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;
⁴желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.

Рис. 5. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадьювантной терапии.
Fig. 5. Recommended sequence of use of different types of treatment in the case of neoadjuvant therapy.

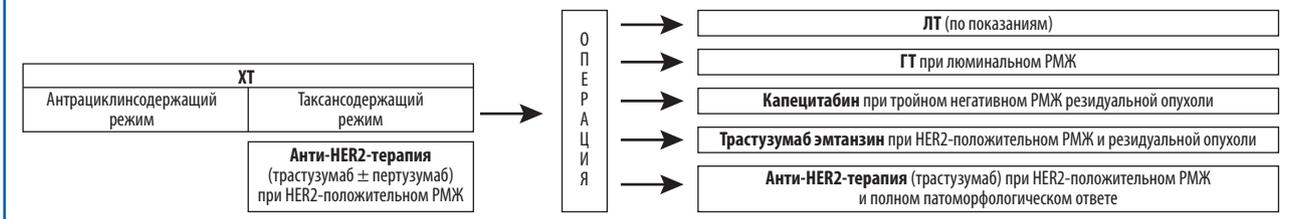
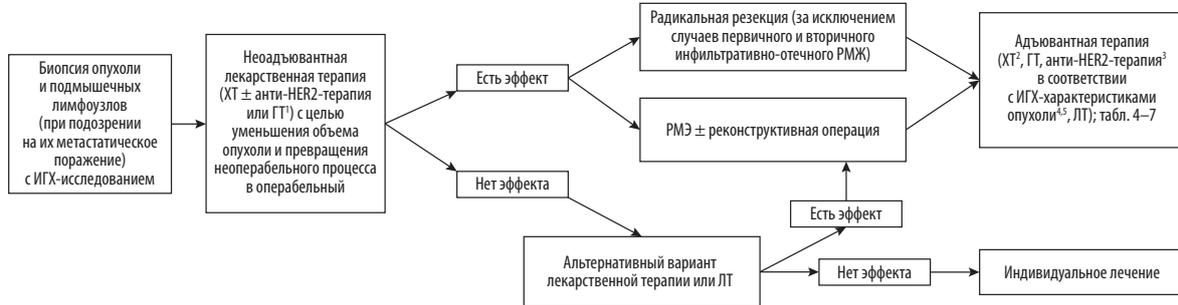


Рис. 6. Рекомендуемая тактика лечения местно-распространенного первично неоперабельного РМЖ (TON2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).
Fig. 6. Recommended tactics for the treatment of locally advanced primary inoperable breast cancer (TON2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).



¹Неоадьювантная ГТ может быть рекомендована пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ;
²адьювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Пациентам с РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), может быть назначена адьювантная ХТ #капецитабином** (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес) [107];
³пациентам HER2-положительным РМЖ, получившим неоадьювантную 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 патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [113];
⁴патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа;
⁵желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости;
 боперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и ЛТ 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.
Fig. 7. Algorithm for choosing therapy for luminal breast cancer in menopausal patients and women of reproductive age receiving ovarian suppression, depending on the previous treatment and its effectiveness.

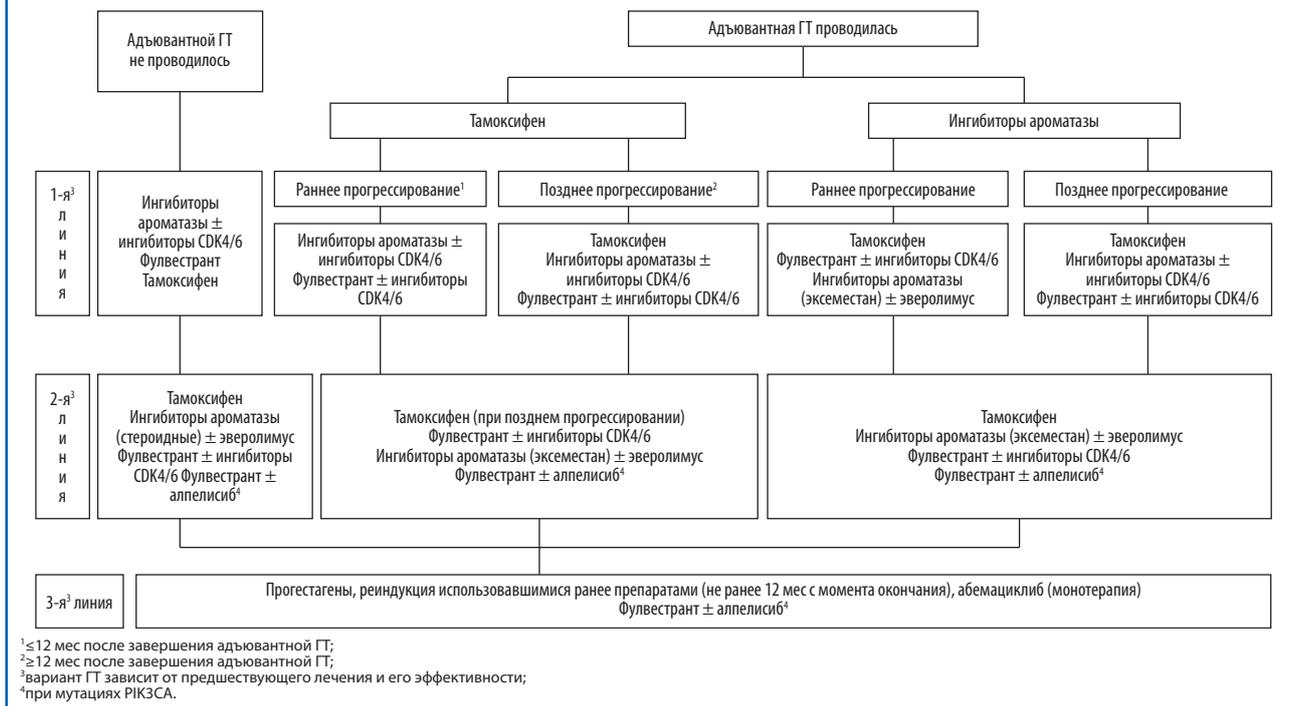
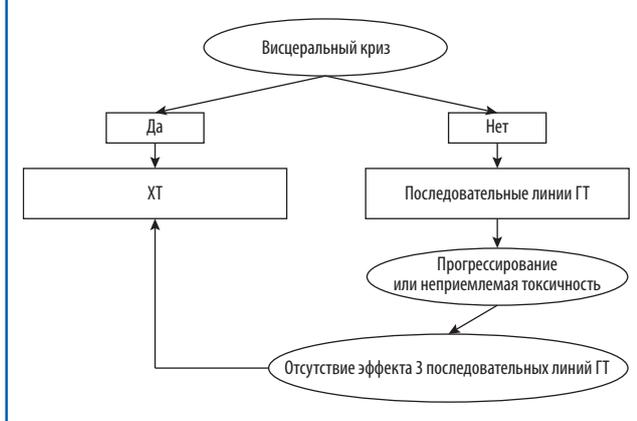


Рис. 8. Рекомендуемый алгоритм лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом РМЖ.
Fig. 8. Recommended algorithm of drug therapy for metastatic hormone-dependent breast cancer.



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях ХТ: связаться с врачом-онкологом; при отсутствии возможности связаться с врачом-онкологом обратиться к врачу общей практики:

- при повышении температуры тела ≥38°C:
 - обратиться к врачу-онкологу/врачу общей практики;
 - осуществлять контроль температуры каждые 3 ч;
- 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;
 - 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 предложено выделять следующие стадии вторичной лимфедемы: переходящий (I стадия), мягкий (II стадия), плотный (III стадия) и деформирующий (IV стадия) отек [179, 180].

Международным сообществом лимфологов (International Society of Lymphology – ISL) [144] выделено 4 степени тяжести и 3 стадии течения лимфедемы.

Степени лимфедемы

1-я степень: разница в окружности или объеме между здоровой и пораженной конечностью 5–10%. Отмечается изменение обычного контура и архитектоники конечности (в сравне-

нии со здоровой конечностью). Отек характеризуется формированием ямки при нажатии. Отек уменьшается при подъеме конечности или ношении компрессионного трикотажа. Рука незначительно уплотненная и упругая.

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

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

4-я степень: рука «афункциональная». Возможно формирование лимфосаркомы.

Стадии лимфедемы

Стадия 0 (субклиническая, латентная стадия): характеризуется отсутствием видимого отека, 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.

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 [179, 180]:

- 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 WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Mea-

surement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4414–22.

Тип: индекс.

Назначение: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

Содержание (шаблон):

Система RCB – математическая модель, предложенная W. Symmans и соавт. в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости пациентов. В результате проведенного исследования авторами 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,

d_{met} – 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 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>



OMNIDOCTOR.RU