

Клинические рекомендации ПРОЕКТ

Рак молочной железы

Кодирование по Международной D05; C50
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202__ г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»

**Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения
Российской Федерации.**

Оглавление

Список сокращений	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	14
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	15
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.5.1. Международная гистологическая классификация	15
1.5.2. Стадирование	19
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	23
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	25
2.1. Жалобы и анамнез	25
2.2. Физикальное обследование	26
2.3. Лабораторные диагностические исследования	26
2.4. Инструментальные диагностические исследования	29
2.5. Иные диагностические исследования	33
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	37
3.1. Общие принципы лечения	37
3.2. Первично операбельный рак молочной железы (0, I, ПА, ПВ, ПИА стадии)	39
3.2.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак in situ, рак Педжета соска молочной железы	39
3.2.1.1. Хирургическое лечение	39

3.2.1.2. Лучевая терапия.....	41
3.2.1.3. Лекарственная терапия.....	43
3.2.2. Стадии I (T1N0M0) и IIА (T2N0M0) (локальная терапия).....	44
3.2.2.1. Хирургическое лечение	44
3.2.2.2. Лучевая терапия.....	46
3.2.3. Стадии IIА (T1N1M0), IIВ (T2N1M0, T3N0M0), IIIА (T3N1M0) (локальная терапия).....	51
3.2.3.1. Хирургическое лечение	51
3.2.3.2. Лучевая терапия.....	53
3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неoadъювантная)	60
3.2.4.1. Общие принципы	60
3.2.4.2. Адъювантная лекарственная терапия HER2-отрицательного рака молочной железы (химиотерапия).....	64
3.2.4.3. Адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного рака молочной железы (химиотерапия + анти-HER2 терапия)	67
3.2.4.4. Адъювантная гормонотерапия	70
3.2.4.5. Неoadъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы	74
3.2.4.6. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей в адъювантной терапии	80
3.3. Местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный рак молочной железы.....	81
3.3.1. Лекарственная терапия.....	81
3.3.2. Хирургическое лечение.....	84
3.3.3. Лучевая терапия	Ошибка! Закладка не определена.
3.4. Рецидивный и метастатический рак молочной железы	87
3.4.1. Лечение изолированных местных рецидивов	87
3.4.1.1. Лучевая терапия у больных с местными рецидивами.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.4.2. Лечение диссеминированного рака молочной железы.....	92

3.4.2.1. Гормонотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы..	94
3.4.2.2. Химиотерапия HER2-отрицательного рецидивного и метастатического рака молочной железы	99
3.4.2.3. Лекарственная терапия HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы.....	104
3.4.2.4. Хирургическое лечение и лучевая терапия при диссеминированном РМЖ	107
3.5. Обезболивание.....	108
3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта.....	108
3.7. Сопроводительная терапия у пациентов раком молочной железы	110
3.8. Диетотерапия.....	113
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	Ошибка! Закладка не определена.
4.1. Предреабилитация	Ошибка! Закладка не определена.
4.2. Реабилитация после хирургического лечения.....	Ошибка! Закладка не определена.
4.3. Реабилитация при проведении системной терапии	Ошибка! Закладка не определена.
4.3.1. Коррекция патологической утомляемости ...	Ошибка! Закладка не определена.
4.3.2. Коррекция периферической полинейропатии	Ошибка! Закладка не определена.
4.3.3. Коррекция тревоги и депрессии	Ошибка! Закладка не определена.
4.3.4. Коррекция мукозита на фоне системной терапии	Ошибка! Закладка не определена.
4.3.5. Профилактика алопеции	Ошибка! Закладка не определена.3
4.4. Реабилитация на фоне лучевой терапии.....	Ошибка! Закладка не определена.
4.5. Реабилитация в отдаленный период после операции	Ошибка! Закладка не определена.
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	123
6. Организация медицинской помощи	126
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	131

Список литературы.....	133
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	180
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	183
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	187
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	205
Приложение В. Информация для пациента.....	213
Приложения Г1–Г5. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	215
Приложение Г1. Шкала оценки степени и стадии лимфедемы	215
Приложение Г2. Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию (система RCB).....	217
Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG....	219
Приложение Г4. Шкала Карновского.....	220
Приложение Г5. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома	221

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

БСЛУ – определение «сторожевого(ых)» лимфатического(их) узла(ов)

в/в – внутривенно(ый)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

в/м – внутримышечно(ый)

ВГН – верхняя граница нормы

ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГТ – гормонотерапия (эндокринотерапия)

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ – иммуногистохимия/иммуногистохимическое исследование

КСФ – колониестимулирующие факторы

КТ – компьютерная томография

КФПТ – комплексная физическая противоотечная терапия (Complete Decongestive Therapy, CDT)

ЛТ – лучевая терапия (радиотерапия)

ЛФК – лечебная физическая культура

МГ – маммография

МЕ – международные единицы

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКБ-О – Международная классификация онкологических заболеваний

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

п/к – подкожно(ый)

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РД – разовая доза

РП – рецепторы прогестерона

РФП – радиофармпрепарат

РЭ – рецепторы эстрогенов

РЭА – раково-эмбриональный антиген

СЛУ – «сторожевой(ые)» (сигнальный(ые)) лимфатический(ие) узел(ы)

СД – суммарная доза

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФВД – функция внешнего дыхания

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AJCC – Union for International Cancer Control (Американский объединенный комитет по раку)

APBI – Accelerated Partial Breast Irradiation (ускоренное частичное облучение молочной железы)

AUC – area under curve (площадь под фармакологической кривой)

BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)

CDK – циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases)

CISH – хромогенная гибридизация *in situ*

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная группа онкологов)

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

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

HDR-BT – high dose rate brachytherapy (высокодозная брахитерапия, брахитерапия высокой мощности дозы)

IMRT – intensity-modulated radiation therapy (лучевая терапия с модуляцией интенсивности)

Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках

MALT – mucosa-associated lymphoid tissue (мукозоассоциированная лимфоидная ткань)

NGS – next generation sequencing (метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения)

NTRK – neurotrophin receptor tyrosine kinase (гены нейротрофной рецепторной тирозинкиназы)

PDR-BT – брахитерапия с импульсным изменением мощности дозы

PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа)

PIK3CA – ген, кодирующий PI3K

UICC – Union for International Cancer Control (Международный противораковый союз)

3D CRT – 3D-конформная лучевая терапия

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (off-label, офф-лейбл)

Термины и определения

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

Безрецидивная выживаемость (БРВ) (RFS, relapse free survival) – интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни, развития второй опухоли или смерти пациента от любой причины. Определяется в случае радикального лечения при локализованном процессе.

Биологическая терапия – терапия, включающая таргетную и иммунотерапию, оказывающая цитотоксическое действие на опухолевые клетки, компоненты противоопухолевой системы, а также блокирование различных этапов онкогенеза.

Биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (узлов) – метод получения гистологического материала из лимфатического узла (узлов), который считается первым/первыми на пути лимфогенного распространения опухоли. Желательно удаление не менее 2-х лимфатических узлов. Наличие или отсутствие метастазов определяет показания к выполнению лимфаденэктомии в полном объеме.

Буст (boost) – дополнительное облучение опухоли или ложа удаленной опухоли.

Восстановительные (реконструктивные) операции – операции, направленные на полное восстановление или замену неработающего органа таким же органом, а также восстанавливающие физиологическую сущность, которая была нарушена в процессе хирургического вмешательства.

Время до прогрессирования болезни (ВДП) (TTP, time to progression) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни без учета смерти пациента от причин, не связанных с прогрессированием процесса.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) (PFS, progression free survival) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни или смерти пациента от любой причины.

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

Диссеминированный рак = генерализованный рак = метастатический рак – опухоль с отдаленными метастазами.

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

Комбинированное лечение – воздействие на опухолевые очаги двумя разными однонаправленными методами (например, хирургическое вмешательство и лучевая терапия).

Комплексное лечение – локальное и общее воздействие на опухоль различными методами (совместное применение лекарственного лечения с лучевой терапией или хирургическим вмешательством или использование всех 3 методов).

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

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

Локальный рецидив – возникновение той же опухоли в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.

Локорегионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока и в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.

Местнораспространенный рак – выход опухоли за пределы пораженного органа, с вовлечением окружающих тканей и/или лимфатических узлов, но без образования отдаленных метастазов.

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.

Морфологическое исследование – определение гистологического или цитологического строения опухоли и степени дифференцировки.

Неoadъювантная химиотерапия – химиотерапия, применяемая до локального воздействия на опухоль с целью уменьшения массы опухоли, снижения стадии заболевания, уменьшения объема дальнейшего хирургического или лучевого вмешательства либо определения чувствительности опухоли к проводимому лекарственному лечению.

Общая выживаемость (OB) (OS, overall survival) – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Операбельная опухоль – опухоль, локализация которой, а также анатомо-функциональные нарушения в пораженном органе, степень распространения, наличие отдаленных метастазов, тип роста и ее гистологическое строение позволяют выполнить хирургическое лечение.

Операция в объеме R1 – удаление опухоли в пределах здоровых тканей, в т.ч. вместе с зонами регионарного метастазирования, с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (в краях резекции).

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

Первичная опухоль (tumor) – первичный очаг злокачественного новообразования, основными характеристиками которого являются размеры и местное распространение.

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Полный эффект (ПЭ), или полная регрессия опухоли (ПР) (CR, complete response) – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель.

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.

Прогрессирование болезни (ПБ) (PD, progression disease) – увеличение более чем на 25 % одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения.

Радикальная лучевая терапия – курс лучевой терапии на молочную железу, опухоль в молочной железе, зоны регионарного метастазирования и метастатически поражённые лимфатические узлы в лечебных дозах, приводящих к полному уничтожению опухоли и регионарных метастазов.

Радикальное хирургическое лечение (R0) – стандартное, разработанное для каждой конкретной локализации опухоли, вмешательство, предполагающее удаление пораженного опухолью органа или его части единым блоком с зонами регионарного метастазирования в пределах здоровых тканей при отсутствии отдаленных метастазов.

Регионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока после оперативного иссечения или лучевого 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.

Симптоматическое лечение – комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение наиболее тягостных проявлений опухолевого процесса, либо на лечение осложнений или коррекцию последствий, связанных с противоопухолевым лечением.

Системная химиотерапия – введение препаратов внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно и ректально, рассчитанное на общий противоопухолевый эффект.

Сочетанная терапия – одновременное или последовательное воздействие на опухоль несколькими составляющими одного из методов лечения (например, внутритканевая и наружная лучевая терапия, несколько лекарственных препаратов).

Стабилизация болезни (СБ) – уменьшение суммы измеряемых очагов менее чем на 30 % или увеличение суммы измеряемых очагов менее чем на 20 % при отсутствии новых очагов или явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

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.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Уровни достоверности доказательств – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам, достоверность доказательств определяется по 3 основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств.

Уровни убедительности рекомендаций – в отличие от уровней достоверности доказательств отражают степень уверенности не только в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесет в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

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

Шкала 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).

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

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

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

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

Не существует единого этиологического фактора развития рака молочной железы. У 3–10 % пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах рака молочной железы (breast cancer gene) *BRCA1*, *-2*, *CHEK-2*, *NBS1*, *TP53*, *BCL-2*, *ATM*, а также редких нарушений в других генах, ассоциированных с онкологическими синдромами. 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)

В общей структуре онкологической заболеваемости в России в 2024 г. рак молочной железы (РМЖ) на оба пола занимает 2 место и составил 12,2 %. Заболевание по-прежнему является ведущей онкологической патологией у женского населения. В 2024 г. зарегистрировано 84 437 новых случаев среди женщин, что составляет 22,4 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди женского населения. Средний возраст заболевших составил 61,4 года (64,2 года у мужчин), тем не менее у 4 340 женщин (5,1 % от всех заболевших в 2024 г.) диагноз был установлен в возрасте до 40 лет. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) составил 1,38 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ до 75 лет в 2024 году составил 6,51 %.

В структуре смертности населения России от ЗНО РМЖ в 2023 году занимает 5 место, что составляет 7,3%. В структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте, составляя 15,5%.

В 2023 г. от РМЖ умерло 20 752 человека, из них 144 мужчины. Средний возраст умерших от РМЖ женщин составил 65,7 лет.

В целом стандартизованный показатель смертности снизился с 2014 по 2023 г. с 29,08 до 26,32 соответственно. Риск смерти от заболевания снизился за последние 10 лет с 1,79 % в 2014 г. до 1,39 % в 2023 г.

РМЖ у мужчин составляет менее 1 % опухолей этой локализации, занимая 0,6 % в структуре заболеваемости. В 2024 г. РМЖ был диагностирован у 566 мужчин. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.[2, 15]

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

Карцинома in situ молочной железы (D05):

D05.0 – Дольковая карцинома in situ¹.

D05.1 – Внутрисекторная 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

¹Согласно AJCC эта нозология исключена полностью ввиду доброкачественного течения и отсутствия необходимости лечения, тем не менее коды данных нозологий представлены в классификации рака молочной железы WHO.

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	Ацинарноклочечная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная карцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью

Нейроэндокринные опухоли

8240/3	Нейроэндокринная опухоль неспецифицированная
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома неспецифицированная
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная

Эпителиально-миоэпителиальные опухоли

8940/0	Плеоморфная аденома
8983/3	Аденомиоэпителиома неспецифицированная
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома

Доброкачественная эпителиальная пролиферация

- Протоковая гиперплазия
- Атипичная протоковая гиперплазия

Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы

- склерозирующий аденоз;
- апокринная аденома

8401/0

- микрогландулярный аденоз
- радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг

Папиллярные опухоли

8503/0	Внутрипротоковая папиллома
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная
8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией

Неинвазивные дольковые опухоли²

8520/2	Дольковая карцинома in situ неспецифицированная <ul style="list-style-type: none"> • Классическая дольковая карцинома in situ • Флоридная дольковая карцинома in situ
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант

Протоковая карцинома in situ

8500/2	Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная <ul style="list-style-type: none"> • Низкой ядерной градации • Промежуточной градации • Высокой ядерной градации
--------	--

Мезенхимальные опухоли молочной железы

Сосудистые опухоли:

9120/0	<ul style="list-style-type: none"> • гемангиома неспецифицированная • ангиоматоз
9126/0	<ul style="list-style-type: none"> • атипические сосудистые очаги
9120/3	<ul style="list-style-type: none"> • постлучевая ангиосаркома
9120/3	<ul style="list-style-type: none"> • ангиосаркома

Фибробластические и миофибробластические опухоли

8828/0	<ul style="list-style-type: none"> • нодулярный фасциит
8825/0	<ul style="list-style-type: none"> • миофибробластома
8821/0	<ul style="list-style-type: none"> • фиброматоз десмоидного типа

²Согласно AJCC эта нозология исключена полностью ввиду доброкачественного течения и отсутствия необходимости лечения, тем не менее коды данных нозологий представлены в классификации рака молочной железы WHO.

- 8825/1 • воспалительная миофибробластическая опухоль

Опухоли оболочек периферических нервов

- 9560/0 • шваннома
9540/0 • нейрофиброма
9580/0 • зернисто-клеточная опухоль неспецифицированная
9580/0 • зернисто-клеточная опухоль, злокачественная

Гладкомышечные опухоли

- 8890/0 • лейомиома
8890/3 • лейомиосаркома неспецифицированная

Опухоли жировой ткани

- 8850/0 • липома
8861/0 • ангиолипома
8850/3 • липосаркома

Другие мезенхимальные опухоли и опухолевые состояния

- псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия

Фиброэпителиальные опухоли молочной железы

- 9010/0 Фиброаденома неспецифицированная
9020/1 Филлоидная (листовидная) опухоль неспецифицированная
• перидуктальная стромальная опухоль
9020/0 Доброкачественная филлоидная опухоль
9020/1 Промежуточная филлоидная опухоль
9020/3 Злокачественная филлоидная опухоль

Гамартома

Опухоли соска

- 8506/0 Аденома соска
8470/0 Сирингоматозная аденома неспецифицированная
8540/3 Болезнь Педжета соска

Злокачественные лимфомы

- 9680/3 Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
9687/3 Лимфома Беркитта
• эндемичная лимфома Беркитта
• спорадическая лимфома Беркитта
• лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом
9715/3 Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома
9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны типа MALT

9690/3 Фолликулярная лимфома

Метастатические опухоли (лечение зависит от локализации первичной опухоли)

Опухоли молочной железы у мужчин

Гинекомастия

Рак

8500/3 • инвазивный рак

8500/2 • рак *in situ*

1.5.2. Стадирование

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Международного противоракового союза (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 (**Приложение А3. Таблица А3-1**).

T – первичная опухоль;

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли;

T₀ – нет признаков первичной опухоли;

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

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

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

T_{1mic} – микроинвазия³ ≤ 0,1 см в наибольшем измерении.

Примечание:

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 стенку⁴ и/или кожу;

³Микроинвазия – 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.

⁴Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

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) рак⁵;

N – регионарные лимфатические узлы;

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

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

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

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

N_{2b} – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

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

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

N_{3b} – метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

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

M – отдаленные метастазы;

⁵Воспалительная форма РМЖ характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляют категорию pTx, а при клинической – T4d. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂ и T₃, не влияя на стадирование.

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы⁶.

Патологоанатомическая классификация

pT – первичная опухоль:

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

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

– при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент;

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 лимфатических узлов. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых лимфатических узлов. Если классификация основывается только на данных биопсии сторожевых (сигнальных) лимфатических узлов (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 иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях;

pN₀ (I+) – изолированные опухолевые клетки⁷, выявленные 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) «сторожевых» лимфатических узлов;

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

⁶Легкое – pul, кости – oss, печень – hep, плевра – ple, брюшина – per, костный мозг – mar, головной мозг – bra, кожа – ski, надпочечники – adr, лимфатические узлы – lym, другие – oth.

⁷Изолированные опухолевые клетки – это небольшие кластеры опухолевых клеток, не достигающие 0,2 мм в наибольшем измерении или не более 200 клеток в 1 срезе.

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) «сторожевых» лимфатических узлов;

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

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 (парастеральных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) 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 (парастеральных) и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) 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;

Gx – степень дифференцировки нельзя установить;

G₁ – высокая степень дифференцировки ткани, 3–5 баллов по шкале SBR⁸;

⁸SBR – шкала Scarff-Bloom-Richardson, Ноттингемская модификация.

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

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

урТ – состояние первичной опухоли после лекарственного лечения;

урN – состояние регионарных лимфатических узлов после лекарственного лечения;

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

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

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

Категория N аналогична тем, которые используют для pN.

Клиническое (анатомическое) стадирование РМЖ представлено в **табл. 1**.

Таблица 1. Группировка рака молочной железы по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁ *	N ₀	M ₀
Стадия IB	T ₀ , T ₁ *	N _{1mi}	M ₀
Стадия IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ *	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ *	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIB	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIC	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁
*T ₁ включает T _{1mi}			

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

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

Основным клиническим проявлением узловой формы является наличие узлового образования в ткани молочной железы, хотя клиническая картина чрезвычайно многообразна и в первую очередь зависит от стадии заболевания. Условно симптомы узловой формы РМЖ можно разделить на характерные для ранних и поздних стадий заболевания.

К клиническим симптомам ранних форм относятся следующие:

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

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

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

Диффузные формы характеризуются диффузным уплотнением всей ткани молочной железы, обусловленным опухолевой инфильтрацией, увеличением ее размеров, гиперемией кожи молочной железы и местной гипертермией (при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция), выраженным симптомом «лимонной корки»

по всей поверхности молочной железы, резким утолщением соска и складки ареолы, втяжением и прочной фиксацией соска, в подавляющем большинстве случаев имеются пораженные подмышечные ЛУ. 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 ЛУ.

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

Критерии установления диагноза или состояния:

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

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор у пациента врачом-онкологом жалоб и анамнеза с целью выявления клинико-anamnestических особенностей заболевания и факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения (**Приложение А3. Таблица А3-1**) [5].

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

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

-2, СHECK-2, а также редких нарушений в других генах, ассоциированных с онкологическими синдромами.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на рак молочной железы выполнять физикальный осмотр в объеме общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации внутренних органов, пальпации молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания (**Приложение А3. Таблица А3-1**) [6].

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

Комментарий: 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 (**Приложение А3. Таблица А3-1**).

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

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

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

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

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы или любого другого доступного для биопсии опухолевого очага с применением иммуногистохимических (ИГХ) и других методов для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степени лечебного патоморфоза [5].

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

Комментарий: при исследовании биопсийного материала опухоли молочной железы в заключении должны быть указаны гистологический вариант, степень дифференцировки и результат определения рецепторов эстрогенов (РЭ)/рецепторов прогестерона (РП), 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека (*human epidermal growth factor receptor 2*) (HER2) и антигена, определяющегося в делящихся клетках (Ki-67).

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:

- расстояние до ближайшего края резекции;
- состояние краев резекции;
- размеры опухоли в 3 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 сайтах <https://rmapo.ru/sveden/struct/rukovodstvo-aocftm/medicalbio/160-kafedra-patologicheskoy-anatomii.html> и <https://oncobreast.ru/poleznaya-informacziya/kalkulyator-ostatochnoj-opuholevoj-nagruzki-rcb/>) (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]. Оценку рецепторного статуса предпочтительно проводить по методу Allred, который включает данные не только о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности их окрашивания. Итоговый показатель по каждому рецептору представляет собой сумму баллов, полученных при определении доли окрашенных ядер клеток и интенсивности их окрашивания. Таким образом, результат может колебаться от 0 до 8, при этом уровень экспрессии 0–2 балла соответствует негативному значению, 3–4 балла — слабopоложительному, 5–6 баллов — умеренному и 7–8 баллов — выраженному. Опухоли с содержанием окрашенных на РЭ ядер от 1 до 10 % считаются слабopоложительными и отличаются низкой чувствительностью к ГТ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложнопотрицательного результата определения РЭ. Случаи положительных РП при отрицательных РЭ требуют повторного определения РП и исключения фонового окрашивания. Больные с опухолями, положительными по РП и отрицательными по РЭ, могут быть кандидатами для ГТ, однако, данные об эффективности этого метода в данной подгруппе больных ограничены.

Одновременно ИГХ-методом должны быть определены уровни экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. Определение HER2 рекомендуется проводить только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2/neu методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH) [14].

У пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение уровня экспрессии PD-L1 (CPS) с помощью теста DACO 22C3 для определения возможности назначения паклитаксела**, либо карбоплатин** + гемцитабин** в комбинации с пембролизумабом** (режим дозирования представлен в разделе по лечению) [284].

*У пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы целесообразно определение в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага мутаций в генах PIK3CA, AKT1, PTEN для решения вопроса о назначении комбинации алпелисиба** с фулвестрантом** или капивасертиба** с фулвестрантом** (режимы дозирования представлены в разделе по лечению) [16, 523, 524].*

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии оценивать функцию яичников перед началом ГТ (см. критерии менопаузы) [7–20].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования (Приложение А3. Таблица А3-1).

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам билатеральную маммографию (МГ) в двух проекциях – прямой и косой – для первичной диагностики и оценки местного распространения РМЖ [5, 21, 286, 287].

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

Комментарий: интерпретация может проводиться с использованием технологий искусственного интеллекта для анализа изображений с целью выявления признаков злокачественных новообразований.

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных лимфатических узлов для оценки местного распространения РМЖ [5, 22, 286, 287].

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

Комментарии: мультимодальная оценка молочных желез с помощью МГ и УЗИ повышает общую диагностическую эффективность [288].

- **Рекомендуется** при наличии показаний выполнить магнито-резонансную томографию (МРТ) молочных желез с контрастированием или контрастную маммографию для оценки местного распространения РМЖ [21, 289, 525].

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

Комментарии: показания к выполнению МРТ молочных желез или контрастной маммографии:

- возраст до 30 лет;
- наличие герминальных мутаций в генах BRCA1, -2;
- высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
- наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
- отсутствие первичной опухоли в молочной железе по данным МГ и УЗИ молочных желез;

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам УЗИ органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства для уточнения распространенности РМЖ [5, 22, 23] либо компьютерную томографию (КТ), или МРТ органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием. В том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или малоинформативны [25], во всех случаях рекомендовано выполнение выполнить компьютерную томографию (КТ) или МРТ органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием.

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

Комментарий: КТ или МРТ органов брюшной полости являются предпочтительными при распространенном/метастатическом РМЖ.

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях либо КТ органов грудной полости для исключения отдаленного метастазирования [5, 22].

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

Комментарии: КТ органов грудной полости 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 сцинтиграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ [5].

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

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

- **Рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) (с контрастированием или без него) для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих обследований неоднозначны, особенно при местнораспространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [39].

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

- **Рекомендуется** выполнить МРТ головного мозга с в/в болюсным контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге [39, 290].

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

Комментарий: *при невозможности проведения МРТ и/или при наличии противопоказаний возможно выполнение КТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием.*

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) для исключения патологии сердечно-сосудистой системы [40].

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

- **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].

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

- **Рекомендуется** выполнить всем пациентам патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением иммуногистохимических методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону иммуногистохимическим методом, определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом [27–29, 484, 485].

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

Комментарий: *патоморфологический диагноз устанавливают с помощью исследования биопсийного материала, который должен быть получен до всех видов лечебных воздействий. Трепанобиопсия выполняется с использованием автоматической или полуавтоматической системы с диаметром иглы 14–18 G либо вакуум-ассистированной системой с диаметром иглы 8–12 G. Должно быть получено не менее 3 столбиков ткани. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование; трепанобиопсию опухоли желательно выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение.*

- **Рекомендуется** выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата тканей молочной железы в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли для морфологического подтверждения диагноза [5, 26, 30–32].

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

- **Рекомендуется** в случае начала лечения с неoadъювантной лекарственной терапии для правильного стадирования по системе TNM выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (пункции) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата для исключения (или подтверждения) их метастатического поражения при наличии клинических подозрений [5, 33].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 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].

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

- **Рекомендуется** при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ выполнить биопсию первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях) и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с определением экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону иммуногистохимическим методом, исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов, определением при необходимости амплификации гена HER2 методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или методом хромогенной гибридизации in situ (CISH), определением индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом [5, 35–37]; определение экспрессии белка PD-L1 ИГХ-методом – при тройном негативном фенотипе РМЖ [15, 282], а также определение мутаций в генах *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ [16, 38, 523, 524] с целью подбора оптимального варианта терапии.

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

2.5. Иные диагностические исследования (Приложение А3. Таблица А3-1).

- **Рекомендуется** пациентам локализованным РМЖ проведение методом ПЦР молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в крови, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы, при наличии по крайней мере одного из следующих факторов [291, 292]:
 - рак молочной железы в возрасте ≤ 45 лет;
 - рак молочной железы с тройным негативным фенотипом;
 - второй (синхронный или метакронный) РМЖ в любом возрасте;
 - первично множественный рак: РМЖ + эпителиальный рак яичников (включая рак маточных труб и первичный рак брюшины) или экзокринный рак поджелудочной железы в любом возрасте;
 - РМЖ у мужчин в любом возрасте;

- отягощенный семейный анамнез:
 - наличие у кровных родственников 1–2 степени родства РМЖ в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, РМЖ у мужчины;
 - наличие у кровных родственников герминальных мутаций *BRCA1*, -2;
- неизвестный семейный анамнез у больных РМЖ в возрасте 46–50 лет.

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

Комментарий: заключение генетического тестирования должно содержать информацию об обнаруженных патогенных и вероятно-патогенных вариантах, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы (или яичников). Классификация вариантов на патогенные/ вероятно патогенные/ неопределенного значения/ вероятно доброкачественные/ доброкачественные должна осуществляться в соответствии с существующими руководствами по интерпретации данных последовательности ДНК человека. Вероятно, патогенные варианты в отношении принятия клинических решений должны рассматриваться в той же степени, как и патогенные варианты. Варианты неопределенного значения, вероятно доброкачественные и доброкачественные не должны приниматься во внимание для принятия какого-либо клинического решения вне зависимости от ассоциированного с их носительством риска развития РМЖ.

Рекомендуется пациентам метастатическим HER2 отрицательным РМЖ, если не выполнялось ранее, проведение методом ПЦР молекулярно-генетического исследования мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в крови, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы для определения возможности назначения PARP ингибиторов [238, 239]

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

- **Рекомендуется** пациентам, у которых не выявлены частые наследственные мутации по данным ПЦР, направлять на исследование полной кодирующей последовательности генов *BRCA1* и -2 методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) с целью поиска герминальных патогенных или вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с развитием наследственного РМЖ, в лимфоцитах крови [429, 430, 431, 432].

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

Комментарий: для лиц неславянской этнической группы предпочтительным методом определения мутаций BRCA является NGS при наличии такой возможности [429].

- **Рекомендуется** с целью предотвращения нежелательной беременности информировать пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время после нее [41, 42].

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

- **Рекомендуется** с целью сохранения репродуктивной функции на этапе обследования информировать пациенток репродуктивного возраста (до 45 лет) о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность [41, 43].

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

- **Рекомендуется** до начала лечения по поводу РМЖ обязательное безотлагательное направление на консультацию к репродуктологу пациенток, выражающих заинтересованность в сохранении фертильности. Консультация должна быть проведена до начала любого потенциально гонадотоксичного лечения (химиотерапии, гормонотерапии). Целью является обсуждение и, при согласии пациентки, использование методов вспомогательных репродуктивных технологий в сжатые сроки, не задерживающие начало противоопухолевой терапии [41, 44, 45, 433, 434, 469, 470, 471] (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации N 803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий», Пункт 31).

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

Комментарий: при потенциально излечимых стадиях РМЖ рекомендуемыми методами сохранения фертильности являются криоконсервация эмбрионов и криоконсервация ооцитов. Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопасность стимуляции суперовуляции у больных люминальным РМЖ не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. При невозможности использования рекомендуемых выше методов сохранения фертильности, до начала химиотерапии могут быть назначены аналоги гонадотропин-рилизинг гормона для снижения риска необратимого выключения функции яичников [428].

- **Рекомендуется** при выявлении РМЖ у беременной женщины при желании сохранения ею беременности направить пациентку в онкологическое учреждение, имеющее опыт лечения подобных пациенток. Тактика лечения должна обсуждаться на консилиуме с участием врача – акушера-гинеколога [41].

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

- **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению пациенток с сопутствующими заболеваниями с целью оценки функционального состояния внутренних органов по показаниям проводить дополнительное обследование [46]:
 - эхокардиография (ЭхоКГ);
 - холтеровское мониторирование сердечного ритма;
 - исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функция внешнего дыхания);
 - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока;
 - ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
 - прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и врачей других специальностей по показаниям.

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

- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля над заболеванием перед началом неоадьювантной лекарственной терапии провести полноценное клинико-лабораторное обследование (см. разд. 2, «Диагностика»), в том числе биопсию опухоли (выполняется врачом-хирургом или врачом-онкологом) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением ИГХ-методов (выполняется врачом-патологоанатомом) [35].

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

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

ранняя менопауза, проведение контроля минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) 1 раз в год [47].

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

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

3.1. Общие принципы лечения

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

При невозможности проведения (наличие противопоказаний) рекомендованных методов лечения необходимо составить индивидуальный план лечения. Общие противопоказания: случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования РМЖ. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики, с учетом возможного проведения лучевой терапии (ЛТ) и лекарственной терапии, а также желания пациентки.

Целесообразно консилиуму с участием врачей-онкологов и врача-радиотерапевта план системной (лекарственной) терапии составлять с учетом степени распространенности заболевания (стадии) и принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. разд. 3.2 и 3.4) [48].

- **Рекомендуется** у пациентов раком молочной железы проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии [435].

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

- **Рекомендуется** для полноценного локального контроля 3D-конформную ЛТ проводить на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми

коллиматорами диафрагмы фотонами энергией 6 и/или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка. Дистанционную ЛТ рекомендуется проводить после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой. Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ [52].

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

Комментарий: расчет дозы в заданной мишени целесообразно проводить с учетом толерантности нормальных тканей [51]. Доза для сердца, контралатеральной молочной железы, легких и других нормальных тканей должна стремиться к минимуму, но без ущерба для полноценного облучения мишени. Дозиметрические планы должны соответствовать рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) 50, 62 и 83. При проведении планирования лучевой терапии рекомендуется пользоваться руководствами по оконтуриванию [293–295].

- **Рекомендуется** при отсутствии линейных ускорителей электронов для полноценного локального контроля проводить дистанционную ЛТ (ДЛТ) на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах [52].

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

- **Рекомендуется** для точного воспроизведения укладки пациентов на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позиборды, подголовники, подставки под колени [52] и проводить ЛТ молочной железы/мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока в одном и том же положении пациента на столе аппарата для проведения лечения [49, 50].

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

- **Рекомендуется** для полноценного локального контроля проводить ЛТ 5 дней в неделю [53].

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

Комментарии: не рекомендуется начинать ЛТ в последний рабочий день недели, а завершать – в первый рабочий день недели, т. к. это может снизить эффективность проводимого лечения.

- **Рекомендуется** при левосторонней локализации опухоли или при небольшом объеме легких при наличии технического оснащения проводить ЛТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе для снижения дозовой нагрузки на сердечную и/или легочную ткань [296–300].

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

Клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IА, IВ, IIIА (Т3N1M0) стадии);
- местнораспространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (IIIА (кроме Т3N1M0), IIIВ, IIIС стадии);
- метастатический РМЖ или рецидив болезни.

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

3.2. Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IА, IВ, IIIА стадии)

3.2.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак in situ, рак Педжета соска молочной железы

3.2.1.1. Хирургическое лечение (Приложение А3. Таблица А3-1).

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

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

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

- **Рекомендуется** при обнаружении элементов опухоли в краях резекции повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции с целью обеспечения локального контроля заболевания [55, 56].

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

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

- **Рекомендуется** при обнаружении по данным планового гистологического исследования инвазивного РМЖ определение "сторожевого" лимфатического узла (БСЛУ) для установления степени распространения РМЖ [301].

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

Комментарий: *определение «сторожевого» лимфатического узла может производиться как радиоизотопным, так и флюоресцентным методом с использованием #индоцианина зеленого [302].*

- **Рекомендуется** при обнаружении по данным планового гистологического исследования инвазивного РМЖ последующее лечение проводить в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли [53. 303].

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

- **Рекомендуется** пациентам при необходимости выполнение с эстетической целью врачом-онкологом или врачом-пластическим хирургом симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе [56].

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

- **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли 4-5 рентгенпозитивными МРТ-совместимыми навигационными клипсами для его визуализации во время адьювантной ЛТ [57, 297].

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

- **Рекомендуется** при невозможности выполнения органосохраняющей операции для обеспечения оптимального локального контроля болезни и достижения удовлетворительного косметического эффекта выполнение мастэктомии с первичной реконструкцией молочной железы с одномоментной/отсроченной реконструкцией молочной железы или без нее [58, 59].

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

Комментарий: *при выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском.*

Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе.

- **Рекомендуется** при выполнении мастэктомии определять «сторожевой» лимфоузел для установления степени распространения РМЖ [304–306].

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

Комментарий: *определение «сторожевого» лимфатического узла может производиться как радиоизотопным, так и флюоресцентным методом с использованием #индоцианина зеленого [302].*

При выполнении органосохранной операции возможно отказаться от определения СЛУ. При подозрении на дооперационном этапе на наличие инвазивного компонента в опухоли молочной железы целесообразно определять СЛУ.

- **Не рекомендуется** в случаях обнаружения микрометастаза в «сторожевом» (сигнальном) лимфатическом узле выполнение пациентам лимфаденэктомии [60–62].

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

3.2.1.2. Лучевая терапия

- **Не рекомендуется** проведение послеоперационной ЛТ у больных с дольковым раком in situ (LCIS – Lobular Carcinoma In Situ) [436].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам с протоковым раком in situ (DCIS – Ductal Carcinoma In Situ) после органосохраняющей операции проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива на 50–60 % [64, 65, 302, 303, 307].

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

- **Рекомендуется** проведение лучевой терапии на молочную железу больным с болезнью Педжета соска после органосберегающих операций [64].

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

- **Рекомендуется** проводить лучевую терапию 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр) либо

в отдельных клинических ситуациях (системная красная волчанка, склеродермия) – использовать режим фракционирования – 46–50 Гр за 23–25 фракций [307–310, 312].

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

- **Рекомендуется** пациентам с «положительными» или близкими (<2 мм) краями резекции при невозможности выполнения ре-резекции, пациентам молодого возраста (<45 лет), со степенью злокачественности G3, с пальпируемой опухолью или наличием комедонекроза, рассмотреть вопрос о проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буста») [309, 311].

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

Комментарий: ориентирами для определения ложа удалённой опухоли являются рентгеноконтрастные МРТ-совместимые навигационные клипсы (числом 4–5); послеоперационная серома; морфологические изменения в зоне бывшей опухоли, выявляемые на КТ-срезах, данные предоперационной КТ. При отсутствии ориентиров подведение «буста» не показано.

- **Рекомендуется** проводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций дистанционной лучевой терапией. При «положительном» крае резекции СД составляет 16 Гр за 8 фракций [307, 309, 310, 312, 437, 500].

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

- **Рекомендуется** пациентам с DCIS с низким риском развития локального рецидива при наличии всех перечисленных признаков – возраст старше 50 лет, размеры опухоли $<2,5$ см, степень злокачественности опухоли G1-2, отсутствие комедонекроза, отрицательные края резекции >3 мм – рассмотреть отказ от проведения послеоперационной ЛТ или провести ускоренное частичное облучение молочной железы (APBI) в рамках проспективных клинических исследований [313, 438].

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

Комментарий: ЛТ может быть исключена из плана лечения после разъяснения пациентке повышенного риска развития локального рецидива при отсутствии этапа ЛТ и после подписания больной информированного согласия.

- **Рекомендуется** проводить АРБИ с использованием 3D конформной ЛТ, брахитерапии. Режимы проведения АРБИ 3D конформной ЛТ: 2,67 Гр 15 фракций; 30 Гр за 5 фракций (РД 6 Гр, лечение через день, технология IMRT). При проведении высокодозной брахитерапии (HDR-BT) возможны режимы: 4,3 Гр 7 фракций; 4 Гр 8 фракций или 3,4 Гр 10 фракций (2 фракции в день с перерывом не менее 6 ч) [294, 314–318, 490, 491].

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

- **Не рекомендуется** проведение АРБИ с использованием интраоперационной ЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами в рутинной практике [308].

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

- **Рекомендуется** начинать курс послеоперационной дистанционной ЛТ в срок 4–8 нед, но не более 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны [65, 297, 308, 319].

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

Комментарий: наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы) [320].

- **Не рекомендуется** проводить ЛТ зон лимфооттока больным со стадией pTisN0M0 [63].

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

- **Не рекомендуется** проводить ЛТ больным со стадией pTisN0M0 после выполнения мастэктомии [63].

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

3.2.1.3. Лекарственная терапия

- **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].

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

Комментарий: *при адъювантной терапии рака in situ ХТ и овариальная супрессия не показаны.*

- **Рекомендуется** при положительных РЭ и РП для пациентов в постменопаузе рассмотреть назначение ГТ ингибитором ароматазы (см. разд. 3.2.4.4) для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной или резецированной (в случае органосохраняющей операции) молочной железе [67, 68].

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

Комментарий: *при адъювантной терапии рака in situ химиотерапия не показана.*

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

3.2.2.1. Хирургическое лечение

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

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

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

- **Рекомендуется** пациентам при необходимости выполнение врачом-онкологом или врачом-пластическим хирургом симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе [56].

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

- **Рекомендуется** для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью выполнять хирургическое вмешательство в сочетании с определением СЛУ [69].

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

Комментарий: *определение «сторожевого» лимфатического узла может производиться как радиоизотопным, так и флюоресцентным методом с использованием #индоцианина зеленого [302].*

- **Рекомендуется** при выполнении органосохранных хирургических вмешательств отказаться от определения СЛУ у постменопаузальных пациенток старше 50 лет при стадии cT1 (один опухолевый узел ≤ 2 см) с люминальным А протоковым раком I-II степени злокачественности и отсутствии признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным УЗИ [526, 527, 528].

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

- **Рекомендуется** при обнаружении элементов опухоли в краях резекции повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции [69–72].

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

- **Рекомендуется** при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли 4-5 рентгенопозитивными МРТ-совместимыми навигационными клипсами для визуализации зоны операции при проведении лучевой терапии на ложе удаленной опухоли («буст»). [57, 59].

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

- **Не рекомендуется** выполнение подмышечной лимфаденэктомии, даже I-II уровня [322–324].

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

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

- **Рекомендуется** пациентам выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет врач-онколог) с определением СЛУ для достижения оптимального локального контроля болезни и удовлетворительных косметических результатов [69, 70].

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

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** пациентам выполнение мастэктомии с определением СЛУ [69, 70, 529].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 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 лимфаденэктомии: предпочтительным является определение СЛУ. В случаях обнаружения микрометастазов в 1–2 СЛУ выполнение лимфаденэктомии не обязательно [73, 529]. 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].

3.2.2.2. Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии у пациентов РМЖ cT1N0M0, cT2N0M0 после органосохраняющей операции с лимфодиссекцией / определением СЛУ

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной дистанционной ЛТ на оперированную молочную железу для достижения оптимального локального контроля болезни [70, 77, 78, 86, 308, 324]. (Режимы фракционирования см. ниже).

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

- **Рекомендуется** проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буст») с целью снижения частоты локального рецидива (без влияния на общую выживаемость) [308, 324] всем пациентам моложе 50 лет; всем пациентам при наличии близкого (<2 мм) или «положительного» краев резекции и при невозможности выполнения ре-резекции;
- для пациентов старше 50 лет абсолютные показания к подведению «буста» – G3, трижды негативный подтип; отсутствие полного лечебного патоморфоза в опухоли после неoadъювантной лекарственной терапии; относительные – размер опухоли ≥ 3 см, наличие сосудистой инвазии, выраженный внутрим протоковый компонент по данным морфологического исследования,

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

Комментарий: ориентирами для определения ложа удаленной опухоли являются рентгеноконтрастные, МРТ-совместимые навигационные клипсы; послеоперационная серома; морфологические изменения в зоне бывшей опухоли, выявляемые на КТ-срезах; данные предоперационной КТ. При отсутствии ориентиров подведение «буста» не показано.

- **Рекомендуется** подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций посредством ДЛТ. При «положительном» крае резекции и невозможности выполнения ререзекции молочной железы рекомендуется подвести СД 12,5Гр за 5 фракций или 16 Гр за 8 фракций [57, 297, 307, 309-311, 500].

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

Комментарий: наличие клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована). В этой клинической ситуации подведение «буста» не показано [324].

- **Рекомендуется** пациентам с низким риском развития локального рецидива рассмотреть возможность проведения ускоренного частичного облучения молочной железы (АРВИ) [308, 314, 317] при соблюдении всех перечисленных критериев:
 - возраст пациенток ≥ 50 лет; наличие одного опухолевого узла размерами ≤ 3 см, имеющего строение не долькового инвазивного рака; отсутствие пораженных лимфатических узлов – pN₀; «негативные» края резекции шириной ≥ 2 мм; отсутствие признаков лимфоваскулярной инвазии, выраженного внутрипротокового компонента; отсутствие мутаций BRCA1, 2; люминальные HER2-негативные подтипы, отсутствие неoadъювантной лекарственной терапии.

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

- **Рекомендуется** проводить АРВИ с использованием 3D конформной ЛТ, брахитерапии. Режимы проведения АРВИ 3D конформной ЛТ: 2,67 Гр, 15 фракций; 30 Гр за 5 фракций (РД 6 Гр, лечение через день, технология IMRT). При проведении высокодозной брахитерапии (HDR) возможны режимы: 4,3 Гр, 7 фракций; 4 Гр, 8 фракций или 3,4 Гр, 10 фракций (2 фракции в день с перерывом не менее 6 ч) [294, 314–318, 490, 491].

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

- **Не рекомендуется** проведение АРВИ с использованием интраоперационной ЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами в рутинной практике [308].

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

Комментарий: *при отсутствии ориентиров для определения ложа удалённой опухоли проведение АРВИ не показано.*

- **Рекомендуется** рассмотреть у пациенток с низким риском развития локального рецидива возможность отказа от послеоперационного облучения молочной железы при наличии всех перечисленных критериев: возраст ≥ 70 лет, pT1N0, РЭ-положительный статус, HER-2 отрицательный подтип опухоли, «отрицательные» края резекции, планируемая адъювантная эндокринная терапия [308, 328, 329].

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

Комментарий: *ЛТ может быть исключена из плана лечения после разъяснения пациентке повышенного риска развития локального рецидива в случае отсутствия этапа ЛТ и после подписания больной информированного согласия.*

Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов с РМЖ cT1-2N0M0 после органосохраняющей операции с лимфодиссекцией / определением СЛУ

- **Не рекомендуется** проводить ЛТ зон лимфооттока при pN0-1mic [53, 308]

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

- **Рекомендуется при pN0-1mic после лимфодиссекции** рассмотреть целесообразность облучения всех уровней лимфооттока при наличии нескольких факторов риска развития рецидива – центральная/медиальная локализация опухоли, или статус pT2, выраженная лимфоваскулярная инвазия, степень злокачественности G3, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (РЭ-), трижды негативный подтип, низкая ожидаемая эффективность системной терапии. [53]

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

- **Рекомендуется при pN0-1mic после определения СЛУ** рассмотреть целесообразность облучения всех уровней лимфооттока или аксиллярных лимфатических узлов I-II уровней у пациентов с наличием нескольких неблагоприятных факторов: степень злокачественности G3, статус $>pT1$, мультифокальный характер роста опухоли,

наличие сосудистой инвазии, удаление только одного, трижды негативный подтип, пременопаузальный возраст [53, 308, 440].

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

- **Рекомендуется** рассмотреть целесообразность проведения лучевой терапии на парастернальные лимфатические узлы (показания см. ниже)

Комментарий: в настоящее время рекомендации по ЛТ зон лимфооттока после неоадъювантной системной терапии и хирургического лечения не определены, показания к ее проведению определяются с учетом конкретной клинической ситуации (возможно рассмотреть ее проведение при наличии нескольких факторов неблагоприятного прогноза) [308, 324].

Показания к лучевой терапии у пациентов РМЖ cT1-2N0M0 с или без неоадъювантной лекарственной терапии после мастэктомии с реконструкцией/без реконструкции молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией/ определением СЛУ

- **Не рекомендуется** проводить ЛТ после радикальной мастэктомии при отрицательных краях резекции и pNo-1mic [53, 308].

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

Рекомендуется при pNo-1mic рассмотреть проведение на мягкие ткани передней грудной стенки и все зоны лимфооттока у пациенток с наличием нескольких неблагоприятных факторов прогноза: центральная/медиальная локализации опухоли, pT2, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие остаточной опухоли большого объема, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (РЭ-), трижды негативный подтип, мультифокальность, удаление только одного СЛУ, молодой (пременопаузальный) возраст, при низкой ожидаемой эффективности системной терапии или ее отсутствии [53, 308, 324, 331, 332, 333]

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

Рекомендуется проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки при «положительном» или «близком» (≤ 1 мм) крае резекции при невозможности выполнения повторной операции с целью снижения частоты локального рецидива. с «бустом» на послеоперационный рубец 10-16 Гр за 5-8 фракций 5 раз в неделю [53, 79, 308].

Комментарий: *Наличие опухолевых клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована). [324].*

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

Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки +/- зоны лимфооттока у пациенток РМЖ сT1-2N0M0 с или без неоадьювантной лекарственной терапии:

- **Рекомендуется** во всех перечисленных клинических ситуациях в радиотерапевтических отделениях, оснащенных линейными ускорителями электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы, с возможностью объемного планирования для проведения 3D-конформной лучевой терапии использовать режимы умеренного гипофракционирования дозы - суммарная доза 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр) (лечение 5 раз в неделю)
- режим фракционирования – 50 Гр за 25 фракций рекомендуется использовать в отдельных клинических ситуациях (системные коллагенозы, системная красная волчанка, склеродермия в стадии обострения; при анатомических особенностях, не позволяющих соблюсти дозо-объемные ограничения) и при возможности в радиотерапевтическом отделении проводить только 2D лучевую терапию [81, 53, 308, 309, 324, 357, 358, 359, 530].

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

- **Не рекомендуется** проводить ЛТ зон лимфооттока без облучения молочной железы или мягких тканей передней грудной стенки [53].

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

Сроки начала послеоперационной лучевой терапии определяются в соответствии со следующими принципами:

- **Рекомендуется** во всех перечисленных клинических ситуациях начать курс послеоперационной ДЛТ при отсутствии показаний к адьювантной химиотерапии в срок 4–8 недель, но не более 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны [297, 308, 319].

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

Комментарий: наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы) [320].

- **Рекомендуется** при назначении адъювантной ХТ начать ЛТ через 3–4 нед после завершения последнего цикла ХТ (за исключением адъювантной анти-HER-2 таргетной терапии, терапии капецитабином**, которые могут проводиться одновременно с лучевой терапией [308].

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

Комментарий: проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением трастузумаба**, трастузумаба эмтанзина**; тамоксифена** (возможно последовательное и одновременное применение), ингибиторов ароматазы; капецитабина** (следует рассмотреть возможность снижения дозы капецитабина** во время курса ЛТ).

Прием олапариба**, абемациклиба** или рибоциклиба** целесообразно начинать после окончания лучевой терапии [308, 334–338, 344–347, 531, 532].

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

3.2.3.1. Хирургическое лечение (Приложение А3. Таблица А3-1).

- **Рекомендуется** пациентам выполнение врачом-онкологом резекция молочной железы радикальной с региональной лимфаденэктомией для достижения оптимального локального контроля болезни [71, 86–88].

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

Комментарий: возможно выполнение срочного интраоперационного патолого-анатомического (в том числе цитологического) или рентгенологического исследования краев резекции. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе, которую выполняет врач-онколог или врач-пластический хирург. 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 4-5 рентгенпозитивными МРТ-совместимыми навигационными клипсами для визуализации зоны операции во время адьювантной ЛТ [57, 297].

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

- **Рекомендуется** для достижения оптимального локального контроля над болезнью при невозможности органосохраняющей операции выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет врач-хирург или врач-онколог). При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе [77].

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

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

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

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, которую выполняет врач-онколог или врач-пластический хирург.

- **Рекомендуется** при стадии T3N0 определение "сторожевого" лимфатического узла (БСЛУ) радиоизотопным или флюоресцентным методом для уточнения степени распространения РМЖ [60, 443].

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

Комментарий: определение «сторожевого» лимфатического узла может производиться как радиоизотопным, так и флюоресцентным методом с использованием #индоцианина зеленого [302, 529].

- **Рекомендуется** при выявлении метастатического поражения трех и более СЛУ выполнение подмышечной лимфаденэктомии для достижения оптимального локального контроля болезни [89].

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

Комментарий: *объем хирургического вмешательства определяет врач-онколог в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. При лимфаденэктомии на усмотрение врача онколога-хирурга удаляют ЛУ I–II уровней.*

3.2.3.2. Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии у пациентов РМЖ T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 ст. после органосохраняющей операции:

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной ЛТ на прооперированную молочную железу для достижения оптимального локального контроля болезни [53, 70, 76, 77, 78, 86, 308, 324]. (Режимы фракционирования см. ниже).

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

- **Рекомендуется** проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буст») с целью снижения частоты локального рецидива (без влияния на общую выживаемость) всем пациентам моложе 50 лет; всем пациентам при наличии «близкого» (<2 мм) или «положительного» краев резекции и при невозможности выполнения ре-резекции; для пациентов старше 50 лет абсолютные показания к подведению «буста» – G3, трижды негативный подтип; относительные показания – размер опухоли ≥ 3 см, выраженный внутрим протоковый компонент, сосудистая инвазия, отсутствие полного лечебного патоморфоза в опухоли после неoadъювантной лекарственной терапии (особенно при ypN+) [53, 308, 324]

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

- **Рекомендуется** подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций посредством ДЛТ. При «положительном» крае резекции и невозможности выполнения ре-резекции молочной железы рекомендуется подвести СД 12,5Гр за 5 фракций или 16 Гр за 8 фракций [57, 307, 308, 309, 310, 311].

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

Комментарий: ориентирами для определения ложа удаленной опухоли являются рентгеноконтрастные МРТ-совместимые навигационные клипсы (числом 4–5); послеоперационная серома; морфологические изменения в зоне бывшей опухоли, выявляемые на КТ-срезах; данные предоперационной КТ. При отсутствии ориентиров подведение «буста» не показано.

Наличие опухолевых клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована).

Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов РМЖ T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 ст. без неоадьювантной лекарственной терапии после органосохраняющих операций:

- **Рекомендуется** пациентам после аксиллярной лимфодиссекции при pN+ проведение ЛТ на зоны лимфооттока [53, 308, 324, 440].

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

- **Рекомендуется** пациентам после БСЛУ при pN1(sn) без последующей подмышечной лимфодиссекции (в соответствии с критериями ACOSOG Z011) проведение ЛТ всех уровней лимфооттока (частота метастазов в неудаленных не сторожевых ЛУ составляет 27–38%). У пациентов с низким риском рецидива (наличие 1–2 макрометастазов без экстракапсулярной инвазии, наличии R0, без проведения неоадьювантной ХТ, при однофокальности процесса, локализации опухоли в наружных квадрантах, степени злокачественности G1-2, люминальном подтипе опухоли, постменопаузальном возрасте) целесообразно рассмотреть облучение I–II уровней аксиллярных ЛУ [53, 308, 322].

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

- **Рекомендуется** пациентам с T3N0M0 при pN0-Nmic после аксиллярной лимфодиссекции или БСЛУ рассмотреть вопрос облучения всех уровней лимфооттока в случае наличия факторов неблагоприятного прогноза: опухоли центральной/медиальной локализации, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (РЭ-), трижды негативный подтип, наличие сосудистой инвазии, удаление только одного СЛУ, низкая ожидаемая

эффективность системной терапии или ее отсутствие, пременопаузальный возраст [53, 308, 324].

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

- **Рекомендуется** рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье) (показания см. ниже) [308, 327].

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

Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов с T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 после неoadъювантной лекарственной терапии и после органосохраняющей операции:

В настоящее время рекомендации по ЛТ зон лимфооттока окончательно не определены, показания к ней зависят от конкретной клинической ситуации [308, 335, 340–343].

- **Рекомендуется** при ypN+ проведение лучевой терапии на зоны лимфооттока [53, 308, 324, 352, 353].

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

- **Рекомендуется** при ypN0 рассмотреть целесообразность проведения лучевой терапии на зоны лимфооттока при наличии нескольких факторов высокого риска развития рецидива - молодой возраст, лимфоваскулярная инвазия, большие размеры остаточной опухоли
- **Рекомендуется** рассмотреть отказ от проведения послеоперационной ЛТ зон лимфооттока при наличии полного патологического ответа в опухоли и в лимфатических узлах (ypT0N0) [53, 308, 324, 533].

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

- **Рекомендуется** рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье) (показания смотрите ниже) [308,327].

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

Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон

лимфооттока у пациентов с T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 без неоадьювантной лекарственной терапии после мастэктомии с реконструкцией/без реконструкции молочной железы:

- **Рекомендуется** пациентам при pN+ после подмышечной лимфодиссекции или определении СЛУ проводить ЛТ мягких тканей передней грудной стенки и всех уровней лимфооттока [53, 308, 324].

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

- **Рекомендуется** при «положительном» или «близком» крае резекции (<1 мм) и невозможности выполнения ре-резекции рассмотреть целесообразность проведения «буста» на послеоперационный рубец в дозе 12,5Гр за 5 фракций или 16Гр за 8 фракций 5 раз в неделю [53, 79, 308].

Комментарий: целесообразно рассмотреть возможность отказа от ЛТ у больных с pN1a с низким риском развития рецидива опухоли: наличие pT1, положительный статус по рецепторам эстрогенов (РЭ+), степень злокачественности G1, HER2-отрицательный подтип опухоли (при наличии как минимум 3 критериев) [324].

Комментарий: при наличии благоприятных прогностических факторов (1–2 макрометастаза без экстракапсулярной инвазии, R0, без проведения неоадьювантной ХТ (в соответствии с критериями ACOSOG Z011), без последующей аксиллярной лимфодиссекции, при локализации опухоли в наружных квадрантах, степени злокачественности G1-2, люминальном подтипе опухоли, постменопаузальном возрасте) достаточно облучения I–II уровней аксиллярных ЛУ [308, 322, 444].

- **Рекомендуется** пациентам с cT3N0M0 при pN0-Nmic проводить ЛТ мягких тканей передней грудной стенки. У пациентов с наличием факторов неблагоприятного прогноза (опухоли центральной/медиальной локализации, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (РЭ-), трижды негативный подтип, удаление только одного СЛУ, низкая ожидаемая эффективность системной терапии или ее отсутствие, молодой возраст) – рассмотреть вопрос облучения всех уровней лимфооттока [53, 308, 324].

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

Комментарий: не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока отдельно без облучения прооперированной молочной железы или мягких тканей передней грудной

стенки. ЛТ, проведенная вместо подмышечной лимфодиссекции, эквивалентна хирургическому вмешательству по показателям общей и безрецидивной выживаемости.

- **Рекомендуется** рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье) (показания см. ниже) [308, 327].

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

Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у пациентов T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 после неоадьювантной лекарственной терапии и после мастэктомии с/без реконструкции молочной железы:

В настоящее время рекомендации по ЛТ зон лимфооттока окончательно не определены, показания к ее проведению определяются с учетом конкретной клинической ситуации.

- **Рекомендуется** пациенткам **при ypN+** проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока всех уровней [308, 324, 325, 340-343, 352, 353].

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

- **Рекомендуется** больным T1N1M0, T2N1M0 **при ypN0** рассмотреть целесообразность проведение лучевой терапии на мягкие ткани передней грудной стенки с/без зон лимфооттока у больных с признаками высокого риска развития рецидива (например, пременопаузальный возраст, лимфоваскулярная инвазия, остаточная опухоль большого объема)
- целесообразно рассмотреть отказ от проведения ЛТ при полном морфологическом ответе ypT0N0 [53, 308, 324, 533]

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

- **Рекомендуется** при cT3N0M0 и T3N1M0 **при ypN0** проведение лучевой терапии на мягкие ткани передней грудной стенки. Пациенткам при наличии факторов высокого риска развития рецидива (молодой возраст, лимфоваскулярная инвазия, G3, трижды негативный подтип, остаточная опухоль значительного размера) целесообразно рассмотреть проведение лучевой терапии на зоны лимфооттока [53, 308, 324].

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

- **Рекомендуется** при «положительном» или «близком» крае резекции и невозможности выполнения ререзекции у пациентов после мастэктомии проводить ЛТ на мягкие ткани

передней грудной стенки с «бустом» на послеоперационный рубец 12,5 Гр за 5 фракций или 16 Гр за 8 фракций с или без использования тканеэквивалентного болюса [53, 308].

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

Комментарий: не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока без облучения молочной железы или мягких тканей передней грудной стенки [53].

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

- **Рекомендуется** рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье) при pN0 у пациентов с центральной или медиальной локализацией опухоли в пременопаузальном возрасте с G2-3 и при нелюминальных подтипах; при наличии ≥ 4 пораженных подмышечных ЛУ, при поражении 1–3 подмышечных ЛУ при центральной/медиальной локализации опухоли у пациентов с G2-3 или нелюминальными подтипами, при поражении 1–3 подмышечных лимфатических узлов у пременопаузальных пациентов с G2-3 или нелюминальными подтипами, при гистологическом подтверждении поражения парастернальных л/узлов (pN1b, pN1c, pN2b, pN3b) или при наличии данных дополнительных методов исследования об их поражении (ПЭТ/КТ, УЗИ, КТ, МРТ). [308, 327]:

Дополнительный «буст» на парастернальные ЛУ показан пациентам с наличием пораженных л/узлов, которые не были удалены хирургическим путем.

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

- **Не рекомендована** ЛТ парастернальной области как рутинная [308, 327].

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

Комментарий: Ценность планового облучения парастернальных ЛУ выяснена не полностью и остается спорной; врач-радиотерапевт всегда должен учитывать риски облучения легких и сердца.

Клинические проявления рецидива в парастернальных лимфатических узлах редки ($<1\%$), роль облучения парастернальных ЛУ в улучшении общей выживаемости до конца не выяснена.

Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки \pm зоны лимфооттока пациентам с РМЖ с неоадьювантной химиотерапией/без неоадьювантной химиотерапии:

- **Рекомендуется** во всех перечисленных клинических ситуациях в радиотерапевтических отделениях, оснащенных линейными ускорителями электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы, с возможностью объемного планирования для проведения 3D-конформной лучевой терапии проводить лечение 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр) [53, 81, 308, 309, 324, 357, 358, 359, 530].
 - режим фракционирования – 50 Гр за 25 фракций – рекомендовано выполнять в отдельных клинических ситуациях (системная красная волчанка, склеродермия, при анатомических особенностях, не позволяющих соблюсти дозо-объемные ограничения, некоторые варианты реконструкции молочной железы) и при возможности проводить только 2D лучевую терапию [309,310].

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

Сроки начала послеоперационной лучевой терапии определяются в соответствии со следующими принципами:

- **Рекомендуется** во всех перечисленных клинических ситуациях начать курс послеоперационной дистанционной ЛТ при отсутствии показаний к адъювантной химиотерапии в срок 4–8 нед, но не более 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны [308, 319].

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

Комментарий: наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы) [320].

- **Рекомендуется** при назначении адъювантной ХТ начать ЛТ через 3–4 нед после завершения последнего цикла ХТ (за исключением адъювантной анти-HER2 таргетной терапии, терапии капецитабином, которые могут проводиться одновременно с ЛТ [308].

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

Комментарий: проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением трастузумаба** (с осторожностью – у пациентов с облучением парастернальных л/узлов); трастузумаба эмтанзина**; тамоксифена** (возможно последовательное и одновременное применение), ингибиторов ароматазы; капецитабина** (следует рассмотреть возможность снижения дозы капецитабина** во время курса ЛТ).

*Прием олапариба**, абемациклиба** или рибоциклиба** целесообразно начинать после окончания лучевой терапии [308, 334-338, 344-347, 531-532].*

3.2.4. Лекарственная терапия (адъювантная/неоадъювантная)

3.2.4.1. Общие принципы

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

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

- **Рекомендуется** для назначения оптимальной адъювантной лекарственной терапии учитывать прогноз заболевания, ожидаемую пользу и возможные побочные эффекты адъювантной лекарственной терапии, сопутствующую патологию, а также предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии [36].

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

Комментарий: *при опухолях небольших размеров (<5 мм) в сочетании с N₀, 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.*

- Для достижения оптимальных результатов при проведении адъювантной лекарственной терапии **рекомендуется** соблюдать следующие принципы:
 - план адъювантной лекарственной терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов (**табл. 2, 3**) [36, 429];
 - адъювантную ХТ, если таковая показана, следует начинать в срок от 4 до 8 недель после хирургического лечения; проведение адъювантной ХТ в срок более 12 недель нецелесообразно [36, 344, 429];
 - адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана; ХТ таксанами рекомендуется проводить одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана [36, 429];

– адъювантную ГТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с анти-HER2-терапией и ЛТ, если таковые показаны [53, 429];

– адъювантную ЛТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с ГТ, анти-HER2-терапией, в том числе и трастузумаб эмтанзином, капецитабином, если таковые показаны [36, 429];

– адъювантную терапию олапарибом**, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ЛТ [345];

– прием абемациклиба** или рибоциклиба** в дополнении к ГТ, если таковой показан, рекомендуется начинать после завершения ЛТ [347, 531, 532];

– при проведении ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности и избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами [35, 53, 429];

– 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, 429].

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

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

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы [35, 36, 429]

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: – РЭ положительные, – HER2 отрицательный, – Ki67 низкий ¹ ($\leq 20\%$), – РП высокие ² ($> 20\%$)
Люминальный В HER2-отрицательный	– РЭ положительные, – HER2 отрицательный, – наличие одного из следующих факторов: – Ki67 высокий ($> 30\%$), – РП низкие ($< 20\%$)

Люминальный В HER2-положительный	– РЭ положительные, – HER2 положительный, – Ki67 любой, – РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	– HER2 положительный, – РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	– Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

Примечания:

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, клиничко-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.) [92];

²пороговым значением положительного уровня экспрессии РП считается 20 % [93].

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа и стадии рака молочной железы [37, 94–96]

Суррогатный 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 поражении метастазами ≥ 4 регионарных лимфатических узлов В качестве ХТ рекомендуются режимы DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) (схемы и дозы см. в табл. 4)

Люминальный В (HER2-отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	<p>При T1a-b (≤ 10 мм) и N0: только адъювантная ГТ</p> <p>Для остальных пациентов (в дополнение к адъювантной ГТ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • при T1c-T2 и N0-1: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; в качестве ХТ могут быть использованы режимы DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) или CMF (6 циклов) (схемы и дозы в табл. 4); у пациенток в пременопаузе возможен отказ от адъювантной ХТ в пользу овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы); • при T3 или N2: в большинстве случаев ХТ: DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**, 6 циклов) или 4 цикла AC/EC с последующими 4 циклами доцетаксела/12 еженедельными введениями паклитаксела** (схемы и дозы в табл. 4); • при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ-исследование с Е-кадгеринном) с N0-1 проведение адъювантной ХТ нецелесообразно <p>Уровень Ki67 ($<10\%$ или $>30\%$) после короткого (в течение 2–3 нед) «тестового» курса предоперационной ГТ имеет большее прогностическое значение, чем исходное значение этого показателя (см. разд. 2.2.1.7)</p>
Люминальный В (HER2-положительный)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны</p> <p>При T1b, c (>5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ без антрациклинов (паклитаксел** 12 еженедельных введений или DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (4 цикла) в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес (с последующей ГТ) (табл. 5, 7)</p> <p>При T2-T3 (>20 мм) или N+: ХТ по схеме #доцетаксел** + #карбоплатин** (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** \pm пертузумаб**) или антрациклины + таксаны (4 цикла AC/EC \rightarrow 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела**) + анти-HER2-терапия (трастузумаб** \pm пертузумаб**) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2)</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ</p>
HER2-положительный (нелюминальный)	ХТ + анти-HER2-терапия	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана</p> <p>При T1b, c (>5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом** (12 еженедельных</p>

		<p>введений) или 4 цикла DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**) (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом** в течение 12 мес (табл. 5, рис. 2).</p> <p>При T2-T3 (>20 мм) или N+: ХТ по схеме #доцетаксел** + #карбоплатин** (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб**) или антрациклинами и таксанами (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/ 12 еженедельных введений паклитаксела**) + анти-HER2-терапия (трастузумаб**) (табл. 5, рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2- терапия</p>
Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<p>При T1a (≤5 мм) и N0: системная терапия не показана</p> <p>При T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (#доцетаксел** + #циклофосфамид**).</p> <p>При T1c-T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла AC/EC → 12 еженедельных введений паклитаксел** ± #карбоплатин**/4 курса паклитаксела 1 раз в 2 нед./ 4 курса #доцетаксела** (при невозможности назначения паклитаксела) (табл. 8, рис. 2).</p>

3.2.4.2. Адьювантная лекарственная терапия HER2-отрицательного рака молочной железы (химиотерапия)

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адьювантной лекарственной терапии при HER2-отрицательном РМЖ применять режимы адьювантной ХТ на основе антрациклинов и родственных соединений и таксанов ± #карбоплатин** [90, 93, 106, 108-111, 113, 445, 446], см. табл. 4.

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

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адьювантной лекарственной терапии пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами ± #карбоплатин** в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли использовать #капецитабин** в дозе 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 106, 107, 439] или #капецитабин** в дозе 1300 мг/м² внутрь ежедневно в течение 12 мес [53, 344, 439], см. табл. 4.

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

Комментарий: проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением капецитабина (следует рассмотреть возможность снижения дозы #капецитабина** во время курса ЛТ).

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2) и герминальными мутациями в генах *BRCA1*, -2, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами ± #карбоплатин** в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ≥1b или урN+ или RCB II–III, использовать олапариб** в дозе 600 мг внутрь ежедневно в течение 12 мес [346, 347], см. табл. 4.

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

Комментарий: в исследовании *OlympiA* (посвящено оценке эффективности олапариба в адъювантной терапии *BRCA*-ассоциированного РМЖ) пациенты тройным негативным РМЖ не получали капецитабин** с постнеоадъювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина**, и олапариба, а также преимуществах того или иного препарата у больных тройным негативным *BRCA*-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет [239, 347].

Применение олапариба следует начинать после завершения лучевой терапии, если таковая показана.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной терапии HER2-отрицательного рака молочной железы

$AC \times 4^1$	Доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [108]
$AC \times 4^{1,2,3}$	#Доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла с первичной профилактикой Г-КСФ [109]
$AC \times 4 \rightarrow D \times 4^1$	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 [110]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 12^{1,4}$	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 → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [90]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 4^{1,2,3}$	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 с первичной профилактикой Г-КСФ → #наклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла с первичной профилактикой Г-КСФ [93]

$AC \times 4 \rightarrow P \times 12^{1,2,3,4}$	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 с первичной профилактикой Г-КСФ → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [53, 94, 108]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 12 + \text{карбоплатин}^{**} \times 4^{1,3,4}$	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 → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + #карбоплатин** АUC-5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [446]
$DC \times 4^2$	#Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4–6 циклов с первичной профилактикой Г-КСФ [108]
CMF^5	Циклофосфамид** 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат** 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил** 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [111]
#Капецитабин** (монотерапия) ^{6,7}	#Капецитабин** 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [53, 106] либо #Капецитабин** 1300 мг/м ² внутрь ежедневно в течение 12 мес [344]
Олапариб** ^{8,9}	Олапариб** (в таблетках) по 600 мг/сутки внутрь (в 2 приема) ежедневно в течение 12 мес [346, 347]

Примечания:

¹ доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС [113]);

² с целью профилактики фебрильной нейтропении и соблюдения дозоинтенсивности режима требуется профилактическое назначение колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, Г-КСФ): #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 ч после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #нэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов [93, 114–116];

³ режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ либо при РМЖ с тройным негативным фенотипом;

⁴ при использовании еженедельных введений паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы – #дексаметазон** 8–10 мг в/в струйно, в/м или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**, антигистаминные средства системного действия – эфиры алкиламинов (дифенгидрамин 10 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60

мин до введения паклитаксела**, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов (#фамотидин** 20-50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение #дексаметазона** 8–10 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела**, а введение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства системного действия) и H2-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Начиная со 2-й недели введение паклитаксела** может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ [53, 117, 447];

⁵при противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений и таксанов;

⁶пациентам 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 [106].

⁷проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением капецитабина** (следует рассмотреть возможность снижения дозы капецитабина** во время курса ЛТ).

⁸в исследовании OlupriA (посвящено оценке эффективности олапариба** в адъювантной терапии BRCA-ассоциированного РМЖ) больные тройным негативным РМЖ не получали капецитабин** с постнеоадъювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина**, и олапариба**, а также преимуществах того или иного препарата у больных тройным негативным BRCA-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет [239, 347].

⁹назначение олапариба** с адъювантной целью следует рассмотреть при BRCA-ассоциированном тройном негативном подтипе РМЖ после стандартной неоадъювантной ХТ при инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей $\text{ypT} \geq 1\text{b}$ или $\text{ypN}+$ или RCB II–III [345, 346].

3.2.4.3. Адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного рака молочной железы (химиотерапия + анти-HER2 терапия)

- **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].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 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 ± #карбоплатин** и анти-HER2 терапии, приведенные в табл. 5 [102, 104, 121]

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

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии больным, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами ± #карбоплатин** и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при достижении полного лекарственного патоморфоза (pCR), а также при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей ypT1aypN0 или RCB 0-I, продолжение терапии трастузумабом** в дозе 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед до общей продолжительности 1 год, включая дооперационный этап (± адъювантная ГТ в зависимости от уровня РЭ) [121], см. табл. 5.

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

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии больным, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли (вне зависимости от ее HER2-статуса), соответствующей ypT≥1b или ypN+ или RCB II–III, назначать трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [112, 519], см. табл. 5.

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

Комментарий: в исследовании KATHERINE адъювантная ГТ и адъювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаб эмтанзина. 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 [112].

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного рака молочной железы [53, 94, 103, 105, 108, 112, 120–122, 429, 447, 448, 519]

$AC \times 4 \rightarrow (D + \text{трастузумаб}^{**}) \times 4^{1,2,3}$	AC (доксорубицин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → #доцетаксел** 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [53, 120, 429]
--	---

$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{трастузумаб}^{**}) \times 12^{1,2,3,5}$	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 [102], далее – #трастузумаб** по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба** составляет 12 мес [107]
$(P + \text{трастузумаб}^{**}) \times 12^{3,4,5}$	#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 [104]
$(DC + \text{трастузумаб}^{**}) \times 4^{3,7}$	#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 с первичной Г-КСФ профилактикой + #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, 448]
$DCH \times 6^{3,7}$	#Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + #карбоплатин** АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед с первичной Г-КСФ профилактикой + 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 [52, 121]
$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{трастузумаб}^{**}) \times 12^{1,2,3,5,7,8}$	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 с первичной Г-КСФ профилактикой → #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 [122, 429]
$\text{Трастузумаб эмтанзин}^{**} \times \text{до } 14^{10}$	Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [112, 519]

Примечания:

¹доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [113]; не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицина** и эпирубицина**) и анти-HER2 препаратов (трастузумаба**,) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом** необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);

²введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**) целесообразно начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим 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 [123, 124];

⁴целесообразно рассмотреть применение данного режима при T1b,c (>5 мм, но ≤20 мм) и N0;

⁵при использовании еженедельных введений паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон** 8-10 мг в/в струйно, в/м или внутрь за 30-60 мин до введения паклитаксела**, антигистаминные средства системного действия – эфирь алкиламинов (#дифенгидрамин 10 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела**, блокаторь Н2-гистаминовых рецепторов (#фамотидин** 20-50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение #дексаметазона** 8–10 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела**, а введение блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства системного действия) и Н2-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Начиная со 2-й недели введение паклитаксела** может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ [53, 117, 447];

⁷ с целью профилактики фебрильной нейтропении и соблюдения дозоинтенсивности режима требуется профилактическое назначение колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим** 5 мкг/кг подкожно (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 подкожно, однократно, не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов [93, 114–116, 449];

⁸режим с уплотненным введением химиопрепаратов целесообразно рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ[429];

¹⁰рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами ± #карбоплатин** и трастузумабом** (± пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ≥1b или урN+ или RCB II–III [112, 429, 519].

3.2.4.4. Адъювантная гормонотерапия

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 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 таблицах 6, 7 [107, 125, 126].

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

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

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы ²	Летрозол 2,5 мг/сутки внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сутки внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней #Трипторелин** 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней [125] Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней #Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [126]

Примечания:

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

²показано использовать только у пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия;

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

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии рака молочной железы

Режимы гормонотерапии	Примечания
-----------------------	------------

Пременопауза	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [66, 450, 451]	Только при раке <i>in situ</i>
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 5 лет [127]	В том числе и при раке <i>in situ</i>
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 10 лет [128]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [129]	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 [129]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1,2,3,4}
Постменопауза	
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 5 лет [130]	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [66, 451]	Только при раке <i>in situ</i>
Ароматазы ингибиторы 5 лет [131]	
Ароматазы ингибиторы 2–3 года, далее – тамоксифен** 2–3 года [132]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно 5 лет) [132]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [133, 134]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 10 лет [130]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь, ежедневно, 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [135]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

Примечания:

¹к факторам неблагоприятного прогноза относятся стадии T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, лимфоваскулярная инвазия;

²рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет;

³овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ароматазы ингибиторов;

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

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

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

Пациентам в пременопаузе с ГР+HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2-3) или урN2-3 после неоадъювантной ХТ и локального лечения к адъювантной ГТ ароматазы ингибитором рассмотреть возможность добавления абемациклиба** по 300 мг/сутки ежедневно в течение 2 лет либо рибоциклиба** по 400 мг/сутки в дни 1-21, каждого 28-дневного цикла в течение 3 лет; применение абемациклиба** или рибоциклиба** следует начинать после завершения лучевой терапии [347, 501, 531, 532].

Критерии менопаузы [53]:

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

При сохранной функции яичников на момент начала ХТ (нео-/адъювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у пациентов в менопаузе, необходима овариальная супрессия с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

– лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 6):

- вызывает обратимое подавление функции яичников;

- не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови, особенно у женщин, получающих ароматазы ингибиторы; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; прием ароматазы ингибиторов следует начинать через 6–8 недель после первого введения аналогов ГРГ;
- аналоги ГРГ рекомендуется вводить ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников (наименее предпочтительный вариант).

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен.

- **Рекомендуется** для сохранения функции яичников и фертильности у молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, с целью овариальной супрессии использовать аналоги ГРГ, подавляющие функцию яичников обратимо [17, 486].

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

3.2.4.5. Неoadъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

- **Рекомендуется** для оптимального локального и системного контроля заболевания проведение неoadъювантной лекарственной терапии [137–139].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 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 постнеoadъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
 - может быть рассмотрена у пациентов с люминальным В подтипом РМЖ высокого риска прогрессирования (G3, высокий Ki67) 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 ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;*
- абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования;*
- при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных ЛУ, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.*

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

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

Комментарий: *Неоадъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:*

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;*
- 2) выявить пациентов с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа) и индивидуализировать адъювантную терапию;*
- 3) 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].

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

Комментарий: *в качестве разметки возможно использование рентгеноконтрастных и/или радиоактивных меток или татуажа.*

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии использовать стандартные режимы ХТ и анти-HER2-терапии (см. табл. 8) [35, 53, 54].

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

- **Не рекомендуется** неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ [35, 37, 149, 452].

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

- **Рекомендуется** пациентам в менопаузе ГР+HER2- РМЖ, стадий cT1-3N0-1M0 проведение «тестового» режима предоперационной гормонотерапии: ароматазы ингибиторами в течение 2–4 нед на срок предоперационной подготовки с целью оптимизации варианта адъювантной терапии. Определение Ki-67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и фактором, предсказывающим чувствительность к ГТ. Снижение Ki67 в послеоперационном материале до уровня <10 % позволяет отнести данный клинический случай к прогностически благоприятному и при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (наличие G3, pN2) отказаться от адъювантной ХТ в пользу адъювантной ГТ. Уровень Ki67 в послеоперационном материале >30 % свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к ГТ и является аргументом в пользу назначения адъювантной ХТ в рамках показаний, изложенных в табл. 3, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, pN+) [429, 453]. Уровень Ki67 в послеоперационном материале от 10 до 30 % имеет неопределенное прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной ХТ должно приниматься на основании стандартных клинико-морфологических признаков (табл. 3).

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

Комментарий: для пациентов в пременопаузе ГР+HER2- РМЖ, стадий cT1-3N0-1M0 может быть назначен тестовый режим предоперационной ГТ тамоксифеном** в течение 2–4 нед на срок предоперационной подготовки, однако влияние изменения уровня Ki67 на выбор адъювантной терапии на сегодняшний день до конца не определено.

- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок от 4 до 8 нед после окончания неоадьювантной ХТ [150, 151, 349, 350, 454].

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

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
$AC \times 4 \rightarrow D \times 4^I$	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 [111, 455, 456]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 12^{1,5}$	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 → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [91, 457]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 4^{1,7,8}$	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 с первичной Г-КСФ профилактикой → #наклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла с первичной профилактикой Г-КСФ [94, 458]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 12^{1,5,7,8}$	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 с первичной Г-КСФ профилактикой → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений [53, 94, 108, 458]
$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{карбо}) \times 12^{1,5,7,8}$	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 (с первичной Г-КСФ профилактикой) или 3 нед, 4 цикла → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в + #карбоплатин** АUC-2 в/в еженедельно, 12 введений [108, 154, 459]
$AC \times 4 \rightarrow P \times 12 + \text{карбо} \times 4^{1,5,7,8}$	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 (с первичной Г-КСФ профилактикой) или 3 нед, 4 цикла → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений + #карбоплатин** АUC-6 в/в 1 раз в 3 нед, 4 цикла [107] либо АUC-5 в/в 1 раз в 3 нед, 4 цикла [445]
HER2-положительный	
$AC \times 4 \rightarrow (D + \text{\#трасстузумаб**}) \times 4^{1,2,3,4}$	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 курса → #доцетаксел** 75-100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трасстузумаб** 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 курса [107]

$AC \times 4 \rightarrow (P + \# \text{трастузумаб}^{**}) \times 12^{1,2,3,4,5}$	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 курса → #наклитаксел** 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений [107, 460]
$DCH \times 6^{4,7,8}$	#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 с первичной профилактикой Г-КСФ [156, 461]
$AC \times 4 \rightarrow (P + \# \text{трастузумаб}^{**}) \times 12^{1-5,7,8}$	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 курса с первичной Г-КСФ профилактикой → #наклитаксел** 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, 460]
$AC \times 4 \rightarrow (P + \# \text{трастузумаб}^{**}) \times 4^{1,2,3,4,7,8}$	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 курса с первичной Г-КСФ профилактикой → #наклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 курса с первичной профилактикой Г-КСФ + трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 8 введений [53, 108, 118]
$AC \times 4 \rightarrow (D + \# \text{трастузумаб}^{**} + \# \text{пертузумаб}^{**}) \times 4^{1,2,3,4,6,7,8}$	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 (с первичной профилактикой Г-КСФ) или 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]
$(DCH^5 + \# \text{пертузумаб}^{**}) \times 6^{4,6,7,8,9}$	#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 с первичной профилактикой Г-КСФ [157, 158]

Примечания:

¹ доксорубицин** может быть заменен на эпирубицин** в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС) [113];

² не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и родственных соединений (доксорубицина** и эпирубицина**) и анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и родственными соединениями и/или трастузумабом** необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);

³ введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба**, пертузумаба**) целесообразно начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом;

⁴ возможно использование лекарственной формы трастузумаба** для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [123, 124];

⁵ при использовании еженедельных введений паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон** 8–10 мг в/в струйно, в/м или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**, антигистаминные средства системного действия – эфиры алкиламинов (#дифенгидрамин 10 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела**, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (#фамотидин** 20–50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение #дексаметазона** 8–10 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела**, а введение блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства системного действия) и H₂-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Начиная со 2-й недели введение паклитаксела** может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ [53, 117, 447];

⁶ возможно использование лекарственной формы «пертузумаб + трастузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее – 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед;

⁷ с целью профилактики фебрильной нейтропении и соблюдения дозоинтенсивности режима требуется профилактическое назначение колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим** 5 мкг/кг подкожно (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 подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов [93, 114–116, 449];

⁸ режим с уплотненным введением химиопрепаратов целесообразно рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ;

⁹ режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях $\geq \text{T2}$ или N+.

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 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** [439] (2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [106] или в дозе 1300 мг/м² внутрь ежедневно в течение 12 мес [344]); при BRCA-ассоциированном тройном негативном подтипе РМЖ после стандартной неоадъювантной ХТ при инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урT≥1b или урN+ или RCB II–III – рассмотреть назначение в адъювантном режиме олапариба** (в таблетках) по 600 мг/сутки внутрь (в 2 приема) ежедневно в течение 12 мес [346]; 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) [112, 519]; пациентам в пременопаузе с ГР+HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2-3) или урN2-3 после неоадъювантной ХТ и локального лечения к адъювантной ГТ ароматазы ингибитором рассмотреть возможность добавления абемациклиба** по 300 мг/сутки ежедневно в течение 2 лет либо рибоциклиба** по 400 мг/сутки в дни 1-21, каждого 28-дневного цикла в течение 3 лет [347, 501, 531, 532].

– 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.

3.2.4.6. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей в адъювантной терапии

- **Рекомендуется** с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни назначить препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей, #Кальция карбонат+Колекальциферол**, пациентам гормонозависимым РМЖ, получающим длительно ароматазы ингибиторами, а также пациентам, которым

проводится овариальная супрессия или у которых в результате противоопухолевого лечения наступила ранняя менопауза [160, 161]:

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

– #Кальция карбонат+Колекальциферол**, в таблетке 500 мг+400 МЕ, 1-2 таблетки в сутки внутрь ежедневно длительно [160].

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

Комментарии: оптимальным является начало терапии остеомодифицирующими агентами не позднее 6 мес после начала адъювантной ГТ; необходим контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год.

3.3. Местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный рак молочной железы

- **Рекомендуется** при РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечной форме с целью уменьшения размеров опухоли и достижения операбельного состояния на первом этапе проводить лекарственную терапию [162].

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

- **Рекомендуется** при местнораспространенном первично не операбельном РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечной форме соблюдать принципы лечения, представленные на **рис. 5, 6** [36].

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

3.3.1. Лекарственная терапия

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии при первично не операбельном РМЖ руководствоваться теми же правилами, что и при первично операбельном (см. разд. 3.2.4.5; **рис. 5, 6; табл. 8**) [53].

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной неоадьювантной лекарственной терапии пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ проводить неоадьювантную терапию ароматазы ингибиторами [163].

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

Комментарий: *терапию ароматазы ингибиторами целесообразно проводить в течение 4–8 мес или до достижения максимального эффекта.*

- **Не рекомендуется** адьювантная ХТ, если все запланированные курсы проведены до операции [53, 95, 164].

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

- **Рекомендуется** у пациентов РМЖ с тройным негативным фенотипом, получивших неоадьювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами ± #карбоплатин** в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли рассмотреть назначение адьювантной ХТ #капецитабином** [439] (в дозе 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес [106] или в дозе 1300 мг/м² внутрь ежедневно в течение 12 мес [344].

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

- **Рекомендуется** для проведения оптимальной адьювантной лекарственной терапии пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2) и герминальными мутациями в генах *BRCA1*, -2, получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами ± #карбоплатин** в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей ypT≥1b или ypN+ или RCB II-III, использовать олапариб** в дозе 600 мг внутрь ежедневно в течение 12 мес [345, 346], см. табл. 4.

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

Комментарий: *в исследовании OlupriA (посвящено оценке эффективности олапариба** в адьювантной терапии BRCA-ассоциированного РМЖ) пациенты тройным негативным РМЖ не получали капецитабин** с постнеоадьювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина**, и*

олапариба**, а также преимущества того или иного препарата у больных тройным негативным BRCA-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет [239, 346]. Применение олапариба** следует начинать после завершения лучевой терапии, если таковая показана.

- **Рекомендуется** адъювантная ГТ всем пациентам с гормонозависимыми опухолями (см. табл. 6, 7) [128-135, 230].

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

Комментарий: Пациентам в пременопаузе с ГР+HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2-3) или ypN2-3 после неоадъювантной ХТ и локального лечения к адъювантной ГТ ароматазы ингибитором рассмотреть возможность добавления абемациклиба** по 300 мг/сутки ежедневно в течение 2 лет либо рибоциклиба** по 400 мг/сутки в дни 1-21, каждого 28-дневного цикла в течение 3 лет; применение абемациклиба** или рибоциклиба** следует начинать после завершения лучевой терапии [347, 501, 531, 532].

- **Рекомендуется** адъювантная анти-HER2 терапия всем пациентам при HER2-положительных опухолях [36, 164].

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

- **Рекомендуется** пациентам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом** (\pm пертузумаб**) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли (вне зависимости от ее HER2-статуса), соответствующей ypT \geq 1b или ypN+ или RCB II–III, назначать трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов [112, 429, 519], см. табл. 5.

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

Комментарий: в исследовании KATHERINE адъювантная ГТ и адъювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаб эмтанзина. 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 [112, 519].

3.3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение хирургического лечения в срок от 4 до 8 нед после окончания неoadьювантной ХТ [150, 151, 349, 350, 454].

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

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля заболевания и сохранения органа выполнить органосохраняющую операцию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией при стадиях IIIA и IIIC при получении хорошего эффекта после неoadьювантной лекарственной терапии [166–168].

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

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

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

Комментарий: объем оперативного вмешательства определяет врач-онколог в зависимости от расположения опухоли, соотношения объема опухоли и объема молочной железы. Желательно рассмотреть возможность выполнения подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При 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, которую выполняет врач-онколог или врач-пластический хирург. 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** пациентам местно-распространенными формами РМЖ после РМЭ или органосохраняющих операций с целью оптимального локального контроля заболевания проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки/молочную железу и все зоны лимфооттока вне зависимости от степени достигнутого лечебного патоморфоза в опухоли и ЛУ после неоадьювантной лекарственной терапии [48, 169, 351, 355, 356, 361].

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

- **Рекомендуется** проводить лучевую терапию 5 раз в неделю в суммарной дозе 40,05Гр за 15 фракций или 42,56Гр за 16 фракций. Режим умеренного гипофракционирования дозы при местно-распространённом раке молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его целесообразно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций и после мастэктомий [308, 309, 467, 530].

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

- **Рекомендуется** подводить «буст» на ложе удаленной опухоли пациентам моложе 50 лет, при «положительном» или «близком» крае резекции, рассмотреть целесообразность «буста» больным старше 50 лет при отсутствии полного лечебного патоморфоза в опухоли (особенно при урN+), при исходной сТ3-4 [308,310,358–360].

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

- **Рекомендуется** подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций при ДЛТ, при наличии «положительного» или «близкого» краев резекции – дозой 12,5 Гр за 5 фракций или 16 Гр за 8 фракций [53, 57, 307, 309, 310, 311, 462].

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

- **Рекомендуется** в случае врастания опухоли в кожу молочной железы клинически или по данным морфологического исследования, при выраженной лимфоваскулярной инвазии, при Т4 послеоперационную ЛТ проводить с использованием тканеэквивалентных болусов для создания адекватного дозового распределения в коже [308, 463, 464].

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

- **Рекомендуется** при наличии остаточных метастазов в над- или подключичных лимфоузлах после запланированной ЛТ на над-подключичную зону провести локальное дополнительное облучение определяемых по данным ультразвукового исследования или КТ/МРТ исследований метастатических ЛУ [463, 464].

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

- **Рекомендуется** курс послеоперационной ДЛТ при отсутствии показаний к адъювантной ХТ начать в срок 4–8 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны, [65, 308, 362–364].

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

Комментарий: наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы)[320].

- **Рекомендуется** при назначении адъювантной/постнеоадъювантной ХТ лучевую терапию начать через 3–4 недели после завершения последнего цикла ХТ (за исключением адъювантной анти-HER2 таргетной терапии, терапии капецитабином**, которые могут проводиться одновременно с ЛТ) [335].

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

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля заболевания при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственного лечения или отказе пациентки от операции провести курс ДЛТ (предоперационный или радикальный) [48, 170, 308, 465, 466, 467].

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

Комментарий: опыт применения предоперационной ЛТ у больных неоперабельным РМЖ для улучшения резектабельности ограничен и недостаточно изучен в рандомизированных исследованиях. Разовые, суммарные дозы, объемы ЛТ варьируют в зависимости от конкретной клинической ситуации – от проведения ЛТ коротким курсом крупными фракциями с обезболивающей и даже гемостатической целью до радикального курса лучевой/химиолучевой терапии с включением в зону облучения молочной железы и зон лимфооттока и последовательным уменьшением объемов ЛТ.

ЛТ следует начать через 2–4 недели после завершения лекарственной терапии (после проведения консилиума в составе врача-радиотерапевта, врача-хирурга и врача-онколога).

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока на стороне поражения дозой 40,05Гр за 15 фракций или СД 42,56 за 16 фракций 5 раз в неделю. Режим умеренного гипофракционирования дозы при местно-распространённом раке молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его можно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций и мастэктомий [308, 309, 467].

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

- **Рекомендуется** после подведения указанных доз ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока провести оценку эффекта лечения и повторное обсуждение тактики ведения пациентки на консилиуме в составе врачей-онкологов, врача-хирурга и радиотерапевта. При возможности выполнения хирургического лечения предпочтительна РМЭ [308].

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

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля заболевания при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее провести дополнительное облучение остаточных проявлений болезни (опухоль, ЛУ) в дозе 10–26 Гр. При выборе локальных полей облучения необходимо проведение ультразвукового исследования лимфатических узлов или компьютерной томографии лимфатических узлов (**Приложение А3. Таблица А3-1**) [48, 308, 364].

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

3.4. Рецидивный и метастатический рак молочной железы

3.4.1. Лечение изолированных местных рецидивов

- С целью уменьшения риска рецидива РМЖ и смерти после удаления изолированного местного рецидива **рекомендуется** проводить лекарственную терапию в соответствии со следующими принципами [36, 429]:

– при тройном негативном фенотипе – адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов и родственных соединений, если они назначались ранее);

– при люминальном HER2-отрицательном фенотипе – только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;

– при HER2-положительном фенотипе – ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП);

– рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.

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

- **Рекомендуется** с целью излечения местных рецидивов проводить лечение аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в т. ч. с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. разд. 3.2.4, см. Приложение А3 Таблица А3-1) [53, 429].

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

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

3.4.1.1. Лучевая терапия у больных с местными рецидивами

Тактика лечения больных определяется на мультидисциплинарном консилиуме с обсуждением всех потенциальных вариантов лечения для достижения оптимальных результатов.

- **Рекомендуется** при проведении ЛТ для лечения локализованного рецидива учитывать любое проведенное ранее облучение области рецидива и риск развития поздних осложнений со стороны нормальных тканей (исходя из общей суммарной дозы проведенной и запланированной ЛТ) [308].

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

Лучевая терапия в лечении локальных рецидивов в молочной железе после проведенной ранее органосберегающей операция без послеоперационной ЛТ:

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнение мастэктомии с последующей послеоперационной ЛТ мягких тканей передней грудной стенки в соответствии с показаниями по лечению больных после мастэктомии [365].

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

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнение резекции рецидивной опухоли и проведение послеоперационной лучевой терапии прооперированной молочной железы согласно рекомендациям по лечению больных РМЖ после органосберегающих операций [366].

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

Лучевая терапия в лечении локальных рецидивов в молочной железе после органосберегающей операции с послеоперационной ЛТ:

- **Рекомендуется** выполнение мастэктомии либо иссечение рецидивной опухоли с последующим облучением ложа удаленной опухоли в молочной железе для снижения риска развития второго локального рецидива с помощью 3D-конформной ЛТ (с отступом от ложа опухоли до CTV 1,5 см, величина CTV-PTV – 1 см), РД 1,5 Гр, СД – 3,0 Гр (интервал между фракциями не менее 6 ч), СД 42-45 Гр, или с помощью послеоперационной интерстициальной брахитерапии с дозами при высокодозной брахитерапии (HDR-BT) 22-36 Гр (в 5-10 фракциях), брахитерапии с импульсным изменением мощности дозы (PDR-BT) – 45-50 Гр [367–370].

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

Комментарий: целесообразность выполнения аксиллярной лимфодиссекции или БСЛУ зависит от объема ранее проведенной лимфодиссекции и от конкретной клинической ситуации.

Лечение пациентов с рецидивами РМЖ в области передней грудной стенки после мастэктомии без послеоперационной ЛТ

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием выполнение резекции рецидивной опухоли с последующим облучением мягких тканей

передней грудной стенки в суммарной дозе 40,05Гр за 15 фракций или 42,56Гр за 16 фракций. Режим умеренного гипофракционирования дозы при лечении локальных рецидивов не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его можно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций и мастэктомий [308]. **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** рассмотреть подведение «буста» на ложе иссеченного рецидива при «положительном» или «близком» крае резекции и невозможности выполнения ре-резекции дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций [53, 308].

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

- **Рекомендуется** определять показания к проведению ЛТ зон лимфооттока в каждой конкретной клинической ситуации (зависит от локализации рецидивной опухоли, ее размеров, наличия факторов неблагоприятного прогноза) [308].

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

Комментарий: целесообразность выполнения аксиллярной лимфаденэктомии или БСЛУ зависит от объема ранее проведенной лимфодиссекции и от конкретной клинической ситуации.

Рекомендуется использовать тканезквивалентный болюс для подведения адекватной кожной дозы.

Лечение пациентов с рецидивами РМЖ в области передней грудной стенки после мастэктомии с послеоперационной ЛТ

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием рассмотреть возможность иссечения рецидивной опухоли, при отсутствии поздних лучевых повреждений мягких тканей передней грудной стенки и наличии факторов неблагоприятного прогноза (врастание в мышцу, «близкий» или «положительный» край резекции, выраженная лимфоваскулярная инвазия и т.д.) следует рассмотреть возможность проведения локальной дистанционной ЛТ с дозой или HDR брахитерапии с максимальной дозой 40 Гр [372].

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

Комментарий: возможность повторного облучения ограничена, так как это может привести к серьезным лучевым повреждениям мягких тканей (лучевая язва, некроз).

Для лечения рецидивов больших размеров рекомендуется проводить паллиативную ЛТ. С паллиативной целью повторная ЛТ может проводиться с индивидуальным подбором дозы в зависимости от дозы проведенной ранее ЛТ (обычно 30–40 Гр стандартным фракционированием) с использованием полей небольших размеров [366]. При наличии в радиотерапевтическом отделении оборудования возможно использование локальной гипертермии в качестве радиомодификатора [372].

Лучевая терапия в лечении регионарных рецидивов у пациентов РМЖ:

Рецидив в подмышечных лимфатических узлах

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием хирургическое удаление пораженного ЛУ с последующей ЛТ аксиллярной зоны в дозе 40,05Гр за 15 фракций или 42,56Гр за 16 фракций, если ЛТ этой зоны ранее не проводилась [308].

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

- **Рекомендуется** при невозможности удаления рецидива и при отсутствии предшествующей ЛТ проведение ЛТ на аксиллярную область дозой 56–66 Гр за 28–33 фракции. Режим умеренного гипофракционирования дозы (РД 2,66–2,67 Гр, 17–19 фракций) при лечении локальных рецидивов не подтверждается доказательствами высокого уровня, но можно рассмотреть его использование, основываясь на положительном опыте проспективных исследований по лучевой терапии зон регионарного лимфооттока у больных РМЖ. При возможности лечение проводить с поэтапным уменьшением размеров поля – от объёма л/узлов всех уровней аксиллярной зоны до локального облучения конгломерата л/узлов [308].

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

- **Рекомендуется** в случае предшествующего облучения рассмотреть возможность паллиативного облучения небольшого объема с индивидуальным подбором дозы в зависимости от дозы ранее проведенной ЛТ (обычно 20–30 Гр в режиме умеренного фракционирования) [308].

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

Лучевая терапия в лечении пациентов РМЖ с рецидивом в надключичных лимфатических узлах

- **Рекомендуется** с целью оптимального локального контроля над заболеванием хирургическое удаление пораженного ЛУ с последующей ЛТ надподключичной области в дозе 50-54 Гр за 25-27 фракций, или 40,05-42,72Гр за 15-16 фракций, или 42,56- 43,52Гр за 16-17 фракций, если ЛТ этой зоны ранее не проводилась.
- При невозможности удаления рецидива и при отсутствии проведенной ранее лучевой терапии рекомендуется проведение ЛТ на всю надподключичную область в дозе 50–54 Гр за 25 -27 фракций , или 40,05-42,72Гр за 15-16 фракций, или 42,56- 43,52Гр за 16-17 фракций с последующим «бустом» на остаточную опухоль СД 10–16 Гр за 4–8 фракций [308, 468].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

– 4).

Комментарий: *в случае предшествующего облучения в паллиативных целях может быть проведена повторная локальная ЛТ с подбором дозы в индивидуальном режиме (дозы 25- 30 Гр в режиме умеренного гипофракционирования)*

3.4.2. Лечение диссеминированного рака молочной железы

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств

– 5).

- **Рекомендуется** с целью оптимального лекарственного лечения диссеминированной болезни осуществлять выбор варианта терапии с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67), экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели PD-L1 (в случае тройного негативного РМЖ), мутаций в гене *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* (в случае гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ), наличия герминальных мутаций в генах *BRCA1*, -2 (в случае HER2-отрицательного РМЖ), клинико-анамнестических особенностей пациента [15, 173, 523, 524].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств

– 5).

Комментарии: *единого стандарта лечения диссеминированного РМЖ не существует. Основным методом лечения является лекарственная терапия, которая*

включает химио- и/или гормонотерапию, которые рекомендуется дополнять таргетной терапией по показаниям.

- **Рекомендуется** для решения вопроса о назначении пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы при прогрессировании на фоне моно- или комбинированной ГТ комбинации апеллисиба** с фулвестрантом** или капивасертиба** с фулвестрантом** (табл. 9) определение мутаций в генах *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага [16, 38, 523, 524].

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

Комментарий: *апеллисиб** в комбинации с фулвестрантом** может назначаться при выявленных мутациях в гене PIK3CA; капивасертиб** в комбинации с фулвестрантом** может назначаться при выявленных мутациях (альтерациях) PIK3CA, AKT1, PTEN.*

- **Рекомендуется** для решения вопроса о возможности назначения #паклитаксела** либо #карбоплатин** + #гемцитабин** в комбинации с пембролизумабом** (режим дозирования представлен в разделе по лечению, табл. 10) у пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, определение экспрессии белка PDL1 иммуногистохимическим методом с помощью теста DACO 22C3 путем подсчета CPS [282].

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

- **Рекомендуется** для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического) [53].

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

- **Рекомендуется** с целью предотвращения осложнений костного метастазирования в дополнение к основной противоопухолевой системной терапии пациентам с диссеминированным РМЖ при наличии не менее 1 метастаза в кости и ожидаемой продолжительностью жизни от 3 мес и более рутинное назначение препаратов, влияющих на минерализацию костей [472]: деносумаб** 120 мг п/к 1 раз в 4 нед [473] или #золедроновую кислоту** 4 мг в/в

1 раз в 4-12 нед [474]. На фоне применения любого остеомодифицирующего агента необходим прием #Кальция карбонат+Колекальциферол**, в таблетке 500 мг+400 МЕ, по 1 таблетке в сутки внутрь ежедневно длительно [469, 470, 471, 472].

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

Комментарии: прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене препаратов, влияющих на минерализацию костей. Смена терапии золедроновой кислотой** на терапию деносумабом** целесообразна в следующих клинических ситуациях: невозможность назначения или продолжения терапии бифосфонатами из-за нарушения функции почек; неэффективность терапии золедроновой кислотой** (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.); невозможность выполнения внутривенных инфузий.

3.4.2.1. Гормонотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии и снижения токсичности лечения проводить ГТ гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов (за исключением висцерального криза) [53, 179, 180, 374].

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

Комментарий: под висцеральным кризом понимается тяжелая функциональная недостаточность органов, оцениваемая по признакам и симптомам, результатам лабораторных исследований и быстрому прогрессированию заболевания [374].

Висцеральный криз – это не просто наличие висцеральных метастазов, но и СЕРЬЕЗНОЕ нарушение функций внутренних органов, которое является основанием для назначения наиболее эффективной и быстро действующей терапии (Пример 1: быстро нарастающий уровень билирубина $>1,5$ верхней границы нормы (ВГН) без синдрома Жильбера или обструкции желчных путей, повышение активности печеночных ферментов 3–4 степени. Пример 2: быстро нарастающая одышка в покое, не разрешающаяся после дренирования плеврального выпота, дыхательная недостаточность 3–4 степени).

У пациенток в пременопаузе с ГР+HER2- мРМЖ с высоким ($\geq 50\%$) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или агрессивном течении заболевания в первой линии терапии следует рассмотреть назначение комбинации рибоциклиба** с ароматазы ингибитором и овариальной супрессией как

альтернативу химиотерапии [375].

- **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 терапией (табл. 11) [53, 374].

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

- **Рекомендуется** ГТ одной линии проводить до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение линий ГТ (рис. 7, 8) [53, 179, 374].

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

- **Рекомендуется** во время проведения гормонотерапии каждые 1–3 мес оценивать симптомы болезни и общее состояния пациента, каждые 2–6 мес проводить объективную оценку эффективности проводимой гормонотерапии при помощи компьютерной томографии органов грудной полости, брюшной полости, органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием (Приложение А3 Таблица А3-1) [53, 429].

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

Комментарий: сцинтиграфию костей всего тела следует выполнять не чаще 1 раза в 12 месяцев, выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53, 429].

- **Рекомендуется** пациентам с сохранной функцией яичников выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. разд. 3.2.1.3) и назначить ГТ, рекомендованную пациентам в менопаузе (см. табл. 9, рис. 7) [181].

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

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

- **Не рекомендуется** использовать одновременно ХТ и ГТ [179].

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с метастатическим ГР+HER2-негативным РМЖ комбинацию ингибитора протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибитором назначать в первой линии лечения при *de novo* метастатическом раке с висцеральными метастазами или при прогрессировании болезни в виде висцеральных метастазов по истечении 1 года после окончания адъювантной эндокринотерапии или при прогрессировании в процессе адъювантной гормонотерапии тамоксифеном или в течение первого года после ее окончания [502-508].

Пациентам без висцерального поражения (при *de novo* метастатическом раке или при прогрессировании более чем через 1 год после окончания адъювантной эндокринотерапии) в качестве первой линии гормонотерапии может быть назначена монотерапия ароматазы ингибитором.

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам с метастатическим ГР+HER2-негативным РМЖ комбинацию ингибитора протеинкиназы 4/6 с фулвестрантом назначать в первой линии лечения при прогрессировании в процессе адъювантной гормонотерапии ароматазы ингибитором или в течение первого года после ее окончания; во второй линии комбинация ингибитора протеинкиназы 4/6 с фулвестрантом может быть назначена при прогрессировании на ароматазы ингибиторе, назначенном по поводу метастатического заболевания [509-512].

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

- **Рекомендуется** при неэффективности 3 последовательных линий ГТ (что свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения) назначать ХТ [53, 179].

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

Комментарии: при выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников, предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм гормонотерапии пациентов в менопаузе представлен на **рис. 7**. Сроки назначения химиотерапии определяются индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

Таблица 9. Рекомендуемые эндокринные препараты и режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней #Трипторелин** 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней [125] #Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в месяц [126] любой из препаратов назначается на весь период ГТ
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ²	Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности Торемифен 60 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов ³	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол** 1 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Летрозол 2,5 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ароматазы ингибиторы третьего поколения + ингибиторы протеинкиназы (CDK) 4/6 ^{3, 4, 5}	Анастрозол** 1 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сутки или эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + рибоциклиб** 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или палбоциклиб** 125 мг/сутки внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб** по 300 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁷
Фулвестрант** + ингибиторы протеинкиназы (CDK) 4/6 ^{3, 4, 5}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + рибоциклиб** 600 мг/сутки внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или палбоциклиб** 125 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб** по 300 мг/сутки внутрь (в 2 приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эксеместан + эверолимус** ^{3,6}	Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус** 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант** + алпелисиб** ^{3,7,8}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб** 300 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Фулвестрант** + капивасертиб** ^{3,9,10}	Фулвестрант** 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + капивасертиб 800 мг/сутки внутрь (в 2 приема) ежедневно в течение 4 дней с последующими 3 днями перерыва, до прогрессирования или неприемлемой токсичности ¹⁰
Прогестагены ³	Медроксипрогестерон** 500–1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб** ^{11,12}	Абемациклиб** 400 мг/сутки внутрь (в 2 приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Примечания:

¹только для пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами рецепторов эстрогенов, ароматазы ингибиторами, прогестагенами); аналоги гонадотропин-рилизинг гормона рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней;

²для пациентов в пременопаузе 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 ГРГ или овариэктомия);

⁴при развитии токсичности рекомендуется редукция доз рибоциклиба** – до 400 мг/сут и 200 мг/сут, палбоциклиба** до 100 мг/сут и 75 мг/сут, абемациклиба** – до 200 мг/сут и 100 мг/сут внутрь (в 2 приема) (см. инструкции по применению препаратов. Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением ингибиторов протеинкиназы 4/6.

⁵комбинации ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом** рекомендуются только при HER2-негативных опухолях и являются предпочтительными опциями первой и второй линий лечения, поскольку обеспечивают значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и обладают приемлемым профилем токсичности;

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

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

⁸при развитии токсичности возможна редукция дозы алпелисиба до 250 мг/сут или 200 мг/сут (см. инструкцию по медицинскому применению препарата);

⁹комбинация ингибитора серин/треонин-протеинкиназы АКТ (протеинкиназы В) капивасертиба** с фулвестрантом** рекомендуется при наличии мутаций (альтераций) в генах PIK3CA, AKT1, PTEN пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на моно- или комбинированной ГТ;

¹⁰при развитии токсичности возможна редукция дозы капивасертиба** до 640 мг/сут или 400 мг/сут (см. инструкцию по медицинскому применению препарата);

¹¹при прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ у пациентов, ранее не получавших ингибиторы протеинкиназы 4/6;

¹²при развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба** до 300 мг/сут, 200 мг/сут и 100 мг/сут внутрь (в 2 приема). Не рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для профилактики нейтропении, связанной с применением абемациклиба; (см. инструкцию по применению препарата).

3.4.2.2. Химиотерапия HER2-отрицательного рецидивного и метастатического рака молочной железы

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

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза [33, 34, 53].

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

Комментарии: стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и клиничко-анамнестические особенности пациента, а также состав и

эффективность предшествующей, в т. ч. нео-/адъювантной, ХТ, если таковая проводилась.

- **Рекомендуется** пациентам с целью проведения оптимальной лекарственной терапии последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии [35, 53].

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии в качестве комбинированной терапии использовать антрациклин-содержащие режимы (АС/ЕС), режим CMF/метрономный режим (циклофосфамид**/метотрексат**), а также режимы, включающие соединения платины (в комбинации с таксанами, #гемцитабином**) (см. табл. 10) [35, 53].

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

- **Не рекомендуется** комбинировать между собой антрациклины и родственные соединения, таксаны, винорелбин**, капецитабин** [35, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 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, 53, 374].

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

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при рецидивном и метастатическом РМЖ использовать режимы, приведенные в табл. 10 [35, 36, 189–219, 429].

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

Таблица 10. Режимы лекарственной терапии, рекомендуемые при HER2-негативном рецидивном и метастатическом раке молочной железы

Антрациклиновые^{1, 2}
<p>– АС: доксорубицин** 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 неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубицина** 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)¹;</p> <p>– 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 неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубицина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)¹ [107, 219];</p> <p>– #доксорубицин** 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубицина** 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)¹ [107];</p> <p>– эпирубицин** 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубицина** 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)¹;</p> <p>– доксорубицин** 20 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности, либо достижения суммарной дозы доксорубицина** 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)^{1, 2} [376, 381];</p>
Таксановые
<p>– #наклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4, 5} [475];</p> <p>– #наклитаксел** 90 мг/м² в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4, 5} [476];</p> <p>– наклитаксел** 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴ [477, 478];</p> <p>– #доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [222];</p> <p>– #наклитаксел** 80 мг/м² в/в + #карбоплатин** AUC2 в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4, 5} [479];</p> <p>– #наклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб** 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или #бевацизумаб** 15 мг/кг каждые 21 день; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4, 5} [107, 224];</p> <p>– #доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед + #бевацизумаб** 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴ [226];</p> <p>– #наклитаксел** 80 мг/м² в/в + #карбоплатин** AUC2 в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели + #бевацизумаб** 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней^{4, 5} до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [480]</p>
Другие

<p>– СМФ: #циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь¹⁰ в 1–14-й дни + метотрексат** 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил** 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [227];</p> <p>– #капецитабин** 2000–2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [492];</p> <p>– #винорелбин** 25–30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [493];</p> <p>– винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [229];</p> <p>– #гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [107];</p> <p>– #гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + #цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день [231] (или #карбоплатин** AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни [494]) каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</p> <p>– #цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день [495] или #карбоплатин** AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [496, 497];</p> <p>– #циклофосфамид** 50 мг/сутки внутрь ежедневно¹⁰ + метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [234];</p> <p>– иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, капецитабину**); до прогрессирования или неприемлемой токсичности [235];</p> <p>– иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед + #капецитабин** 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶ [236];</p> <p>– эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели¹¹; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [237];</p> <p>– эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели + #бевацизумаб** 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели¹¹; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [380];</p>
Химиоиммунотерапия
<p>- паклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + пембролизумаб** 200 мг в/в каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель^{5,8}; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [282, 373];</p> <p>- #гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + #карбоплатин** AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели + пембролизумаб** 200 мг в/в каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель⁸; до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [282, 373]</p>
Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимераз (PARP)
<p>– олапариб** 600 мг/сутки (в таблетках) внутрь (в 2 приема) ежедневно⁹; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [238, 513];</p> <p>– талазопариб 1 мг/сутки внутрь ежедневно⁹; до прогрессирования или неприемлемой токсичности [239, 514]</p>

Примечания:

¹до и в процессе терапии антрациклинами необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний),

²режим применим в том числе и при метастатическом поражении костного мозга [381],

³при противопоказаниях к назначению доксорубицина** и эпирубицина**,

⁴предпочтительно еженедельное введение паклитаксела**,

⁵при использовании еженедельных введений паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон** 8-10 мг в/в струйно, в/м или внутрь за 30-60 мин до введения паклитаксела**, антигистаминные средства системного действия – эфирь алкиламинов (#дифенгидрамин 10 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела**, блокаторь Н2-гистаминовых рецепторов (#фамотидин** 20-50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение #дексаметазона** 8–10 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела**, а введение блокаторь Н1-гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства системного действия) и Н2-гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Начиная со 2-й недели введение паклитаксела** может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ [53, 117, 447];

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

⁸для пациентов с распространенным тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни либо при прогрессировании по прошествии 6 мес. и более после завершения нео-/адъювантной ХТ, при CPS ≥ 10 (определение экспрессии PD-L1 рекомендуется проводить с помощью клонa 22C3 на платформе DACO),

⁹для пациентов с тройным негативным РМЖ с герминальными мутациями в генах BRCA1,2 в первой линии лечения метастатической болезни [513, 514].

¹⁰препарат отсутствует в настоящее время на территории РФ,

¹¹для применения во второй и последующих линиях лечения

- **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 химиотерапии при помощи компьютерной томографии органов грудной полости, брюшной полости, органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием (**Приложение А3 Таблица А3-1**) [53].

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

Комментарий: *сцинтиграфию костей всего тела следует выполнять не чаще 1 раза в 12 месяцев, выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолотропными РФП с контрастированием и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53, 429].*

3.4.2.3. Лекарственная терапия HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам HER2-положительным РМЖ назначать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях) [383, 384] и использовать режимы, представленные в **табл. 11**.

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

Комментарий: *анти-HER2 терапия должна начинаться как можно раньше (с первой линии терапии) и продолжаться как можно дольше.*

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии пациентам HER2-положительным РМЖ в качестве первой линии терапии предпочтительней использовать комбинацию пертузумаб** + трастузумаб** + таксаны [384] (см. **табл. 11**).

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

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

- **Рекомендуется** с целью проведения оптимальной лекарственной терапии при первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом** ± пертузумаб** рассмотреть возможность продолжения анти-HER2-терапии в прежнем режиме со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента [35].

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

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

Трастузумаб** 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед в сочетании с одним из следующих режимов^{1,2}:

- #наклитаксел** 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед + #карбоплатин** AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности³ [223];
- #наклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности³ [220];
- #наклитаксел** 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности³ [107];
- #доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности⁴ [107];
- винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [240];
- винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [241];
- #капецитабин** 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [107];
- #гемцитабин** 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [107, 230];
- #гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + #цисплатин** 75 мг/м² в/в в 1-й день (или #карбоплатин** AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [107, 243];
- #циклофосфамид** 50 мг 1 раз в день внутрь ежедневно¹² + метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [244];
- #иксабепилон** 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед⁸ (при резистентности к антрациклинам и родственным соединениям, таксанам, #капецитабину**) до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [245];
- эрибулин** 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед⁸ до прогрессирования или неприемлемой токсичности [246];

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

– 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 #наклитаксел** 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^{4,5,6} [248]; при гормонопозитивном РМЖ по окончании 6 курсов химиотерапии к таргетной терапии может быть добавлена гормонотерапия [499]

– Трастузумаб эмтанзин** 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности⁷ [249]

– Лапатиниб** 1250 мг/сутки внутрь ежедневно + #капецитабин** 2000 мг/м²/сутки внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷ [487]

– лапатиниб** 1000 мг/сутки внутрь ежедневно + трастузумаб** 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности⁷ [53, 250]

Для HER2-положительного люминального РМЖ (РЭ+ и/или РП+/HER2+)^{10,11}
<ul style="list-style-type: none"> – ароматазы ингибиторы + трастузумаб** до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [251]; – ароматазы ингибиторы + лапатиниб** 1500 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [252]; – ароматазы ингибиторы + трастузумаб** + #лапатиниб** 1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [253, 254]; – фулвестрант** + трастузумаб** до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности; – тамоксифен** + трастузумаб** до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

Примечания:

¹ возможно использование лекарственной формы #трастузумаба для п/к введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед; нагрузочная доза не требуется [124, 125, 429];

² до и в процессе терапии трастузумабом** необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);

³ При использовании еженедельных введений паклитаксела** объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы – дексаметазон** 8–10 мг в/в струйно, в/м или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**, антигистаминные средства системного действия – эфиры алкиламинов (#дифенгидрамин 10 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела**, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов (#фамотидин** 20–50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно или внутрь за 30–60 мин до введения паклитаксела**. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение #дексаметазона** 8–10 мг в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела**, а введение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства системного действия) и H2 гистаминовых рецепторов – только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Начиная со 2-й недели введение паклитаксела** может проводиться при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ [53, 117, 447];

⁴ возможно использование лекарственной формы пертузумаб + трастузумаб для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее – 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед;

⁵ увеличение количества курсов доцетаксела** свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости [256];

⁶ 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;

⁷ для пациентов, получавших трастузумаб**;

⁸ режим может быть рассмотрен для пациентов с предлеженным неоперабельным или метастатическим HER2+ раком молочной железы, получивших не менее двух режимов лекарственной терапии с включением анти-HER2 блокады по поводу распространенного заболевания;

⁹ в отсутствие признаков висцерального криза;

¹⁰ все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ароматазы ингибиторов и #фулвестранта** возможно женщинам в состоянии менопаузы.

¹¹ препарат отсутствует в настоящее время на территории РФ.

- **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 химиотерапии при помощи компьютерной томографии органов грудной полости, брюшной полости, органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием (Приложение А3 Таблица А3-1) [53].

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

Комментарий: сцинтиграфию костей всего тела следует выполнять не чаще 1 раза в 12 месяцев, выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием и определение уровня опухолевых маркеров является опциональным [53, 429].

3.4.2.4. Хирургическое лечение и лучевая терапия при диссеминированном РМЖ

- **Рекомендуется** с целью оптимального лечения и улучшения качества жизни пациентов диссеминированным РМЖ обсуждать использование лучевого и хирургического методов лечения на консилиуме с участием врачей-онкологов, врача-хирурга и врача-радиотерапевта [481, 482, 483].

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

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

При проведении паллиативной ЛТ объем облучения, дозы и режимы фракционирования выбирать в зависимости от конкретной клинической ситуации и цели проведения

лучевой терапии: учитывать стадию заболевания, состояние первичной опухоли, ожидаемую продолжительность жизни, общее состояние больной и её жалобы.

При ЛТ отдаленных метастазов использовать режимы с меньшей суммарной дозой, более крупными разовыми дозами (режим гипофракционирования) и более простые методы облучения; при использовании крупных фракций рекомендуется проводить объёмное планирование лучевой терапии для защиты здоровых тканей.

При лечении пациентов с метастатическим поражением костей использование бисфосфонатов и/или деносумаба не отменяет потребности в дистанционной ЛТ у пациентов с болевым синдромом. Одновременное использование дистанционной ЛТ и бисфосфонатов/деносумаба улучшает результаты паллиативного лечения.

Применение бисфосфонатов/деносумаба возможно при различном фракционировании дистанционной ЛТ.

Проведение вертебропластики или транспедикулярной фиксации позвонков не является противопоказанием к ЛТ

- **Рекомендуется** с целью снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей при необходимости повторного облучения применение протонной терапии [257, 258].

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

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора анальгетической терапии у пациентов с раком молочной железы с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В. и соавт. «Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных».

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome

3.6. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

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

Для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии целесообразно проводить периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных (прежде всего клинического анализа крови и активности печеночных ферментов) и результатов инструментального обследования с соблюдением следующего регламента: при проведении химиотерапии осмотр, оценка симптомов и анализ лабораторных

данных проводятся перед каждым курсом, а при проведении гормонотерапии – каждые 1–3 мес; инструментальное обследование при химиотерапии проводится каждые 2–4 курса, а при гормонотерапии – каждые 2–3 мес. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации [37, 429]. Выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием и определение уровня опухолевых маркеров не является обязательным.

Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;
- стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;
- прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения.

При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т. ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

Признаками прогрессирования являются:

- появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);
- существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;
- ухудшение общего состояния (необходимо дифференцировать с токсичностью лечения);
- немотивированная потеря веса (необходимо дифференцировать с токсичностью лечения);
- повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, уровня билирубина (необходимо дифференцировать с токсичностью лечения);
- гиперкальциемия.

Появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке данных радиоизотопных методов обследования (сканирование костей, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) следует иметь в виду, что репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с препаратами, влияющими на структуру и

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 раком молочной железы

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам рекомендуется проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

- У пациентов с метастатическим поражением костей рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений.

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической

онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется коррекция гепатотоксичности.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

- При проведении пациентам противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Виценя М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение дерматологических реакций.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

- Для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) рекомендована нутритивная поддержка. Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия.

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

Комментарии. Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение нефротоксичности.

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

- Пациентам рекомендуется профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений.

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов.

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

Комментарии. Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденко Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений.

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Новик А. В. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events

3.8. Диетотерапия

К настоящему моменту не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть раком молочной железы, или на риск рецидива, или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. Имеются сведения о том, что диета, обогащенная фруктами и овощами, минимальное потребление сахара, а также снижение потребления алкоголя, могут быть связаны со снижением риска развития 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 и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1. Предреабилитация

Рекомендована мультидисциплинарная реабилитация, включающая в себя физическую и психологическую предреабилитацию, с целью улучшения функционального и психологического состояния пациенток с РМЖ на предоперационном этапе [388].

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

Рекомендовано проведение физической предреабилитации пациенток РМЖ на предоперационном этапе с целью снижения продолжительности пребывания в стационаре, сокращения частоты развития послеоперационных осложнений, улучшения функции плечевого пояса в послеоперационном периоде [389].

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

Рекомендовано увеличение физической активности на предоперационном этапе у пациенток РМЖ с целью увеличения скорости восстановления функции плечевого пояса в послеоперационном периоде [390].

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

Комментарий: *ЛФК на предоперационном этапе должна быть направлена на укрепление мышц спины, увеличение объема движений в плечевых суставах, увеличение тонуса и силы мышц верхних конечностей [390]. Проведение ЛФК на предоперационном этапе не увеличивает объем серомы и длительность лимфореи в послеоперационном периоде [392].*

4.2. Реабилитация после хирургического лечения

Рекомендовано раннее начало выполнения ЛФК пациентками после хирургического лечения РМЖ значительно с целью улучшения функционального восстановления, увеличения объема движений в плечевом суставе на стороне операции [392, 393].

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

Комментарии: *ЛФК начинается с 1-х сут после операции. Ее объем, особенности ограничений амплитуды движений в плечевом суставе зависят от особенностей реконструктивного этапа операции.*

В случае если операции не сопровождаются реконструктивным этапом, **рекомендуется** начинать упражнения на растяжку на 7-е сут после операции или после удаления дренажа [392, 393].

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

Рекомендовано выполнение индивидуально разработанного комплекса ЛФК в раннем послеоперационном периоде с целью снижения частоты развития вторичной лимфедемы, даже в группах повышенного риска [394].

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

Рекомендован мультидисциплинарный подход к коррекции болевого синдрома у пациенток РМЖ [395].

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

Комментарий: *помимо медикаментозной коррекции мультидисциплинарный подход включает в себя физическую реабилитацию (ЛФК), психологическую реабилитацию [396, 395].*

Рекомендовано назначение иглорефлексотерапии с целью коррекции болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациенток РМЖ [396, 399].

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

Комментарий: *перед выпиской из стационара должны быть даны рекомендации по поддержанию достаточного уровня физической активности, продолжению выполнения комплекса ЛФК, коррекции диеты. Также пациенткам, особенно если они находятся в группе риска развития вторичной лимфедемы, должна быть объяснена необходимость динамического наблюдения для раннего выявления лимфатического отека.*

4.3. Реабилитация при проведении системной терапии

4.3.1. Коррекция патологической утомляемости

Рекомендовано продолжение физической реабилитации на фоне системной терапии РМЖ с целью профилактики слабости и утомляемости: показаны физические упражнения умеренной интенсивности в виде сочетания аэробной нагрузки и упражнений на сопротивление, дозированной ходьбы [397].

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

- **Рекомендована** йога для коррекции патологической усталости и улучшения качества жизни на фоне системной терапии [397].

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

- **Рекомендовано** информирование и психологическое консультирование пациенток и членов их семей для профилактики развития патологической усталости и перехода ее в хроническую фазу [397].

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

- **Рекомендована** когнитивно-поведенческая терапия у пациенток с РМЖ на фоне системной терапии для коррекции патологической усталости [397].

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

Рекомендовано проведение массажа у пациенток с РМЖ с целью уменьшения слабости на фоне комбинированного лечения [398].

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

Рекомендовано применение иглорефлексотерапии у пациенток с РМЖ на фоне системной терапии/ГТ с целью улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, патологической утомляемости, приливов, нарушений сна и беспокойства [399].

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

4.3.2. Коррекция периферической полинейропатии

- **Рекомендована** лечебная физкультура (ЛФК) с включением упражнений на координацию для профилактики токсической периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ [400].

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

- **Рекомендована** ЛФК для профилактики токсической периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ, направленная на улучшение координации и мелкой моторики. Она должна начинаться одновременно с

началом нейротоксичной терапии, по крайней мере одновременно с манифестацией первых проявлений периферической полинейропатии [400].

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

- **Рекомендовано** применение локальной криотерапии для профилактики токсической периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ [400].

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

- **Рекомендовано** применение локальной компрессионной терапии для профилактики симптомов периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ [400].

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

- **Рекомендована** иглорефлексотерапия для коррекции периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ [400].

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

- **Рекомендован** массаж для лечения периферической полинейропатии на фоне системной терапии РМЖ [401].

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

4.3.3. Коррекция тревоги и депрессии

Рекомендованы методики релаксации, включающие в себя диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию с целью уменьшения уровня тревоги и депрессии у пациенток РМЖ на фоне химиотерапии [402].

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

4.3.4. Коррекция мукозита на фоне системной терапии

- **Рекомендован** комбинированный подход к профилактике мукозита на фоне системной терапии РМЖ [403].

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

Комментарии: *несмотря на то что отсутствует достаточное число доказательств эффективности таких мероприятий, как полоскание растворами гидрокарбоната, физиологическим раствором, обучение гигиене полости рта, данные методики могут применяться с учетом их безопасности. Хотя нет достаточных доказательств в поддержку использования профессионального ухода за полостью рта для профилактики орального мукозита, большинство экспертов придерживаются мнения, что стоматологическое обследование и лечение, перед началом терапии системной терапии, желательны для снижения риска местных и системных инфекций из одонтогенных источников.*

Рекомендовано применение низкоинтенсивной лазеротерапии на полость рта для профилактики мукозита полости рта на фоне системной терапии РМЖ [403].

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

4.3.5. Профилактика алопеции

Рекомендована локальная криотерапия с целью снижения интенсивности выпадения волос на фоне химиотерапии РМЖ [405].

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

4.4. Реабилитация на фоне лучевой терапии

Рекомендовано выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии РМЖ с целью улучшения насыщения крови кислородом, профилактики патологической утомляемости и улучшения качества жизни [405].

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

Рекомендована ЛФК на фоне ДЛТ РМЖ с целью контроля основных побочных эффектов облучения, негативно влияющих на физическую форму и психическое благополучие на фоне терапии. Она повышает уровень приверженности, позволяет проводить профилактику саркопении, тем самым улучшая прогноз заболевания [406].

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

Рекомендовано применение низкоинтенсивной лазеротерапии для профилактики лучевого дерматита выше 3 степени [408].

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

4.5. Реабилитация в отдаленный период после операции

Рекомендовано повышение и поддержание высокого уровня физической активности с целью уменьшения хронического болевого синдрома у пациенток с РМЖ [393].

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

Комментарий: в более отдаленный период связан с вторичным поражением плечевого сустава (синдром замещения подмышечной области соединительной тканью, адгезивный капсулит, брахиоплексит). При этом комплекс ЛФК направлен на поддержание объема движений в плечевом суставе на стороне операции (сгибание вперед, отведение, внутреннее вращение и внешнее вращение), укрепление функциональной группы мышц, входящих в состав ротаторной манжеты (надостная, подостная, малая круглая и подлопаточная мышцы) мышц спины, мобилизацию мягких тканей.

- **Рекомендуется** включать упражнения с утяжелением (500–1000 г) в комплекс ЛФК через 4–6 недель после операции [393].

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

- **Рекомендуется** включение занятий йогой в комплекс реабилитации с целью уменьшения тревоги, степени дистресса, улучшения качества жизни пациенток с РМЖ [408].

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

- **Рекомендуется** сочетание ЛФК и полноценного питания для профилактики и коррекции нутритивной недостаточности [410].

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

Рекомендовано ограничение потребления высококалорийных продуктов и напитков, увеличение физической активности с целью коррекции избыточной массой тела у пациентов с превышением ее нормального значения у пациенток РМЖ [410].

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

Рекомендовано плановое наблюдение, оценка объема ипси- и контралатеральной конечностей с целью ранней диагностики вторичной лимфедемы больным РМЖ [411, 412].

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

Рекомендовано выделение групп риска развития вторичной лимфедемы, персонализация профилактических мероприятий является более предпочтительной по сравнению со стандартными рекомендациями [411, 412].

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

Комментарий: к основным факторам риска развития вторичной лимфедемы относятся: лимфодиссекция, ЛТ. При этом объем лимфодиссекции играет ведущую роль. Так, проведение биопсии сигнального лимфоузла уменьшает риск развитие лимфатического отека в 4 раза [414]. Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) по современным данным также является независимым фактором [415]. К дополнительным факторам риска относятся раневые осложнения, длительная лимфоррея, серома [416], химиотерапия таксанами [417], рожистое воспаление [418], наличие сопутствующей патологии (лимфовенозная недостаточность, сахарный диабет) [419] и возраст более 60 лет [420].

Рекомендовано информирование, дача рекомендаций по выполнению самомассажа (простого мануального лимфодренажа), массажа рубца, выполнению комплекса ЛФК, о методах ухода за кожными покровами и профилактики инфекции пациенткам РМЖ, находящимся в группе повышенного риска развития вторичной лимфедемы, с целью ее профилактики [411, 412].

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

Рекомендовано проведение тренировок с отягощением у пациенток, находящихся в группе риска развития вторичной лимфедемы, только под четким руководством специалистов и при наличии технических возможностей регулярно оценивать объем конечности на стороне операции, не ранее чем через 1 мес после хирургического лечения РМЖ [411, 412].

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

Рекомендована аэробная нагрузка пациенткам, находящимся в группе риска развития вторичной лимфедемы с целью ее профилактики [411, 412].

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

Рекомендовано дать рекомендации по выполнению самомассажа (простого мануального лимфодренажа), комплекса ЛФК, информацию о методах ухода за кожными покровами и профилактики инфекции пациенткам РМЖ при выявлении у них вторичной лимфедемы на субклинической стадии [411, 412].

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

Рекомендована аэробная нагрузка при наличии субклинической лимфедемы у пациенток РМЖ [411, 412].

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

Рекомендовано направление пациенток РМЖ, если субклиническая лимфедема сохраняется или прогрессирует несмотря на рекомендации, описанные выше, [411, 412].

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

Комментарий: *КФПТ является основой консервативного лечения вторичной лимфедемы. Это комплексная программа, включающая в себя применение компрессионной терапии (ношение компрессионного трикотажа и/или бинтование), мануальный лимфодренаж, применение комплекса физических упражнений и уход за кожей пораженной конечности. Выделяют 2 основных фазы проведения КФПТ.*

Во время первой фазы проводят интенсивную терапию, включающую в себя мануальный лимфодренаж, компрессионную терапию, ЛФК. Основной целью данного этапа является максимальная редукция и стабилизация объема конечности.

Вторая фаза является поддерживающей, направленной на профилактику рецидива лимфатического отека. В ходе ее продолжается применение компрессионного трикотажа, обучение технике ухода за пораженной конечностью, даются рекомендации по профилактике рецидива лимфатического отека.

Рекомендовано проведение КФПТ у пациенток РМЖ со вторичной лимфедемой 2–3 стадии с целью уменьшения объема конечности [411, 412].

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

Рекомендована компрессионная терапия и ЛФК в качестве ведущих составляющих КФПТ. Они должны быть адаптированы к стадии лимфедемы и имеющимся сопутствующим функциональным нарушениям, выявленным в ходе клинического обследования [411, 412].

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

Комментарии: *компрессионная терапия позволяет улучшить венозный и лимфатический отток, корректирует изменение формы конечности, улучшает питание тканей, позволяет проводить профилактику тромбоза. Компрессионная терапия включает в себя эластическое бинтование и ношение компрессионного трикотажа.*

Рекомендовано применение мануального лимфодренажа в сочетании с другими элементами КФПТ на ранних стадиях отека у пациенток РМЖ [411, 412].

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

Комментарии: Модификация КФПТ, в частности сокращение количества сеансов мануального лимфодренажа или исключение его из состава КФПТ, дает аналогичные результаты при оценке сохранения динамики объема конечности [411, 412].

Не рекомендуется применение мануального лимфодренажа для профилактики вторичной лимфедемы у пациенток РМЖ [411, 412].

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

Рекомендовано продолжение простого мануального лимфодренажа, применение индивидуально подобранного компрессионного трикотажа и выполнение комплекса ЛФК в домашних условиях в случае уменьшения объема конечности после проведения первой фазы лечения вторичной лимфедемы у пациенток РМЖ [411, 412].

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

Дополнительные методы лечения вторичной лимфедемы

Не рекомендуется кинезиологическое тейпирование в качестве полноценной замены бинтования/ношения компрессионного трикотажа у пациенток РМЖ со вторичной лимфедемой, при этом оно может быть эффективно в уменьшении объема конечности [411, 412].

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

Рекомендована перемежающаяся (интермиттирующая) пневматическая компрессия верхней конечности **только в сочетании с КФПТ** в лечении вторичной лимфедемы у пациенток РМЖ [411, 412].

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

Комментарий: в исследовании Boris M. и соавт. [421] отмечено, что проведение только прессотерапии может приводить к прогрессированию лимфатического отека за счет того, что при проведении процедур из пораженной конечности удаляется лишь жидкая фракция, а крупнодисперсный белок, который является осмотически

активным, остается, что приводит к повторному накоплению жидкости и рецидиву отека. Таким образом, проведение прессотерапии изолированно не показано.

Рекомендована низкоинтенсивная лазеротерапия только **в сочетании с КФПТ** в лечении вторичной лимфедемы пациенток РМЖ [411, 412, 421].

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

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

- **Рекомендуется** у пациентов РМЖ с целью снижения риска развития рака контрлатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью ПЦР и/или NGS клинически значимых патогенных мутаций BRCA1 и -2 обсуждение рисков развития вторых опухолей и проведение таким пациенткам тщательного динамического контроля [520, 521].

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

- **Рекомендуется** предложить выполнение риск редуцирующих контрлатеральной мастэктомии с/без одномоментной реконструкцией и/или тубовариэктомии пациенткам с диагнозом рак молочной железы, у которых методом ПЦР и/или NGS были выявлены клинически значимые патогенные мутации BRCA1 и -2 [422, 423, 523].

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

Комментарий: *решение вопроса о выполнении риск-редуцирующей (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, имеющего опыт проведения подобных вмешательств. При отказе пациентки от реконструкции после консультации медицинского психолога возможно выполнение простой мастэктомии.*

- **Рекомендуется** с целью максимально раннего выявления местных рецидивов и рака контрлатеральной 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, 275, 276];
- ежегодное выполнение двусторонней (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральной МГ (врачами-рентгенологами) в сочетании с УЗИ лимфатических узлов и мягкой тканей области послеоперационного рубца (врачами ультразвуковой диагностики) [37, 275, 276].

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

- **Не рекомендуется** при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (рентгенологическое, УЗИ, радиоизотопное, в т. ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, а также определение опухолевых маркеров СА 15.3, СА 125, РЭА) [37, 275, 276].

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

- **Рекомендуется** ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**, с целью выявления рака эндометрия [37, 275, 276].

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

Комментарий: *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 #Кальция карбонат+Колекальциферол**, в таблетке 500 мг+400 МЕ, по 1-2 таблетки в сутки внутрь ежедневно длительно, а также препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (бифосфонаты, деносумаб**), по показаниям [37, 275, 276].

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

- **Рекомендуется** информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни [35–37, 277].

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

5.1. Профилактика

В рамках профилактического медицинского осмотра или первого этапа диспансеризации проводится скрининг на выявление ЗНО молочных желез (у женщин).

- **Рекомендуется** в возрасте от 40 до 75 лет включительно – маммография обеих молочных желез в 2 проекциях с двойным прочтением рентгенограмм 1 раз в 2 года (за исключением случаев невозможности проведения исследования по медицинским показаниям в связи с мастэктомией. МГ не проводится, если в течение предшествующих 12 мес проводилась МГ или КТ молочных желез) [488].

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

Комментарии: приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 N 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» утвержден перечень мероприятий скрининга и методов исследований, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний.

Интерпретация проводится с использованием технологий искусственного интеллекта для анализа изображений с целью выявления признаков злокачественных новообразований.

5.2. Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** осуществлять диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00–D09 МКБ-10.

Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями [489].

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

Комментарий: в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. N 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с РМЖ устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО. Рекомендуемая периодичность диспансерных приемов пациента врачом (в течение первого года – 1 раз в 3 месяца, в течение второго года – 1 раз в 6 мес, в дальнейшем – 1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного)).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ «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 порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

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

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, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) 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, биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований) пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания),

определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патологоанатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в том числе с

применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии порядком

организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

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.

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

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.

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, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации,

оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

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

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

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

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

Факторами прогноза при РМЖ являются: гистологический тип опухоли, локализация, мутационный статус, степень злокачественности, стадия, радикальность операции.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена билатеральная маммография и/или магнитно-резонансная томография молочных желез (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование аксиллярных и надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнена биопсия опухоли и/или измененных регионарных лимфоузлов с последующим морфологическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнено иммуногистохимическое исследование биоптата с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона и HER2neu и Ki-67 (при установлении диагноза)	Да/Нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/Нет
7.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/Нет

8.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
9.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона и HER2neu и Ki-67 (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
10.	Выполнена химиотерапия и/или гормонотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или гормонотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет
11.	Выполнена адъювантная химиотерапия и/или таргетная терапия и/или гормонотерапия не позднее 3 месяцев от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
12.	Выполнена адъювантная лучевая терапия в срок 4–8 нед, но не более 12 нед от даты операции при условии полного заживления операционной раны либо не позднее 40 дней от окончания курса химиотерапии (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
13.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
14.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более, чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
15.	Проведена гормонотерапия (при наличии рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в опухоли и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Высоцкая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: рук-во для врачей. М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК); 2014. 126 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025.
3. Agarwal I., Blanco L. WHO classification. PathologyOutlines.com website. URL: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>.
4. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UIJCC).
5. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L., et al. Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(4):542–90.
6. Hassan L.M., Mahmoud N., Miller A.B., et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast Edinb Scotl 2015;24(4):487–90.
7. Liu X., Meng Q.H., Ye Y. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. Carcinogenesis 2015;36(2):243–8.
8. Elyasinia F., Keramati M.R., Ahmadi F. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. Acta Med Iran 2017;55(4):228–32.
9. Vernieri C., Mennitto A., Prisciandaro M., et al. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. Sci Rep 2018;8(1):8703.
10. Lindkær-Jensen S., Habib-Lindkær-Jensen N., Larsen S., et al. Positive effects on hematological and biochemical imbalances in patients with metastatic breast cancer stage IV, of BP-C1, a new anticancer substance. Drug Des Devel Ther 2015;9:1481–90.
11. Tas F., Kilic L., Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer. Tumour Biol 2014;35(6):5985–92.
12. Pedersen L.M., Sørensen P.G. Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. Acta Oncol Stockh Swed 2000;39(2):145–9.
13. Hammond M.E., Hayes D.F., 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.

14. Wolff A.C., et al. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;14(7):437–441.
15. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
16. Andre F., et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.
17. Regan M.M. Predicting Benefit of Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. *Breast Edinb Scotl* 2015;24(0 2):S129–S131.
18. Tevaarwerk A.J., et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(35):3948–3958.
19. Bernhard J., et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: Adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2014;32: (15_suppl)557–557.
20. Viale G., et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22(10):2201–7.
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 R.E., et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J* 2001;164(10):1439–44.
23. Crump M., Goss P.E., 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):66–69.
24. Rayter Z., 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 P.V., 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., et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast Edinb Scotl* 2017;31:157–66.
27. Petrelli F., et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(3):477–91.
28. Wülfing 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., 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., Chabrera 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., 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., et al. Diagnostic accuracy of ultrasonograph guided fine-needle aspiration cytologic in staging of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2012;13(11):5517–23.
33. Liikanen 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 O.J., Bay B.H., Yip G., et al. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2012;9(5):311–20.
35. Gradishar W.J., et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2016;14(3):324–54.
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачествен. опухоли* 2018;8:113–44.

37. Coates A.S., Winer E.P., 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 P., et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in estrogen-receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175.
39. Fares J., 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 L.C.M., da Silva Paiva L., et al. Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. *Clin Res Cardiol* 2018;107(10):924–36.
41. García-Manero M., et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):215–8.
42. Peccatori F.A., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–70.
43. Stensheim H., et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011;129(5):1225–36.
44. Shachar S.S., Gallagher K., McGuire K., et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017;22(3):324–34.
45. Keleher A.J., 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. URL: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=1578>.
47. Ferreira Poloni P., et al. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2017;20(5):491–7.
48. Budach W., Matuschek C., Bölke E., et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol* 2015;191(8):623–33. DOI: 10.1007/s00066-015-0843-1. Epub 2015 May 12. Erratum in: *Strahlenther Onkol*. 2015 Aug;191(8):634.
49. Wang G.-L., Tsikouras P., Zuo H.Q., 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., 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 L.B. 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 Issue :1 November 1999; ICRU Report 83. Journal of the ICRU 2010;10(1).
53. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2023; 21(6), 594-608.
54. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., et al; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol* 2019;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol* 2021;32(2):284. PMID: 31161190.
55. Dunne C., et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615–20.
56. Rizki H., Nkonde C., Ching R. C., Kumiponjera D. & Malata C. M. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. *Int J Surg* 2013;11(9):767–72.
57. Kirby A.N., Jena R., Harris E.J., 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.02.003
58. Naoura I., et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): The Institut Gustave Roussy Breast Cancer Study Group experience. *Breast* 2013;22(5):673–5.
59. Thiessen F.E.F., Tjalma W.A.A., Tondur T. Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018;230:233–8.
60. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703–20. Epub 2005 Sep 12.
61. Iida S., et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi* 2011;78(2):96–100.

62. Huang T.W., et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg* 2016;(34):73–80.
63. Clements K., 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., Meijnen P., Peterse J.L., 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. Epub 2006 Jun 26.
65. Shurell E., et al. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2018;124(1):46–54.
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 R.G., et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10021):849–56.
69. Glechner A., et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(4):812–25.
70. Litière S., et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20-year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):412–9.
71. Moran M.S., et al. SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):553–64.
72. Povoski S., et al. Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. *BMC cancer* 2009;9(1):254.

73. Giuliano A.E., et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26.
74. Libson S., et al. Post Mastectomy Radiation for Stage II Breast Cancer Patients with T1/T2 Lesions. *Eur J Breast Health* 2019;15(2):71–5.
75. Abdulkarim B.S., Cuartero J., Hanson J. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant RT compared with breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2852–8.
76. Jagsi R., Raad R.A., Goldberg S., et al. 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., 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), Darby S., McGale P., et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2
79. Bartelink H., et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47–56.
80. Jones H.A., Antonini N., Hart A.A., 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. Epub 2009 Aug 31.
81. Haviland J.S., Owen J.L., 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.
82. Yun-Fen Li, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016;27:93–8.
83. Mignot F., et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017;124(2):190–9.

84. Buszek S.M., Lin H.Y., 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.
85. Budach W., et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:258.
86. Veronesi U., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32.
87. Fisher B., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
88. Yun-Fen Li, Li Chang, Wen-Hui Li, et al. Radiotherapy Concurrent Versus Sequential With Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast* 2016;27:93–8.
89. Rowell N. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;91(1):23–32.
90. Sparano J.A., et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 2008;358(16):1663–71.
91. Goldhirsch A., et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206–23.
92. Tashima R., et al. P260 Evaluation of PgR expression as a prognostic factor in luminal HER2-negative breast cancer. *Breast* 2015;24:S116.
93. Citron M.L., Berry D.A., 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, & NCCTG. *J Clin Oncol* 2005;23(16_suppl):620–620.
94. Curigliano G., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–12.
95. Burstein H.J., et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541–57.

96. Goldhirsch A., et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9(5):489–93.
97. Jones S., et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177–83.
98. Fisher B., et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1483–96.
99. Martin M., et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302–13.
100. Roché H., et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664–71.
101. Martín M., et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(11):805–14.
102. Romond E.H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673–84.
103. Jones S.E., 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.
104. Tolaney S.M., et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(2):134–41.
105. Gianni L., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25–32.
106. Lluch A., et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020;38(3):203–13.
107. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачествен. опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019;(9):128–63.

108. Jones S.E., et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381–7.

109. van Rossum A.G.J., 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.

110. Watanabe T., et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer* 2017;123(5):759–68.

111. Ferreira Filho A.F., et al. The feasibility of classical cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) for pre- and post-menopausal node-positive breast cancer patients in a Belgian multicentric trial: a study of consistency in relative dose intensity (RDI) and cumulative doses across institutions. *Ann Oncol* 2002;13(3):416–21.

112. von Minckwitz G., et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28.

113. Jones R.L., Walsh G., Ashley S., et al. A randomised pilot phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100(2):305–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604862

114. Kosaka Y., et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2015;23(4):1137–43.

115. Gilbar P., et al. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. *Breast Cancer Management* 2014;3(4):327–33.

116. Итоговый отчет о результатах КИ: 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 РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ, с двойным маскированием. Внутренняя документация компании «Биокад». 31.10.2014.

117. 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.

118. Dang C., et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1216–22.

~~119.~~

120. 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

121. Slamon D.J., Eiermann W., Robert N.J., et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016;76(4 Suppl):S5-04.

122. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3366.

123. 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: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer* 2017;82:237–46.

124. Jackisch C., Stroyakovskiy D., Pivot 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 Oncol* 2019;5(5):e190339.

125. Ribi K., et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1601–10.

126. Boccardo F., et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre- and perimenopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43(6):461–6.

127. 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.

128. Davies C., et al. Adjuvant tamoxifen: longer against shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus

- stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16.
129. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O., et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2221–31.
 130. Gray R., et al. aTTom Collaborative Group (2013) aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*;31(18_suppl):5.
 131. Janni W., Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36(3):249–61.
 132. Cuzick J., Sasieni P., Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Brit J Cancer* 2006;94(4):460–4.
 133. Mamounas E., et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006;7(5):416–21.
 134. 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.
 135. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209–19.
 136. Karakatsanis A., et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. *Br J Surg* 2018;105(5):469–81.
 137. Criscitiello C., et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018;97:1–6.
 138. Bines J., et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 2014;25(6):1079–85.
 139. Fisher B., et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2483–93.
 140. Bonadonna G., et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16(1):93–100.

141. Cameron D.A., et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer – 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997;76(8):1099–105.
142. Liedtke C., 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.
143. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14.
144. Allevi G., et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(8):1587–1592.
145. Dowsett M., et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):167–170.
146. Yeo B., Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S78–83. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.019. Epub 2015 Aug 6.
147. Bossuyt V., et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015;26(7):1280–91.
148. Glück S., et al. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):759–67.
149. 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.
150. Omarini C., Guaitoli G., Noventa S., et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):613–8.
151. Vriens B.E.P.J., et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):593–600.
152. 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 GEPARUO study of the German breast group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676–85.

153. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., 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.
154. Spring L., Niemierko A., Comander A.H., et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC TH for HER2 positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586]. *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):586.
155. Sugitani I., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. *Int J Clin Oncol* 2017;22(5):880–6.
156. Schneeweiss A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84.
157. Hussain N., et al. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer* 2018;2018:6106041.
158. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019;393(10179):1440–52.
159. Buzdar A.U., et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1317–25.
160. Dhesy-Thind S., Fletcher G.G., Blanchette P.S., et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2062–81.
161. Shen J., et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):854–60.
162. Cataliotti L., et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-

- Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106(10):2095–103.
163. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2018.
164. Debiase M., et al. Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018;8:156.
165. Loughney L., 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.
166. Newman L.A. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004;6(1):53.
167. Sun Y., et al. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(43):e8367.
168. Liu J., et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget* 2016;7(17):24848–59.
169. Valagussa P., et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983;1(2):191–202.
170. Sousa C., et al. Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. *ESMO open* 2020;4(Suppl 2):e000640.
171. Trovo M., et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018;126(1):177–180.
172. Higgins M.J., Wolff A.C. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncol Williston Park N* 2008;22(6):614–23; discussion 623:627–9.
173. Cardoso F., et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;8(1):16–33.
174. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A., et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038–44.
175. Body J.J., Diel I.J., Lichinitzer M., et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–7.

176. von Moos R., Body J.J., Rider A., et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. *J Bone Oncol* 2018;11:1–9.
177. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132–9.
178. Kuss J.T., et al. Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42(3):265–74.
179. Rugo H.S., et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069–103.
180. Klijn J.G., et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343–53.
181. Cardoso F., et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol* 2018;29(8):1634–57.
182. Howell A., et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1605–13.
183. Di Leo A., et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4594–600.
184. Thürlimann B., 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. Mouridsen H., et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596–606.
186. Muss H.B., et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1630–8.
187. Baselga J., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9.

188. Chan S., et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2341–54.
189. Bastholt L., et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1146–55.
190. O'Brien M.E.R., et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440–9.
191. Jones S.E., et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542–51.
192. Seidman A.D., et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1642–9.
193. Perez E.A., et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4216–23.
194. Burris H.A. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26(3 Suppl 9):1–6.
195. Burstein H.J., et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1212–9.
196. Gradishar W.J., et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794–803.
197. Gradishar W.J., et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611–9.
198. Zelek L., et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2267–72.
199. Roché H., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3415–20.

200. Rivera E., Gomez H. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone. *Breast Cancer Res* 2010;12(Suppl 2):S2.
201. Denduluri N., et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3421–7.
202. Perez E.A., et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Clin Oncol* 2007;25(23):3407–14.
203. Thomas E., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3399–406.
204. Cortes J., et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3922–8.
205. Vahdat L.T., et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2954–61.
206. Cortes J., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914–23.
207. Blum J.L., et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):485–93.
208. O'Shaughnessy J., et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812–23.
209. Bajetta E., et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2155–61.
210. Blackstein M., et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology* 2002;62(1):2–8.
211. Rha S.Y., et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(3):215–21.
212. Albain K.S., et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950–7.
213. Mauri D., et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):69–74.

214. Sparano J.A., 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):3256–63.
215. Sirohi B., et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(11):1847–52.
216. Wang Z., et al. Efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP) as first-line combination therapy in patients with triple-negative metastatic breast cancer: Preliminary results report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(15_suppl):1100.
217. Chew H.K., et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2163–9.
218. Staudacher L., et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011;22(4):848–56.
219. Langley R.E., et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8322–30.
220. Horiguchi J., et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer *Anticancer Res* 2009;29(2):517–24.
221. Seidman A.D., et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2587–95.
222. Dieras V., et al. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m⁻² as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996;74(4):650–56.
223. Ruiz M., et al. Phase-II study of weekly schedule of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin followed by a week off every 28 days for HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(6):1085–090.
224. Miller K., et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76.
225. Miles D.W., et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3239–47.
226. Hurvitz S.A., et al. A Phase II Trial of Docetaxel With Bevacizumab as First-line Therapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (TORI B01). *Clin Breast Cancer* 2010;10(4):307–12.

227. Park J.H., et al. Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil as Palliative Treatment for Heavily Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Breast Cancer* 2017;20(4):347–55.
228. Bajetta E., et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155–61.
229. Freyer G., Delozier T., Lichinister M., et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:35–40.
230. Yardley D.A., et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast. *Clin Breast Cancer* 2009;9(3):178–83.
231. Chitapanarux I., et al. Gemcitabine plus cisplatin (GC): a salvage regimen for advanced breast cancer patients who have failed anthracycline and/or taxane therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33(6):761–6.
232. Yardley D.A., et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16(1):575.
233. Sharma P., et al. Prognosis of triple negative breast cancer patients who attain pathological complete response with neoadjuvant carboplatin/docetaxel and do not receive adjuvant anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):1015.
234. Colleoni M., et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002;13(1):73–80.
235. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407–14.
236. Sparano J.A., 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.
237. Pivot X., Im S.A., Guo M., et al. 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.
238. Robson M.E., et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline

- BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66.
239. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753–63.
240. 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.
241. Farhat F., Kattan J.G., Ghosn M. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(5):1069–77.
242. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G., et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853–8.
243. Yardley D.A., et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(5):425–31.
244. Orlando L., Cardillo A., Ghisini R., et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6(1):1–8.
245. Tolaney S.M., 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.
246. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J., et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2014;14(6):405–12.
247. Yuan P., et al. Efficacy of oral etoposide in pretreated metastatic breast cancer: a multicenter phase 2 study. *Medicine* 2015;94:17.
248. Swain S.M., et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34.
249. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91.
250. Blackwell K.L., et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in woman with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124–30.
251. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., 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.
252. Schwartzberg L.S., et al. Lapatinib plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist* 2010;15(2):122–9.
253. Johnston S.R.D., et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017;36(8):741–8.
254. Gradishar W.J., et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):1004.
255. Miles D., 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.
256. Mast M.E., et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):33–9.
257. Stick L.B., et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(4):754–61.
258. Meneses K.D., et al. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2007;34(5):1007–16.
259. Yates P., et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6027–36.
260. Tatrow K., Montgomery G.H. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med* 2006;29(1):17–27.
261. 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.
262. Chung C., et al. Systematic review of exercise effects on health outcomes in women with breast cancer. *Asian Nurs Res* 2013;7(3):149–59.

263. Ebid A.A., El-Sodany A.M. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study. *Lasers Med Sci* 2015;30(6):1747–55.
264. 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.
265. Lacomba M.T., et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396. DOI: 10.1136/bmj.b5396
266. Finnane A., Janda M., Hayes S.C. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94(6):483–98.
267. Szuba A., Achalu R., Rockson S.G. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002;95(11):2260–7.
268. Carati C.J., et al. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2003;98(6):1114–22.
269. Ahmed Omar M.T., Abd-El-Gayed Ebid A., El Morsy A.M. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *J Surg Res* 2011;165(1):82–90.
270. Piller N.B., et al. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation. *J Lymphoedema* 2010;5(1):15–25.
271. Jahr S., Schoppe B., Reissbauer 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.
272. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. *Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация* 2011;2:11–7.
273. Shaw C., Mortimer P., Judd P.A. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007;109(10):1949–56.
274. Smith T.J., et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1080–2.
275. Espinosa-Bravo M., et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(12):1038–43.

276. Goodwin P.J. PG 6.03 Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015;24:S11–2.
277. Llombart A., et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12(1):40–8.
278. Hirano A., et al. Epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel as primary systemic chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2008;28(6B):4137–42.
279. Cazzaniga M.E., Dionisio M.R., Riva F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients. *Cancer Lett* 2017;400:252–8.
280. de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1137–46.
281. Reinbolt R.E., Mangini N., Hill J.L., et al. Endocrine Therapy in Breast Cancer: the Neoadjuvant, Adjuvant, and Metastatic Approach. *Semin Oncol Nurs* 2015;31(2):146–55.
282. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
- ~~283.~~
- ~~284.~~
285. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L., et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(4):542–90.
286. 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.
287. Wengert G.J., Helbich T.H., Leithner D., et al. Multimodality Imaging of Breast Parenchymal Density and Correlation with Risk Assessment. *Curr Breast Cancer Rep* 2019;11(1):23–33.
288. Mann R.N., Cho N., Moy L. Breast MRI: state of the art. *Radiology* 2019;292(3):520–36.
289. Takahashi H., Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol* 2018;7(3):30.

290. US Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2019;322(7):652–65. DOI: 10.1001/jama.2019.10987
291. Pujol P., Barberis M., Beer P., et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. Eur J Cancer 2021;146:30-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.023
292. Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C., et al. ESTRO Consensus Guideline on Target Volume Delineation for Elective Radiation Therapy of Early Stage Breast Cancer, Version 1.1. Radiother Oncol 2016;118:205–8.
293. Kaidar-Person O., Offersen B.V., Hol S., et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. Radiother Oncol 2019;137:159–66.
294. Strnad V., Hannoun-Levi J.M., Guinot J., et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery Radiother Oncol 2015;115(3):342–8.
295. Utehina O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. Summary of the doctoral thesis. Riga; 2009. P. 32.
296. Giraud P., Djadi-Prat J., Morelle M., et al. Contribution of Respiratory Gating Techniques for Optimization of Breast Cancer Radiotherapy. Cancer Invest 2012;30:323–30.
297. Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2015. 269 с.
298. Kunheri B., Kotne S., Nair S.S., et al. A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy. J Cancer Res Ther 2017;13(1):56–61.
299. Тимошкина Е.В. Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластической операции у больных раком молочной железы. Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2020. С. 112–3.
300. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12.
301. Mok C.W., Tan S.-M., Zheng Q., et al. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. BJS Open 2019;3:445–52.

302. Stuart K.E., Houssami N., Taylor R., et al. Long-term Outcomes of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: a Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *BMC Cancer* 2015;15:890. DOI: 10.1186/s12885-015-1904-7
303. Virnig B.A., Tuttle T.M., Shamliyan T., et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170–8. DOI: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13.
304. Cody H.S. 3rd, Van Zee K.J. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(2):199–206. DOI: 10.6004/jnccn.2003.0018. PMID: 19768878.
305. Edge S.B., Sheldon D.G. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(2):207–12. DOI: 10.6004/jnccn.2003.0019. PMID: 19768879.
306. Breast Cancer, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Cancer Netw* 3.03.23.
307. Cante D., Paolini M., Piva C., et al. Hypofractionation and concomitant enhancement of ductal carcinoma In Situ (DCIS): an analysis of a prospective series of cases with long-term follow-up. *Life (Basel)* 2022;12(6):889. DOI: 10.3390/life12060889
308. Polgár C., Kahán Z., Ivanov O., et al. Radiotherapy of Breast Cancer Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res* 2022;28:1610378. DOI: 10.3389/pore.2022.1610378. eCollection 2022.
309. Meattini I., Becherini C., Boersma L., et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23:e21–31.
310. Omlin A. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652–6.
311. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol* 2015;16(1):e6. PMID: 25500422.
312. McCormick B., Winter K., Hudis C., et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33(7):709–15.

313. Polgár C., Fodor J., Major T., et al. Breast-conserving Therapy with Partial or Whole Breast Irradiation: Ten-Year Results of the Budapest Randomized Trial. *Radiother Oncol* 2013;108:197–202. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.008

314. Polgár C., Ott O.J., Hildebrandt G., et al.; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):259–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28094198.

315. Schäfer R., Strnad V., Polgár C., et al. Quality-of-life Results for Accelerated Partial Breast Irradiation with Interstitial Brachytherapy versus Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery (GEC-ESTRO): 5-year Results of a Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2018;19:834–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30195-5

316. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G., et al. 5-year Results of Accelerated Partial Breast Irradiation Using Sole Interstitial Multicatheter Brachytherapy versus Whole-Breast Irradiation with Boost after Breast-Conserving Surgery for Low-Risk Invasive and In-Situ Carcinoma of the Female Breast: a Randomised, Phase 3, Non-inferiority Trial. *Lancet* 2016;387:229–38. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00471-7

317. Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R., et al. Long-term Primary Results of Accelerated Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: a Randomised, Phase 3, Equivalence Trial. *Lancet* 2019;394:2155–64. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32514-0

318. Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., и др. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии. *Мед. физика* 2020;1(85):67–74.

319. Caponio R., Ciliberti M.P., Graziano G. Waiting time for radiation therapy after breast-conserving surgery in early breast cancer: a retrospective analysis of local relapse and distant metastases in 615 patients. *Eur J Med Res* 2016;21(1):32.

320. Cho H., Kim C. Volumetric changes in the lumpectomy cavity during whole breast irradiation after breast conserving surgery. *Radiat Oncol J* 2011;29(4):277–82. DOI: 10.3857/roj.2011.29.4.277. Epub 2011 Dec 28.

321. Fleissig A., Fallowfield L.J., Langridge C.I., et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node

biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279–93. DOI: 10.1007/s10549-005-9025-7. Epub 2005 Sep 15. PMID: 16163445.

322. Lucci A., McCall L.M., Beitsch P.D., et al.; American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3657–63. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.4062. Epub 2007 May 7. PMID: 17485711.

323. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R., et al.; National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102(2):111-8. DOI: 10.1002/jso.21535. PMID: 20648579; PMCID: PMC3072246.

324. Budach W., Krug D., Kühn T., et al. AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2022.1 E.

325. Dietz J.R., Moran M.S., Isakoff S.J., et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(3):487–97. DOI: 10.1007/s10549-020-05644-z. Epub 2020 Apr 24.

326. Coles C.E., Aristei C., Bliss J., et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32(5):279–81. DOI: 10.1016/j.clon.2020.03.006

327. Thorsen L.B.J., Offersen B.V., Dano H., et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:314–20.

328. Whelan T.J., et al. LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2022;40(suppl.17):LBA501. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA501

329. Liu F.F., et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2035-40. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.7999

330. Abi-Raad R., Boutrus R., Wang R., et al. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e151–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.015. Epub 2011 Mar 21.

331. Peng G., Zhou Zh., Can J.M., et al. Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(9):BSR20181853.
332. Wang J., Tang Y., Jing H., et al. Risk stratification for prediction of locoregional recurrence in patients with pathologic T1-2N0 breast cancer after mastectomy *BMC Cancer.* 2020;20(1):1132. DOI: 10.1186/s12885-020-07594-7.
333. Montero A., Ciérvidé R., García-Aranda M., et al. Postmastectomy radiation therapy in early breast cancer: Utility or futility? *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;147:102887. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102887. Epub 2020 Jan 30.
334. Adamovicz K., Marczevska M., Jassem J. Combining Systemic Therapies with Radiation in Breast Cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35:409–16. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.04.012
335. Varga Z., Cserhádi A., Kelemen G., et al. Role of Systemic Therapy in the Development of Lung Sequelae after Conformal Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1109–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.044
336. Marinko T., Dolenc J., Biban-Jakopin C. Cardiotoxicity of Concomitant Radiotherapy and Trastuzumab for Early Breast Cancer. *Radiol Oncol* 2014;48:105–12. DOI: 10.2478/raon-2013-0040
337. Cecchini M.J., Yu E., Potvin K., et al. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus* 2015;7:e364. DOI: 10.7759/cureus.364
338. Azria D., Gourgou S., Sozzi W.J., et al. Concomitant Use of Tamoxifen with Radiotherapy Enhances Subcutaneous Breast Fibrosis in Hypersensitive Patients. *Br J Cancer* 2004;91:1251–60. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602146
339. Akay C.L., Meric-Bernstam F., Hunt K.K., et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for Local-Regional Recurrence after Breast Conserving Therapy in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:901–7.
340. Chapman C.H., Jagsi R. Postmastectomy Radiotherapy after Neoadjuvant Chemotherapy: a Review of the Evidence. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:657–66.
341. Chen A.M., Meric-Bernstam F., Hunt K.K., et al. Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303–12.
342. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: the CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.

343. Zhan Q.H., Fu J.Q., Fu F.M., et al. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;9(2):2739–51. DOI: 10.18632/oncotarget.23086
344. Wang X., Wang S.-S., Huang H., et al.; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial. *JAMA* Published online December 10, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.23370
345. Tutt A.N., Garber J.E., Kaufman B., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *New Engl J Med* 2021;384(25):2394–405.
346. Geyer C.E. Jr, Garber J.E., Gelber R.D., et al.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022;33(12):1250–68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10.
347. Martin M., Hegg R., Kim S., et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022;8(8):1190–4. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.1488
348. Omarini C., Guaitoli G., Noventa S., et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):613–8.
349. Cullinane C., Shrestha A., Al Maksoud A., et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(7):1507–13.
350. Rusthoven C.G., Rabinovitch R.A., Jones B.L., et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol* 2016;27(5):818–27.
351. Deng Y., Li H., Zheng Yi. Impact of Preoperative vs Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Front Oncol* 2021;11:779185. Published online 2021 Nov 23.
352. Митин Т.В., Деньгина Н.В. Неоадъювантная химиотерапия и послеоперационное облучение: взаимосвязь и перспективы. *Злокачествен. опухоли* 2017;7(2):62–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-62-66

353. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From Combined Analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960–6.
354. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC *Lancet* 2014, Vol. 384, No. 9938, 164–72.
355. Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy *J Clin Oncol* 2004;22(23):4691–9.
356. McGuire S.E., Gonzalez-Angulo A.M., Huang E.H., et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, Vol. 68, No. 4, pp. 1004–9.
357. Jagsi R. Hypofractionated radiation therapy after mastectomy: a new frontier. *Lancet Oncol* 2019;20(3):313-5.
358. Wang S.L., Fang H., Song Y.W. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2019;20(3):352-60.
359. Khan A.J., Poppe M.M., Goyal S., et al. Hypofractionated postmastectomy radiation therapy is safe and effective: first results from a prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2037-43.
360. Robar J.L., Moran K., Allan J., et al. Inpatient study comparing 3D printed bolus versus standard vinyl gel sheet bolus for postmastectomy chest wall radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(4):221-9. DOI: 10.1016/j.prro.2017.12.008
361. Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A., et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4691-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.129. Erratum in: *J Clin Oncol* 2005;23(1):248.
362. McGuire S.E., Gonzalez-Angulo A.M., Huang E.H., et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1004-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.023

363. Kammerer E., Guevelou J.L., Chaikh A., et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2018;63:19-27. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.006
364. Cardoso F., Senkus E., Costa A., et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
365. Fodor J., Major T., Polgár C., et al. Prognosis of Patients with Local Recurrence after Mastectomy or Conservative Surgery for Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Breast* 2008;17:302–8. DOI: 10.1016/j.breast.2007.11.004
366. Arthur D.W., Winter K.A., Kuerer H.M., et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;6:75–82. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4320
367. Kuerer H.M., Arthur D.W., Haffty B.G. Repeat Breast-Conserving Surgery for In-Breast Local Breast Carcinoma Recurrence: the Potential Role of Partial Breast Irradiation. *Cancer* 2004;100:2269–80. DOI: 10.1002/cncr.20257
368. Hannoun-Levi J.M., Resch A., Kauer-Dorner D., et al. Accelerated Partial Breast Irradiation with Interstitial Brachytherapy as Second Conservative Treatment for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence: Multicentric Study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* (2013) 108:226–31. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.03.026
369. Polgár C., Major T., Sulyok Z., et al. Second Breast-Conserving Surgery and Reirradiation with Interstitial High-Dose Rate Brachytherapy for the Management of Intra-breast Recurrences – 5-year Results. *Magy Onkol* 2012;56:68–74.
370. Smanyakó V, Mészáros N, Újhelyi M, et al. Second Breast-Conserving Surgery and Interstitial Brachytherapy vs. Salvage Mastectomy for the Treatment of Local Recurrences: 5-year Results. *Brachytherapy* (2019) 18:411–9. doi: 10.1016/j.brachy.2019.02.004
371. Mayer Á., Naszály A., Patyánik M., et al. Perioperative Brachytherapy for Pretreated Chest wall Recurrence of Breast Cancer. *Strahlenther Onkol* 2002;178:633–6. DOI: 10.1007/s00066-002-0933-8
372. Wahl A.O., Rademaker A., Kiel K.D., et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:176–181.
373. Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W., et al.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(3):217-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809

374. 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.
375. Mahidin E., Azim H., Eralp Y., et al. GS1-10 Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2– advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician’s choice combination chemotherapy. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 6–10, 2022. San Antonio, TX. Abstract GS1-10.
376. Gundersen S., Kvinnsland S., Klepp O., et al. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(12):1431–34.
377. Richards M.A., Hopwood P., Ramirez A.J., et al. Doxorubicin in advanced breast cancer: influence of schedule on response, survival and quality of life. *Eur J Cancer* 1992;28A(6-7):1023-8.
378. Lao J., Madani J., Puértolas T., et al. Liposomal Doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review. *J Drug Deliv* 2013;2013:456409. DOI: 10.1155/2013/456409
379. Saloustros E., Nikolaou M., Kalbakis K., et al. Weekly Paclitaxel and Carboplatin Plus Bevacizumab as First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. A Multicenter Phase II Trial by the Hellenic Oncology Research Group. *Clin Breast Cancer* 2018;18(1):88-94. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.10.013
380. Hardy-Bessard A.C., Brocard F., Clatot F., et al. First-line bevacizumab and eribulin combination therapy for HER2-negative metastatic breast cancer: efficacy and safety in the GINECO phase II ESMERALDA study. *Breast* 2020;54:256-63.
381. Pahouja G., Wesolowski R., Reinbolt R., et al. Stabilization of bone marrow infiltration by metastatic breast cancer with continuous doxorubicin. *Cancer Treat Commun* 2015;3:28-32. DOI: 10.1016/j.ctrc.2014.11.002
382. Harris C.A., Ward R.L., Dobbins T.A., et al. The efficacy of HER 2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22(6):1308-17. DOI: 10.1093/annonc/mdq593. Epub 2010 Nov 30.
383. Yu Q., Zhu Z., Liu Y., et al. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015;10(5), e0127404. DOI: 10.1371/journal.pone.0127404
384. Xie B.J., Zhu L.N., Ma C., et al. A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-containing regimens for treatment of

- HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2020;27(2):186-96. DOI: 10.1007/s12282-019-01007-9. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31529262.
385. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-621.
386. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi (Indications for Palliative Radiotherapy). *LAM* 2003;13:373–8.
387. Божок А.А., Топузов Э.Э., Зикийходжаев А.Д., и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(4):17-24. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24
388. Toohey K., Hunter M., McKinnon K. et al. A systematic review of multimodal prehabilitation in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197:1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1
389. Lahousse A., Mostaqim K., Roose E., et al. The effect of prehabilitation in cancer patients: systematic review and meta-analysis. Poster Session 17 November 2022: Lifestyle, Prevention Including Secondary Prevention| Volume 175, Supplement 1, S40, November 01, 2022. DOI: 10.1016/S0959-8049(22)01457-5
390. Yang A., Sokolof J., Gulati A. The effect of preoperative exercise on upper extremity recovery following breast cancer surgery: a systematic review. *Int J Rehabil Res* 2018;41(3):189-96. DOI: 10.1097/mrr.0000000000000288
391. Baima J., Reynolds S.G., Edmiston K., et al. Teaching of Independent Exercises for Prehabilitation in Breast Cancer. *J Cancer Educ* 2017;32(2):252-6.
392. Ribeiro I.L., Moreira R.F.C., Ferrari A.V., et al. Effectiveness of early rehabilitation on range of motion, muscle strength and arm function after breast cancer surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2019;33(12):1876-86. DOI: 10.1177/0269215519873026. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31480855.
393. De Groef A., Van Kampen M., Dieltjens E., et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(6):1140-53.
394. Davies C., Levenhagen K., Ryans K., et al. Interventions for Breast Cancer–Related Lymphedema: Clinical Practice Guideline From the Academy of Oncologic Physical Therapy of APTA. *Phys Ther* 2020;100(7):1163–79. DOI: 10.1093/ptj/pzaa087

395. Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D., et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin* 2021;71(2):149-75. DOI: 10.3322/caac.21639. Epub 2020 Oct 27. PMID: PMC7988887.
396. He Y., Guo X., May B.H., et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(2):271-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5233. PMID: PMC6990758.
397. Fabi A., Bhargava R., Fatigoni S., et al.; ESMO Guidelines Committee. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020;31(6):713-23. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.016. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173483.
398. Wang T., Zhai J., Liu X.L., et al. Massage Therapy for Fatigue Management in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Descriptive Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:9967574. DOI: 10.1155/2021/9967574. PMID: PMC8483909.
399. Li H., Schlaeger J.M., Jang M.K., et al. Acupuncture Improves Multiple Treatment-Related Symptoms in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med* 2021;27(12):1084-97. DOI: 10.1089/acm.2021.0133. Epub 2021 Aug 27. PMID: PMC8713255.
400. Jordan B., Margulies A., Cardoso F., et al.; ESMO Guidelines Committee; EONS Education Working Group; EANO Guideline Committee. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1306-19. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30.
401. Menendez A.G., Cobb R., Carvajal A.R., et al. Effectiveness of massage therapy as a treatment strategy and preventive modality for chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. *Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium 2016*. Abstract 193.
402. Song Q.H., Xu R.M., Zhang Q.H., et al. Relaxation training during chemotherapy for breast cancer improves mental health and lessens adverse events. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine* 2013;6(10):979-84.
403. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V., et al.; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126(19):4423-31.

DOI: 10.1002/cncr.33100. Epub 2020 Jul 28. Erratum in: *Cancer* 2021;127(19):3700. PMID: PMC7540329.

404. Shen X.F., Ru L.X., Yao X.B. Efficacy of scalp cooling for prevention of chemotherapy induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(16):5090–103. DOI: 10.26355/eurev_202108_26520

405. Piraux E., Caty G., Aboubakar Nana F., et al. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Medicine* 2020;8. DOI: 10.1177/2050312120922657

406. Mok J., Brown M.J., Akam E.C., et al. The lasting effects of resistance and endurance exercise interventions on breast cancer patient mental wellbeing and physical fitness. *Sci Rep* 2022;12:3504. DOI: 10.1038/s41598-022-07446-3

407. Aguiar B.R.L., Guerra E.N.S., Normando A.G.C., et al. Effectiveness of photobiomodulation therapy in radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;162:103349. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103349. Epub 2021 May 11.

408. Selvan P., Hriso C., Mitchell J., et al. Systematic review of yoga for symptom management during conventional treatment of breast cancer patients. *Complement Ther Clin Pract* 2022;48:101581. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101581. Epub 2022 Apr 6.

409. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15.

410. Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D., et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin* 2021;71(2):149–75. DOI: 10.3322/caac.21639. Epub 2020 Oct 27. PMID: PMC7988887.

411. McLaughlin S.A., Staley A.C., Vicini F., et al. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel: Part 1: Definitions, Assessments, Education, and Future Directions. *Ann Surg Oncol* 2017;24(10):2818–26. DOI: 10.1245/s10434-017-5982-4. Epub 2017 Aug 1.

412. Davies C, Levenhagen K, Ryans K, Perdomo M, Gilchrist L. Interventions for Breast Cancer-Related Lymphedema: Clinical Practice Guideline From the Academy of Oncologic Physical Therapy of APTA. *Phys Ther* 2020;100(7):1163–79. DOI: 10.1093/ptj/pzaa087. PMID: PMC7412854.

413. Naoum G.E., Roberts S., Brunelle C.L., et al. Quantifying the Impact of Axillary Surgery and Nodal Irradiation on Breast Cancer-Related Lymphedema and Local Tumor Control: Long-Term Results From a Prospective Screening Trial. *J Clin Oncol*

- 2020;38(29):3430–8. DOI: 10.1200/JCO.20.00459. Epub 2020 Jul 30. PMCID: PMC7527159.
414. Wu R., Huang X., Dong X., et al. Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019;7(8):172. DOI: 10.21037/atm.2019.03.44. PMCID: PMC6526274.
415. Paiva D.M.F., Leite I.C.G., Rodrigues V.O., et al. Associated factors of lymphedema in breast cancer patients. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011;33:75–80.
416. Gillespie T.C., Sayegh H.E., Brunelle C.L., et al. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg* 2018;7(4):379–403. DOI: 10.21037/gs.2017.11.04. PMCID: PMC6107585.
417. Gozzo T.O., Cruz L.A.P., Duarte G., et al. Erysipelas in women with breast cancer followed in a rehabilitation service. *Rev Eletr Enferm* [Internet]. 2020.
418. Kwan J.Y.Y., Famiyeh P., Su J., et al. Development and Validation of a Risk Model for Breast Cancer-Related Lymphedema. *JAMA Netw Open* 2020;3(11):e2024373. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24373. PMCID: PMC7658732.
419. Torgbenu E., Luckett T., Buhagiar M.A., et al. Prevalence and incidence of cancer related lymphedema in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):604. DOI: 10.1186/s12885-020-07079-7. PMCID: PMC7325022.
420. Boris M., Weindorf S., Lasinski B.B. The risk of genital edema after external pump compression for lower limb lymphedema. *Lymphology* 1998;31(1):15–20.
421. Greenlee H., DuPont-Reyes M.J., Balneaves L.G., et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017;67:194–232.
422. Jatoi I., Kemp Z. Risk-Reducing Mastectomy. *JAMA* 2021;325(17):1781–2. DOI: 10.1001/jama.2020.22414
423. Marcinkute R., Woodward E.R., Gandhi A., et al. Uptake and efficacy of bilateral risk reducing surgery in unaffected female BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Med Gen* 2022;59:133–40.
424. Symmans W.F., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414–22.
425. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.

426. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. NY: Columbia University Press; 1949:191–205.
427. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):S240–52.
428. Hampe M., Rhoton-Vlasak A. Fertility preservation in breast cancer with case-based examples for guidance. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (2020) 37:717–729.
429. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2-1):157-200.
430. Dacheva D. et al. Validation of an NGS approach for diagnostic BRCA1/BRCA2 mutation testing //Molecular diagnosis & therapy. – 2015. – Т. 19. – С. 119-130.
431. Trujillano D. et al. Next-generation sequencing of the BRCA1 and BRCA2 genes for the genetic diagnostics of hereditary breast and/or ovarian cancer //The Journal of molecular diagnostics. – 2015. – Т. 17. – №. 2. – С. 162-170.
432. Balabanski L. et al. Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients and control subjects //Molecular and clinical oncology. – 2014. – Т. 2. – №. 3. – С. 435-439.
433. Rauh-Hain J. A. et al. Survival outcomes following pregnancy or assisted reproductive technologies after breast cancer: A population-based study //Cancer. – 2022. – Т. 128. – №. 17. – С. 3243-3253.
434. Okutsu-Horage Y. et al. Clinical outcome of embryo cryopreservation in Japanese breast cancer patients: pregnancy rates after transfer of thawed embryos //Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2022. – Т. 39. – №. 8. – С. 1769-1777.
435. Трякин А. А., Бесова Н. С., Волков Н. М. и соавт. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):36–51. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-01>
436. Francis M. et al. Conservative surgery and radiation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast //Australian and New Zealand journal of surgery. – 1999. – Т. 69. – №. 6. – С. 450-454.

437. Yadav B. S. et al. Comparison of two radiation boost schedules in postlumpectomy patients with breast cancer //Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2020. – T. 16. – №. 6. – C. 1344-1349.
438. Polgár C. et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) //Radiotherapy and Oncology. – 2010. – T. 94. – №. 3. – C. 264-273.
439. Bai J, Yao X, Pu Y, Wang X, Luo X. Capecitabine-based chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2023 Oct 25;13:1245650.
440. Haviland J. S. et al. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials //Radiotherapy and Oncology. – 2018. – T. 126. – №. 1. – C. 155-162.
441. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour Bed Boost Radiotherapy for Women after Breast-Conserving Surgery. *Cochrane Database Syst Rev* (2017) 11:CD011987. doi:10.1002/14651858.CD011987.pub2 83.
442. Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Gutierrez C, Galalae R, et al. Risk Factors and State-Of-The-Art Indications for Boost Irradiation in Invasive Breast Carcinoma. *Brachytherapy* (2017) 16:552–64. doi:10.1016/j. brachy.2017.03.003
443. Wong S. L. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers //The American Surgeon. – 2001. – T. 67. – №. 6. – C. 522-528.
444. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1303-10.
445. Yu KD, Ye FG, He M et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Sep 1;6(9):1390-1396.
446. Joohyuk Sohn, Gun Min Kim, Kyung Hae Jung et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo) adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. *Journal of Clinical Oncology* 2024 42:17_suppl, LBA502-LBA502.
447. NHS, Chemotherapy Protocol BREAST CANCER PACLITAXEL(7 day), Version 1.3 (October 2020). Chemotherapy Protocol BREAST CANCER CARBOPLATIN (AUC 5)-PACLITAXEL(7 day). Version 1.2 (August 2022).

448. Fehrenbacher L. et al. NSABP B-47: A phase III trial of adjuvant therapy comparing chemotherapy alone (six cycles of docetaxel plus cyclophosphamide or four cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel) to chemotherapy plus trastuzumab in women with node-positive or high-risk, node-negative, HER2-low invasive breast cancer. – 2012.

449. Криворотько П. В. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия®(эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом "рак молочной железы", получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы //Современная онкология. – 2015. – Т. 17. – №. 2. – С. 45-52.

450. Decensi A. et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers //Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Т. 95. – №. 11. – С. 779-790.

451. Kuo S. H. et al. Radiotherapy versus low-dose tamoxifen following breast-conserving surgery for low-risk and estrogen receptor-positive breast ductal carcinoma in situ: an international open-label randomized non-inferiority trial (TBCC-ARO DCIS Trial) //BMC cancer. – 2023. – Т. 23. – №. 1. – С. 865.

452. Alba E. et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study //Annals of oncology. – 2012. – Т. 23. – №. 12. – С. 3069-3074.

453. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care (Basel). 2023 Apr;18(3):213-222.

454. Cullinane C. et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis //European Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Т. 47. – №. 7. – С. 1507-1513.

455. Vriens B. E. P. J. et al. Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer //European Journal of Cancer. – 2013. – Т. 49. – №. 15. – С. 3102-3110.

456. Gradishar W. J. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer //Annals of oncology. – 2005. – Т. 16. – №. 8. – С. 1297-1304.

457. Yardley D. A. et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer //Breast Cancer Research and Treatment. – 2017. – Т. 164. – С. 649-658.

458. Paluch-Shimon S. et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers //Breast cancer research and treatment. – 2016. – T. 157. – C. 157-165.
459. Sella T. et al. Evaluation of tolerability and efficacy of incorporating carboplatin in neoadjuvant anthracycline and taxane based therapy in a BRCA1 enriched triple-negative breast cancer cohort //The Breast. – 2018. – T. 40. – C. 141-146.
460. Chumsri S. et al. Pathologic complete response to preoperative sequential doxorubicin/cyclophosphamide and single-agent taxane with or without trastuzumab in stage II/III HER2-positive breast cancer //Clinical breast cancer. – 2010. – T. 10. – №. 1. – C. 40-45.
461. Echavarria I. et al. Multicenter analysis of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive breast cancer //Breast cancer research and treatment. – 2017. – T. 162. – C. 181-189.
462. Yadav B. S. et al. Comparison of two radiation boost schedules in postlumpectomy patients with breast cancer //Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2020. – T. 16. – №. 6. – C. 1344-1349.
463. Huang Z, Zhu L, Huang XB et al. Postmastectomy Radiation Therapy Based on Pathologic Nodal Status in Clinical Node-Positive Stage II to III Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Nov 15;108(4):1030-1039.
464. Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data. Ther Adv Med Oncol. 2016 Jan;8(1):85-97.
465. Zucali R. et al. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy //Cancer. – 1976. – T. 37. – №. 3. – C. 1422-1431.
466. Thomas F. et al. Radical radiotherapy alone in non-operable breast cancer: the major impact of tumor size and histological grade on prognosis //Radiotherapy and Oncology. – 1988. – T. 1.
467. Sousa C. et al. Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer //ESMO open. – 2020. – T. 5. – №. 2. – C. e000640.
468. Pedersen A. N. et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? //Breast cancer research and treatment. – 2011. – T. 125. – C. 815-822.
469. Paluch-Shimon S., et al. ESO–ESMO 5th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY5). Annals of Oncology. 2022; 33(11): 1097-1118.

470. Lambertini M, Magaton IM, Hamy-Petit A-S et al. Safety of assisted reproductive techniques in young BRCA carriers with a pregnancy after breast cancer: results from an international cohort study. Abstract 266O. ESMO Breast Cancer 2024
471. Lambertini M., et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2020; 31(12): 1664-1678.
472. Coleman R. E. Bisphosphonates in breast cancer //Annals of oncology. – 2005. – T. 16. – №. 5. – C. 687-695.
473. Stopeck A.T. et al., Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *JCO* 28, 5132-5139(2010).
474. Shapiro C.L. et al., Cost-Effectiveness Analysis of Monthly Zoledronic Acid, Zoledronic Acid Every 3 Months, and Monthly Denosumab in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases: CALGB 70604 (Alliance). *JCO* 35, 3949-3955(2017).
475. Gori S, Mosconi AM, Basurtol C, Cherubinil R, De Angelis V, Tonato M, Colozza M. Weekly paclitaxel in metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Tumori*. 2002 Nov-Dec;88(6):470-3. doi: 10.1177/030089160208800607. PMID: 12597140.
476. Kellokumpu-Lehtinen P, Tuunanen T, Asola R, Elomaa L, Heikkinen M, Kokko R, Järvenpää R, Lehtinen I, Maiche A, Kaleva-Kerola J, Huusko M, Möykkynen K, Ala-Luhtala T. Weekly paclitaxel--an effective treatment for advanced breast cancer. *Anticancer Res*. 2013 Jun;33(6):2623-7. PMID: 23749918.
477. Nabholz J. M. et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer //Journal of Clinical Oncology. – 1996. – T. 14. – №. 6. – C. 1858-1867.
478. Zeichner S. B., Terawaki H., Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer //Breast cancer: basic and clinical research. – 2016. – T. 10. – C. BCBCR. S32783.
479. Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-3864.
480. Cortes-Funes H., Pritchard K.I., Biganzoli L. et al. Multinational study (n=2041) of first-line bevacizumab (Bev) plus taxane-based chemotherapy (CT) for locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/mBC): updated results of MO19391. *Eur Cancer Suppl*. 2009; 7 (Abstr 5017): 265.

481. Alghamdi MAA, Esam Mahmood S. Role of Surgery in Metastatic Breast Cancer: Insights from a Narrative Review. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2023;15:349-358.
482. Ueno T. Surgical management of metastatic breast cancer: a mini review // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Т. 12. – С. 910544.
483. Jutzy JMS, Lemons JM, Luke JJ, Chmura SJ. The Evolution of Radiation Therapy in Metastatic Breast Cancer: From Local Therapy to Systemic Agent. *Int J Breast Cancer*. 2018 May 16;2018:4786819.
484. Paakkola N. M. et al. The prognostic and predictive impact of low estrogen receptor expression in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *ESMO open*. – 2021. – Т. 6. – №. 6. – С. 100289.
485. Boland M. R. et al. Meta-analysis of the impact of progesterone receptor status on oncological outcomes in oestrogen receptor-positive breast cancer // *Journal of British Surgery*. – 2020. – Т. 107. – №. 1. – С. 33-43.
486. Lambertini M. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data // *Journal of clinical oncology*. – 2018. – Т. 36. – №. 19. – С. 1981-1990.
487. Geyer C. E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2006. – Т. 355. – №. 26. – С. 2733-2743.
488. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 N 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».
489. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. N 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».
490. Coles C.E., Griffin C.L., Kirby A.M., Titley J., Agrawal R.K., Alhasso A. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; Volume 390, Issue 10099, p.1048-1060.
491. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial *J Clin Oncol*, 2020 Dec 10;38(35):4175-4183.

492. Zielinski C., Gralow J., Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? *Annals of Oncology*, Volume 21, Issue 11, 2010, Pages 2145-2152.
493. Vogel C, O'Rourke M, Winer E et al. A clinical trial of intravenous (i.v.) Navelbine (NVB) (vinorelbine tartrate) for first line treatment of women >60 years of age with advanced breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 101 (Abstr 70).
494. Jordyn Paige Higgins et al., Gemcitabine with carboplatin in metastatic breast cancer: Characterizing outcomes in a modern, real-world population. *JCO* 38, e13085-e13085(2020).
495. Baek DW, Park JY, Lee SJ, Chae YS. Impressive effect of cisplatin monotherapy on a patient with heavily pretreated triple-negative breast cancer with poor performance. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jul;37(3):230-235.
496. Martín M, Díaz-Rubio E, Casado A, Santabàrbara P, López Vega JM, Adrover E, Lenaz L. Carboplatin: an active drug in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992 Mar;10(3):433-7.
497. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628-637.
498. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(22), 2108-2121.
499. D. Miles, E. Ciruelos, A. Schneeweiss, F. et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication, *Annals of Oncology*, 2021; Volume 32, Issue 10, Pages 1245-1255.
500. Sadek BT, Homayounfar G, Abi Raad RF et al. Is a higher boost dose of radiation necessary after breast-conserving therapy for patients with breast cancer with final close or positive margins? *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov; 154(1):71-9.
501. Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J. et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2023, Vol. 15: 1–12.
502. Finn R., Rugo H., Dierase V. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative

- advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. JCO 40, LBA1003-LBA1003 (2022).
503. Slamon D, Diéras V, Rugo H et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024 Mar 20; 42(9):994-1000.
504. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748.
505. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386 (10):942-950.
506. Lu YS, Im SA, Colleoni M et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):851-859.
507. 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 5, 5 (2019).
508. Goetz, P. M. et al. Abstract GS01-12: MONARCH 3: Final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer. in San Antonio Breast Cancer Conference 2023.
509. Dennis J. Slamon et al., Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). JCO 39, 1001-1001(2021).
510. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(1):116–124.
511. Cristofanilli M, Turner NC, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Apr; 17(4):425-439.
512. Sonke G. et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 17; abstr LBA1000).
513. Robson, Mark E. et al. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a

- germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 184, 39 – 47.
514. Litton, J.K. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 11, 1526 – 1535.
515. Harbeck N., Ciruelos E., Jerusalem G. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med* (2024). Published 13 Sep 2024. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03261-7>
516. Michelon I., Vilbert M., Marinho A.D. et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *ESMO open* 9.2 (2024): 102233.
517. Niikura, N., Yamanaka, T., Nomura, H. et al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM). *npj Breast Cancer* 9, 82 (2023).
518. André F., Park Y., Kim S. et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1773–85. Published Online April 19, 2023.
519. Geyer Jr. C., Untch M., Huang C. et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2025, 392(3), 249-257.
520. Goodwin PJ, Phillips K-A, West DW, et al: Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: An International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 30:19-26, 2012.
521. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al: Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 34:33-47, 2023.
522. Lambertini M, Sonnenblick A, Agostinetto E, et al: Association between risk-reducing surgeries and survival in young BRCA carriers with breast cancer: Results from an international cohort study. 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-08. Presented December 11, 2024.
523. Turner N., Oliveira M., Howell S. et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2023; 388(22), 2058-2070.

524. Park L, Thompson S, Roose J et al. Testing patterns and prevalence of PIK3CA, AKT1, and PTEN alterations among patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) in the US. J Clin Oncol 42, 1041(2024) Volume 42, Number 16_suppl.
525. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. Radiology. 2021 Apr;299(1):36-48.
526. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C et al. SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023 Nov 1;9(11):1557-1564.
527. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. N Engl J Med. 2025 Mar 13;392(11):1051-1064.
528. Ko Un Park, Mark R. Somerfield, Nirupama Anne et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update, J Clin Oncol 43, 1720-1741(2025) Volume 43, Number 14.
529. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L et al. SENOMAC Trialists' Group. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. N Engl J Med. 2024 Apr 4;390(13):1163-1175.
530. Brion T, Ghodssighassemabadi R, Auzac G. et al. Early toxicity of moderately hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients receiving locoregional irradiation: First results of the UNICANCER HypoG-01 phase III trial. Radiother Oncol. 2025 Jun;207:110849.
531. Slamon, D., Lipatov O., Nowecki Z. et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. New England Journal of Medicine 2024; 390.12: 1080-1091.
532. Crown J., Stroyakovskii D., Yardley D. A. et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. ESMO Open, 2025; 105858.
533. Eleftherios P Mamounas, Hanna Bandos, Julia R White et al. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy N Engl J Med. 2025 Jun 5;392(21):2113-2124.

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

1. **Жукова Людмила Григорьевна**, д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ».
2. **Андреева Юлия Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО.
3. **Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
4. **Ганьшина Инна Петровна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.
5. **Демидова Ирина Анатольевна**, к.м.н., зав. отделением молекулярно-биологической лаборатории ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ».
6. **Завалишина Лариса Эдуардовна**, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО.
7. **Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович**, д.м.н., заведующий отделением онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена.
8. **Колядина Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГМ им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
9. **Кононенко Инесса Борисовна**, к.м.н., заведующая отделением "Дневной стационар лекарственного лечения опухолей" НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
10. **Королева Ирина Альбертовна**, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз».
11. **Назаренко Алексей Витальевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей онкологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ».
12. **Палтуев Руслан Маликович**, д.м.н., генеральный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов», старший научный

сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

13. Пароконная Анастасия Анатольевна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

14. Петровский Александр Валерьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и образовательной деятельности, заведующий отделением опухолей молочной железы «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

15. Семиглазов Владимир Федорович, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель хирургического отдела ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

16. Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

17. Степанова Александра Михайловна, к.м.н., заместитель генерального директора по науке и образованию ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства».

18. Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМА НПО Минздрава России.

19. Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделение лекарственной противоопухолевой терапии N 2 Института клинической онкологии им.Н.Н.Трапезникова ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

20. Франк Георгий Авраамович, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии РМАНПО.

21. Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи:

1. Геворкян Тигран Гагикович, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2. Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.

3. Хайлова Жанна Владимировна, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

4. Комаров Юрий Игоревич, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

5. Фоменко Юрий Александрович, к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Блок по сопроводительной терапии.

1. Гладков Олег Александрович, профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО «ЭВИМЕД».

2. Карасева Вера Витальевна, д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликт интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-маммологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики;
- врачи – пластические хирурги;
- врачи – клинические фармакологи;
- врачи – анестезиологи-реаниматологи;
- врачи организации здравоохранения и общественного здоровья
- врачи-патологоанатомы;
- врачи по физической и реабилитационной медицине/врачи по медицинской реабилитации;
- специалисты по физической реабилитации;
- специалисты по эргореабилитации;
- медицинские психологи/врачи-психотерапевты;
- врачи – акушеры-гинекологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-терапевты участковые;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме РМЖ в РФ и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
---	-------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	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

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
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 являются согласованными)
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)

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультации и экспертная оценка

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем 1 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 1 раз в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

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 Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 04.06.2020 N 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 N 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2022 N 376н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке молочной железы».

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. N 2406-р (ред. от 16.04.2024) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).

7. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

8. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

Таблица АЗ-1. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг.

Термин, встречающийся в клинической рекомендации	<i>Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)</i>
Тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли и/или лимфоузла тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем), стр.32	<i>A11.20.010.005 Пункция молочной железы стереотаксическая</i> <i>A11.20.010.003 Пункция новообразования молочной железы прицельная пункционная под контролем ультразвукового исследования</i> <i>A11.06.003 Пункция лимфатического узла</i> <i>A11.06.001.001 Пункция лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования</i>
Биопсия (трепанобиопсия) новообразования молочной железы и/или лимфоузлов с \pm навигационным контролем рентгенографическим или ультразвуковым, стр.31,33	<i>A11.20.010 Биопсия молочной железы чрескожная</i> <i>A11.20.010.004 Биопсия непальпируемых новообразования молочной железы аспирационная вакуумная под контролем ультразвукового исследования</i> <i>A11.20.010.002 Биопсия новообразования молочной железы аспирационная вакуумная под контролем рентгенографического исследования</i> <i>A11.20.010.001 Биопсия новообразования молочной железы прицельная пункционная под контролем рентгенографического исследования</i> <i>A11.06.002 Биопсия лимфатического узла</i> <i>A11.06.002.001 Биопсия лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования</i> <i>A11.30.013 Биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей</i> <i>A11.30.014 Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем</i>

	<i>A11.01.001 Биопсия кожи</i> <i>A11.01.009 Соскоб кожи</i>
Биопсия очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на опухолевый или метастатический характер, стр.32,33	<i>A11.01.001 Биопсия кожи</i> <i>A11.01.009 Соскоб кожи</i> <i>A11.06.002 Биопсия лимфатического узла</i> <i>A11.06.002.001 Биопсия лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования</i> <i>A11.30.013 Биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей</i> <i>A11.30.014 Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем</i>
Разметка опухоли перед неoadъювантной химиотерапией, стр. 83	<i>A11.01.012 Введение искусственных имплантатов в мягкие ткани</i> <i>A06.20.004.004 Внутритканевая маркировка непальпируемых образований молочной железы под контролем цифровой стереотаксической приставки</i>
органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) при неинвазивном раке, стр. 39-40	<i>A16.20.031 Иссечение новообразования молочной железы</i> <i>A16.20.032 Резекция молочной железы</i>
Ре-резекция молочной железы при позитивных краях, 39,45,56	<i>A16.20.031 Иссечение новообразования молочной железы</i> <i>A16.20.032 Резекция молочной железы</i>
Мастэктомия, подкожная или кожесохранная мастэктомия с удалением сосково-ареолярного комплекса при неинвазивном раке, стр.40-41,45	<i>A16.20.043 Мастэктомия</i> <i>A16.20.043.001 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой</i> <i>A16.20.043.002 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой с различными вариантами кожно-мышечных лоскутов</i>

Биопсия сигнальных лимфатических узлов или аксиллярная лимфодиссекция (при неинвазивном раке с выявленным инвазивным компонентом, или при рецидивах), ст. 40, 96,97	<p><i>A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p> <p><i>A16.06.006.001 Лимфаденэктомия подмышечная</i></p>
Симметризирующая операция на контрлатеральной молочной железе, стр.56,	<p><i>A16.20.032 Резекция молочной железы</i></p> <p><i>A16.20.032.011 Резекция молочной железы радикальная с одномоментной маммопластикой</i></p> <p><i>A16.20.032.007 Резекция молочной железы субтотальная с маммопластикой и эндопротезированием</i></p> <p><i>A16.20.032.006 Резекция молочной железы субтотальная с алломаммопластикой</i></p> <p><i>A16.20.032.005 Резекция молочной железы радикальная комбинированная</i></p> <p><i>A16.20.085 Маммопластика</i></p> <p><i>A16.20.085.001 Маммопластика подгрудным доступом с применением эндопротеза, расположенного поджелезисто</i></p> <p><i>A16.20.085.002 Маммопластика подгрудным доступом с применением эндопротеза, расположенного подмышечно</i></p> <p><i>A16.20.085.003 Маммопластика подмышечным доступом с применением эндопротеза, расположенного поджелезисто</i></p> <p><i>A16.20.085.004 Маммопластика подмышечным доступом с применением эндопротеза, расположенного подмышечно</i></p> <p><i>A16.20.085.005 Маммопластика перiareолярным доступом с применением эндопротеза, расположенного поджелезисто</i></p> <p><i>A16.20.085.006 Маммопластика перiareолярным доступом с применением эндопротеза, расположенного подмышечно</i></p> <p><i>A16.20.085.007 Маммопластика уменьшающая с применением перiareолярного доступа</i></p> <p><i>A16.20.085.008 Маммопластика уменьшающая с применением вертикального доступа</i></p> <p><i>A16.20.085.009 Маммопластика уменьшающая с применением доступа инвертированным T</i></p>

	<p><i>A16.20.085.010 Кожная пластика с применением перiareолярного доступа (мастопексия)</i></p> <p><i>A16.20.085.011 Кожная пластика с применением перiareолярного и вертикального доступа (мастопексия)</i></p> <p><i>A16.20.085.012 Кожная пластика с применением доступа инвертированным T (мастопексия)</i></p> <p><i>A16.20.086 Коррекция ареолярного комплекса молочных желез</i></p>
<p>органосохраняющая операция - секторальная резекция или лампэктомия с биопсией сторожевого (сигнального) лимфатического узла радиоизотопным или флюоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого, при инвазивном раке молочной железы, стр.44,45, 57</p>	<p><i>A16.20.032.008 Резекция молочной железы с определением "сторожевого" лимфатического узла флюоресцентным методом</i></p> <p><i>A16.20.032.009 Резекция молочной железы с определением "сторожевого" лимфатического узла радиоизотопным методом</i></p> <p><i>A16.20.032.010 Резекция молочной железы с определением "сторожевого" лимфатического узла методом контрастной лимфографии</i></p>
<p>Мастэктомия, подкожная или кожесохранная мастэктомия с биопсией сторожевого (сигнального) лимфатического узла радиоизотопным или флюоресцентным методом с использованием #индоцианина зеленого при инвазивном раке молочной железы, стр.34, 57</p>	<p><i>A16.20.043 Мастэктомия + A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p> <p><i>A16.20.043.001 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой + A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p> <p><i>A16.20.043.002 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой с различными вариантами кожно-мышечных лоскутов + A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p> <p><i>A16.20.043.004 Мастэктомия расширенная модифицированная с пластическим закрытием дефекта грудной стенки + A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p>
<p>Подмышечная лимфаденэктомия при выявлении метастазов в сигнальных лимфоузлах, ст.46, 57</p>	<p><i>A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i></p> <p><i>A16.06.006.001 Лимфаденэктомия подмышечная</i></p>

<p>Радикальная резекция молочной железы с регионарной лимфаденэктомией при инвазивном раке с поражением регионарных лимфоузлов, стр. 56, 57,58</p>	<p><i>A16.20.032.001 Резекция молочной железы радикальная с региональной лимфаденэктомией</i></p> <p><i>A16.20.032.002 Резекция молочной железы радикальная с региональной лимфаденэктомией и одномоментной алломаммопластикой</i></p> <p><i>A16.20.032.004 Резекция молочной железы радикальная с региональной лимфаденэктомией и одномоментной алломаммопластикой с различными вариантами кожно-мышечных лоскутов</i></p>
<p>Радикальная мастэктомия, подкожная или кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией, стр.56, 57,58</p>	<p><i>A16.20.049 Мастэктомия радикальная по Маддену</i></p> <p><i>A16.20.045 Мастэктомия радикальная подкожная с алломаммопластикой</i></p> <p><i>A16.20.046 Мастэктомия радикальная с реконструкцией TRAM-лоскутом и использованием микрохирургической техники</i></p> <p><i>A16.20.047 Мастэктомия расширенная модифицированная с пластическим закрытием дефекта грудной стенки различными вариантами кожно-мышечных лоскутов</i></p> <p><i>A16.20.043.003 Мастэктомия радикальная с односторонней пластикой молочной железы с применением микрохирургической техники</i></p> <p><i>A16.20.043.004 Мастэктомия расширенная модифицированная с пластическим закрытием дефекта грудной стенки</i></p> <p><i>A16.20.048 Мастэктомия радикальная с реконструкцией TRAM-лоскутом</i></p> <p><i>A16.20.049.001 Мастэктомия радикальная по Маддену с реконструкцией кожно-мышечным лоскутом и эндопротезированием</i></p> <p><i>A16.20.049.002 Мастэктомия радикальная по Маддену с одномоментной установкой экспандера</i></p> <p><i>A16.20.049.003 Мастэктомия радикальная по Маддену с пластикой подмышечной области композитным мышечным трансплантатом</i></p> <p><i>A16.20.050 Отсроченная реконструкция молочной железы TRAM-лоскутом</i></p>

	<i>A16.20.051 Отсроченная реконструкция молочной железы кожно-мышечным лоскутом и эндопротезированием</i>
Удаление опухолевых узлов (в т.ч.) лимфатических при рецидивах и прогрессировании, стр. 99, 115	<i>A16.20.032.001 Резекция молочной железы радикальная с региональной лимфаденэктомией</i> <i>A11.06.002.003 Биопсия лимфатического узла интраоперационная</i>
Риск-редуцирующая (профилактическая) мастэктомия с одномоментной реконструкцией при BRCA1/2 мутации, стр. 128	<i>A16.20.043 Мастэктомия</i> <i>A16.20.043.001 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой</i> <i>A16.20.043.002 Мастэктомия подкожная с одномоментной алломаммопластикой с различными вариантами кожно-мышечных лоскутов</i> <i>A16.20.043.004 Мастэктомия расширенная модифицированная с пластическим закрытием дефекта грудной стенки</i>
Цитологическое исследование микропрепарата тканей молочной железы (стр.27,32)	<i>A08.20.015 Цитологическое исследование микропрепарата тканей молочной железы</i>
Цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла (стр.27)	<i>A08.06.001 Цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла</i>
Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы (стр.27, 32,37)	<i>A08.20.009 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы</i> <i>A08.20.009.001 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением гистохимических методов</i> <i>A08.20.009.002 Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением иммуногистохимических методов</i>

Определение рецепторов эстрогенов (РЭ)/рецепторов прогестерона (РП) (стр 27,33, 96	<i>A08.30.034 Определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону иммуногистохимическим методом</i>
Определение 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2) (HER2) (стр. 27,33	<i>A08.30.013.001 Патологоанатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов</i>
Определяющегося в делящихся клетках (Ki-67) (стр. 27. 32,33, 96	<i>A08.30.038 Определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом</i>
Определение уровня экспрессии PD-L1 (CPS) с помощью теста DACO 22C3 (стр. 28,32,33)	<i>A08.30.039 Определение экспрессии белка PDL1 иммуногистохимическим методом</i>
Определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) (стр. 28, 33)	<i>A08.30.036 Определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)</i> <i>A27.30.106 Определение амплификации гена ERBB2 (HER2/Neu) в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)</i> <i>A08.30.037 Определение амплификации гена HER2 методом хромогенной гибридизации in situ (CISH)</i>
Проведение методом ПЦР молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (стр33)	<i>A27.05.040 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в крови</i>
Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования (стр.19, 26)	<i>A01.20.005 Визуальное исследование молочных желез</i> <i>A01.20.006 Пальпация молочных желез</i>
Сбор у пациента врачом-онкологом жалоб и анамнеза (стр.25, 116, 129) Физикальный осмотр в объеме общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации внутренних органов,	<i>B01.027.001 Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный</i> <i>B01.027.002 Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный</i>

пальпации молочных желез и зон регионарного метастазирования (стр.26, 116,129)	
Билатеральная маммография (стр.29, 129, 130)	<i>A06.20.004 Маммография</i> <i>A06.20.004.007 Рентгенография молочных желез цифровая</i>
Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (стр. 29)	<i>A04.20.002 Ультразвуковое исследование молочных желез</i>
Ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфатических узлов (стр. 29, 129)	<i>A04.06.002 Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)</i>
Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастированием (стр.29)	<i>A05.20.003.001 Магнитно-резонансная томография молочной железы с контрастированием</i>
УЗИ органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства (стр.30, 129)	<i>A04.16.001 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)</i>
Компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием (стр.30, 111, 115, 129)	<i>A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.30.005.003 Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.30.005.004 Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией</i>
Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием (стр.30, 129)	<i>A05.30.005.001 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием</i> <i>A05.30.007 Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства</i> <i>A05.30.007.001 Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием</i>

Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях (стр.30, 129)	<i>A06.09.007 Рентгенография легких</i> <i>A06.09.007.002 Рентгенография легких цифровая</i>
Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (стр.30, 111, 115, 129)	<i>A06.09.005 Компьютерная томография органов грудной полости</i> <i>A06.09.005.002 Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.09.005.003 Компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией</i>
Сцинтиграфия костей всего тела (стр.30, 103, 111, 115, 117, 129)	<i>A07.03.001.001 Сцинтиграфия костей всего тела</i>
Позитронная эмиссионная томография, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) (с контрастированием или без него) (стр.31, 103, 111, 115, 116, 117, 129)_	<i>A07.30.043 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФП</i> <i>A07.30.043.001 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием</i>
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с в/в болюсным контрастированием (стр.31, 129)	<i>A05.23.009 Магнитно-резонансная томография головного мозга</i> <i>A05.23.009.001 Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием</i>
Компьютерная томография (КТ) головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием (стр.31, 129)	<i>A06.23.004.006 Компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием</i>

<p>Электрокардиография (стр.31)</p>	<p><i>A05.10.006 Регистрация электрокардиограммы</i></p> <p><i>A05.10.004 Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных</i></p>
<p>Прицельная пункционная биопсия новообразования молочной железы (желательно под навигационным контролем рентгенографическим или ультразвуковым) (стр.31)</p>	<p><i>A11.20.010 Биопсия молочной железы чрескожная</i></p> <p><i>A11.20.010.001 Биопсия новообразования молочной железы прицельная пункционная под контролем рентгенографического исследования</i></p> <p><i>A11.20.010.002 Биопсия новообразования молочной железы аспирационная вакуумная под контролем рентгенографического исследования</i></p> <p><i>A11.20.010.003 Пункция новообразования молочной железы прицельная пункционная под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.20.010.004 Биопсия непальпируемых новообразования молочной железы аспирационная вакуумная под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.20.010.005 Пункция молочной железы стереотаксическая</i></p> <p><i>A11.30.014 Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем</i></p>
<p>Тонкоигольная аспирационная биопсия (пункция) опухоли молочной железы (стр.32)</p>	<p><i>A11.20.010 Биопсия молочной железы чрескожная</i></p> <p><i>A11.20.010.003 Пункция новообразования молочной железы прицельная пункционная под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.20.010.004 Биопсия непальпируемых новообразования молочной железы аспирационная вакуумная под контролем ультразвукового исследования</i></p>
<p>Тонкоигольная аспирационная биопсия (пункция) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) (стр.32)</p>	<p><i>A11.06.001 Получение цитологического препарата лимфатического узла</i></p> <p><i>A11.06.001.001 Пункция лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.06.003 Пункция лимфатического узла</i></p>

<p>Биопсия метастатических очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ (стр.32)</p>	<p><i>A11.09.001 Биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая</i></p> <p><i>A11.09.003 Пункция плевральной полости</i></p> <p><i>A11.14.001 Чрескожная биопсия печени</i></p> <p><i>A11.14.001.001 Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.30.013 Биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей</i></p> <p><i>A11.30.024 Пункция мягких тканей</i></p> <p><i>A11.30.024.001 Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования</i></p> <p><i>A11.30.014 Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем</i></p>
<p>Прием (осмотр, консультацию) врача – акушера-гинеколога/репродуктолога (стр.35, 129)</p>	<p><i>B01.001.001 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный</i></p> <p><i>B01.001.002 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный</i></p>
<p>Эхокардиография (ЭхоКГ) (стр.36)</p>	<p><i>A04.10.002 Эхокардиография</i></p>
<p>Холтеровское мониторирование сердечного ритма (стр.36)</p>	<p><i>A05.10.008 Холтеровское мониторирование сердечного ритма</i></p>
<p>Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (функция внешнего дыхания) (стр.36)</p>	<p><i>A12.09.001 Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков</i></p>
<p>Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока (стр.36)</p>	<p><i>A04.12.005.003 Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока</i></p>
<p>Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (стр.36)</p>	<p><i>A04.12.001.001 Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей</i></p>

Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога (стр.36)	<i>B01.015.001 Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный</i> <i>B01.015.002 Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный</i>
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога (стр.36)	<i>B01.058.001 Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный</i> <i>B01.058.002 Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный</i>
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога (стр.36)	<i>B01.023.001 Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный</i> <i>B01.023.002 Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный</i>
Контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) (стр. 36, 130)	<i>A06.03.061 Рентгеноденситометрия</i>
Компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием (с.103, 111, 115, 129)	<i>A06.20.002.002 Спиральная компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием</i> <i>A06.20.002.003 Компьютерная томография органов малого таза у женщин с контрастированием</i> <i>A06.20.002.004 Компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией</i>
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (стр.129)	<i>A04.20.001 Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное</i> <i>A04.20.001.001 Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное</i> <i>A04.20.001.002 Ультразвуковое исследование матки и придатков трансректальное</i>
Биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) (стр.129)	<i>A11.20.008 Раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала</i> <i>A11.20.008.001 Раздельное диагностическое выскабливание полости матки</i>
Направление цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов	<i>A06.30.002.003 Описание и интерпретация данных рентгенографических исследований с применением телемедицинских технологий</i>

<p>исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия (стр.133)</p>	<p><i>A06.30.002.004 Описание и интерпретация данных рентгеноскопических исследований с применением телемедицинских технологий</i></p> <p><i>A06.30.002.005 Описание и интерпретация компьютерных томограмм с применением телемедицинских технологий</i></p> <p><i>A06.30.002.006 Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм с применением телемедицинских технологий</i></p> <p><i>A07.30.001.001 Реконструкция, описание и интерпретация радионуклидных исследований с применением телемедицинских технологий</i></p>
<p>Для полноценного локального контроля 3D-конформную ЛТ проводить на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами энергией 6 и/или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка (стр. 38, 41)</p>	<p><i>A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия</i></p> <p><i>A07.30.009.001 Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая</i></p> <p><i>A07.30.009.002 Конформная дистанционная лучевая терапия пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.20.001.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов опухолей молочной железы</i></p> <p><i>A07.30.025.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.20.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей молочной железы стереоскопическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.06.002.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов при поражении лимфатических узлов</i></p> <p><i>A07.06.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфоузлов пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.03.002.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.03.002.005 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения</i></p> <p><i>A07.03.002.007 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.23.001.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга</i></p>

	<p><i>стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.26.002.001 Дистанционная лучевая терапия новообразований глаза и его придаточного аппарата стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.23.001.001 Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга</i></p> <p><i>A07.30.056 Стереотаксически ориентированное дистанционное лучевое лечение с использованием медицинских специализированных ускорителей протонов</i></p>
<p>Дистанционную ЛТ рекомендуется проводить после выполнения предлучевой подготовки на компьютерном томографе или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой (стр.38)</p>	<p><i>A07.30.044 Топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии</i></p> <p><i>A07.30.046 Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения</i></p> <p><i>A07.30.051 Изготовление индивидуальных фиксирующих устройств при планировании лучевой терапии опухолей молочной железы</i></p>
<p>При проведении планирования лучевой терапии рекомендуется пользоваться руководствами по оконтуриванию (стр.38)</p>	<p><i>A07.30.049 Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)</i></p>
<p>Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ (стр.38)</p>	<p><i>A07.30.020 Дозиметрическое планирование лучевой терапии</i></p> <p><i>A07.30.021 Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии</i></p>
<p>при отсутствии линейных ускорителей электронов для полноценного локального контроля проводить дистанционную ЛТ (ДЛТ) на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах (стр.38)</p>	<p><i>A07.30.025.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении мягких тканей</i></p> <p><i>A07.20.001.002 Дистанционная гамма-терапия опухолей молочной железы</i></p> <p><i>A07.06.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении лимфатических узлов</i></p> <p><i>A07.03.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении костей</i></p>

	<i>A07.23.001.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга</i>
для точного воспроизведения укладки пациентов на протяжении всего курса ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособления – позыборды, подголовники, подставки под колени (стр.38)	<i>A07.30.050 Изготовление индивидуальных фиксирующих устройств при планировании лучевой терапии опухолей головы и шеи</i> <i>A07.30.051 Изготовление индивидуальных фиксирующих устройств при планировании лучевой терапии опухолей молочной железы</i> <i>A07.30.025.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i> <i>A07.20.001.004 Дистанционная лучевая терапия опухолей молочной железы с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i> <i>A07.03.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i> <i>A07.23.001.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i>
При проведении высокодозной брахитерапии возможны режимы... (стр. 43, 47)	<i>A07.20.002 Внутритканевая лучевая терапия опухолей молочной железы</i>
Рекомендуется проведение послеоперационной ДЛТ на оперированную молочную железу для достижения оптимального локального контроля болезни (стр. 42, 46, 50, 58, 60, 93, 94, 96,97)	<i>A07.20.001.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов опухолей молочной железы</i> <i>A07.30.009.001 Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая</i> <i>A07.30.009.002 Конформная дистанционная лучевая терапия пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i> <i>A07.20.001.002 Дистанционная гамма-терапия опухолей молочной железы</i> <i>A07.20.001.004 Дистанционная лучевая терапия опухолей молочной железы с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i>

<p>Рекомендуется рассмотреть целесообразность облучения всех уровней лимфооттока при наличии факторов риска развития рецидива (стр.47, 49, 51, 59, 60, 61, 62, 63, 93, 94, 98, 99)</p>	<p><i>A07.06.002.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов при поражении лимфатических узлов</i></p> <p><i>A07.06.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфоузлов пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.06.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении лимфатических узлов</i></p>
<p>рекомендуется рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки при «положительных» или близких краях резекции (стр.51, 52, 53, 54, 62, 63,93,96, 97)</p>	<p><i>A07.30.025.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.30.025.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i></p> <p><i>A07.30.025.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении мягких тканей</i></p>
<p>При лечении пациентов с метастатическим поражением костей использование бисфосфонатов и/или деносумаба не отменяет потребности в дистанционной ЛТ (стр.116)</p>	<p><i>A07.03.002.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.03.002.005 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения</i></p> <p><i>A07.03.002.007 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.03.002.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении костей</i></p>
<p>Рекомендуется с целью снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей при необходимости повторного облучения применение протонной терапии (стр. 116)</p>	<p><i>A07.03.002.007 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.30.056 Стереотаксически ориентированное дистанционное лучевое лечение с использованием медицинских специализированных ускорителей протонов</i></p> <p><i>A07.23.001.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p>

<p>При проведении паллиативной ЛТ объем облучения, дозы и режимы фракционирования выбирать в зависимости от конкретной клинической ситуации и цели проведения лучевой терапии (стр.116)</p>	<p><i>A07.06.002.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфоузлов пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.03.002.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на медицинских ускорителях электронов</i></p> <p><i>A07.03.002.005 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения</i></p> <p><i>A07.03.002.007 Дистанционная лучевая терапия при поражении костей пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.23.001.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.26.002.001 Дистанционная лучевая терапия новообразований глаза и его придаточного аппарата стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов</i></p> <p><i>A07.23.001.001 Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга</i></p> <p><i>A07.14.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>A07.14.001.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении печени и желчевыводящих путей</i></p> <p><i>A07.23.001.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств</i></p>
---	--

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

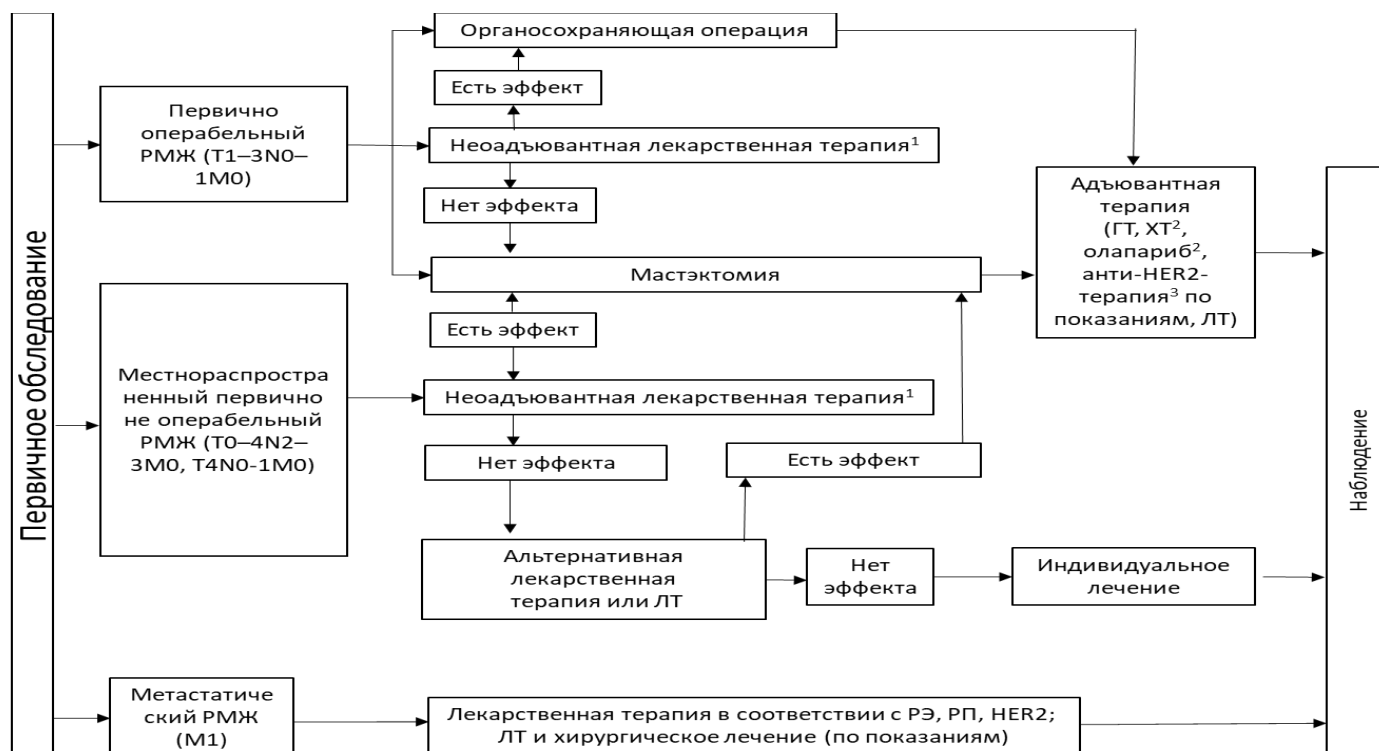


Рис. 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы

¹Неоадъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадъювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (табл. 8) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами).

²В тех случаях, когда неоадъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами (±платиновые производные) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадъювантная ХТ капецитабином** и/или олапарибом** при BRCA-ассоциированном раке (показания к назначению капецитабина** и олапариба** см. в табл. 4).

³Пациентам HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (±пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей $ypT \geq 1b$ или $ypN+$ или RCB II–III рекомендуется постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином (табл. 5).

⁴Пациентам в пременопаузе с ГР+HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2-3 или ypN2-3) после неоадъювантной ХТ и локального лечения к адъювантной ГТ ароматазы ингибитором рассмотреть возможность добавления абемациклиба** по 300 мг/сутки ежедневно в течение 2 лет или рибоциклиба** по 400 мг/сутки в дни 1-21, каждого 28-дневного цикла в течение 3 лет (табл. 7).

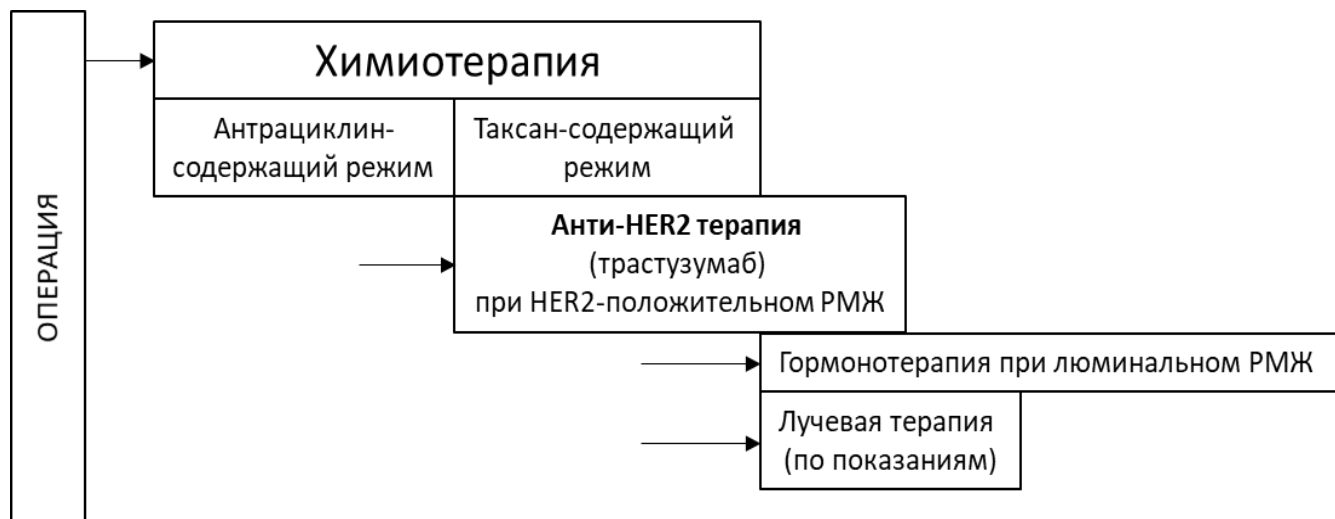


Рис. 2. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии рака молочной железы

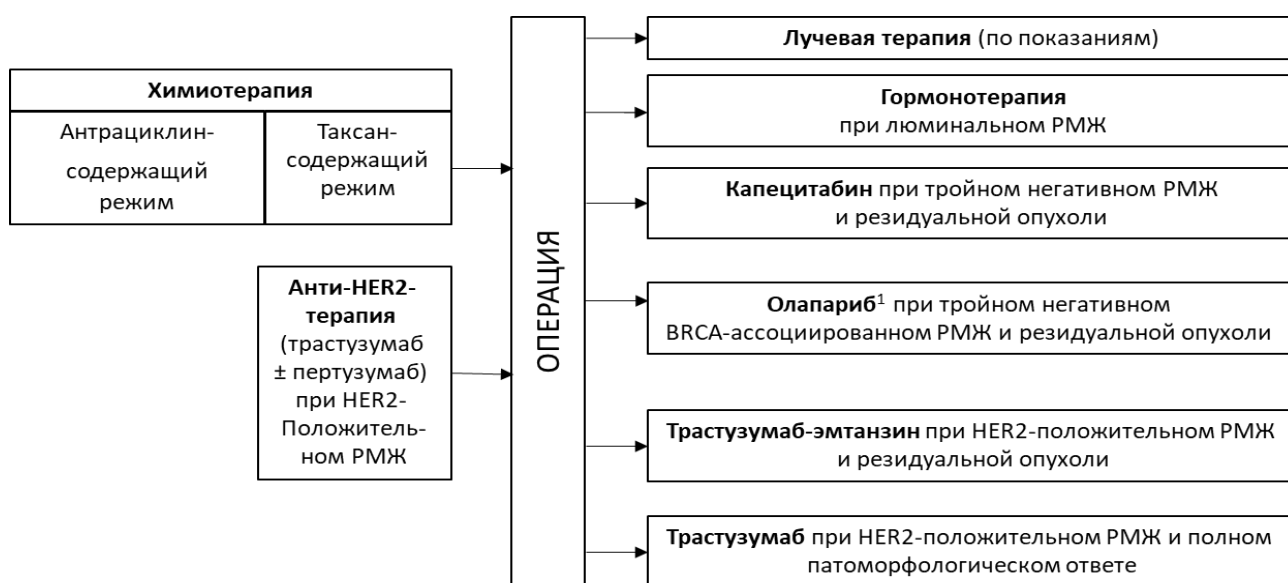


Рис. 3. Рекомендуемая последовательность использования различных лечебных подходов в случае неадъювантной терапии

¹Олапариб, абемациклиб и рибоциклиб назначается только после завершения лучевой терапии, если таковая показана.

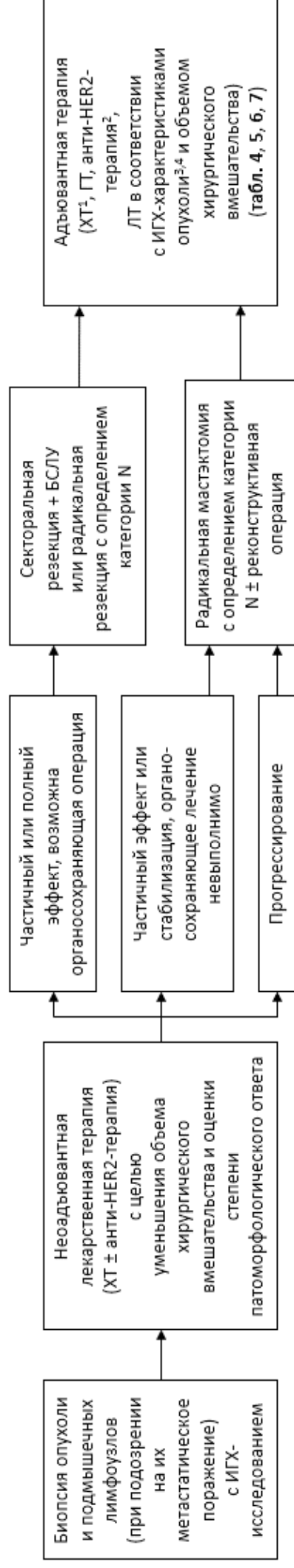


Рис. 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (0, I, IА, IВ, IIIА стадии) в случае неоадьювантной лекарственной терапии

¹ Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами (±платиновые производные) в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадьювантная ХТ капецитабином или олапарибом (показания к назначению капецитабина и олапариба см. в табл. 4).

² Пациентам HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ ≥1b или урN + или RCB II–III рекомендуется постнеоадьювантная терапия трастузумабом эмтанзином (табл. 5).

³ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа с использованием классификации урTurN или системы RCB.

⁴ Желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеоадьювантной терапии при необходимости.

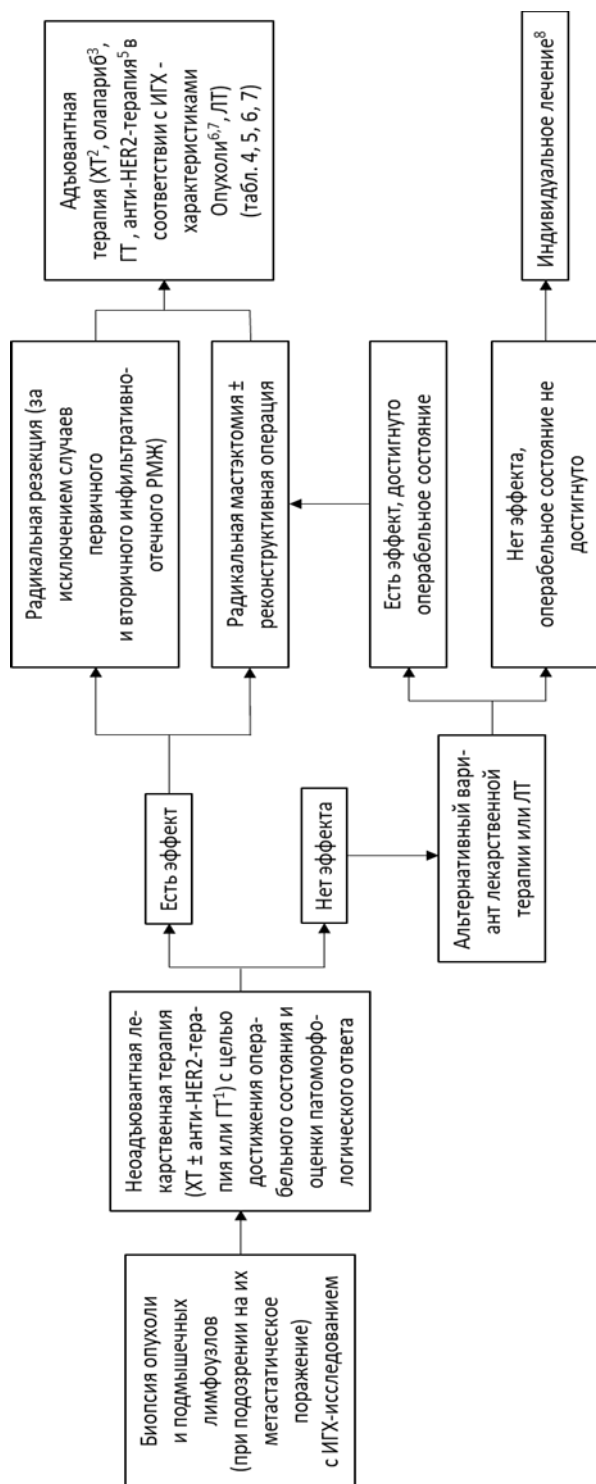


Рис. 5. Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично неоперабельного РМЖ (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма).

¹Неоадьювантная ГТ может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

²Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде.

³Пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим стандартную неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами (±платиновые производные) в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадьювантная ХТ капецитабином или олапарибом (показания к назначению капецитабина и олапариба см. в **табл. 4**).

⁴ Пациентам в пременопаузе с ГР+HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2-3) или урN2-3 после неоадъювантной ХТ и локального лечения к адъювантной ГТ ароматазы ингибитором рассмотреть возможность добавления абемациклиба** по 300 мг/сутки ежедневно в течение 2 лет либо рибоциклиба** по 400 мг/сутки в дни 1-21, каждого 28-дневного цикла в течение 3 лет; применение абемациклиба** или рибоциклиба** следует начинать после завершения лучевой терапии.

⁵ Пациентам HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (\pm пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урT \geq 1b или урN + или RCB II–III в качестве постнеоадъювантной терапии рекомендуется трастузумаб эмтанзин (табл. 5).

⁶ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа с использованием классификации урTурN или системы RCB.

⁷ Желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеоадъювантной терапии при необходимости.

⁸ Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

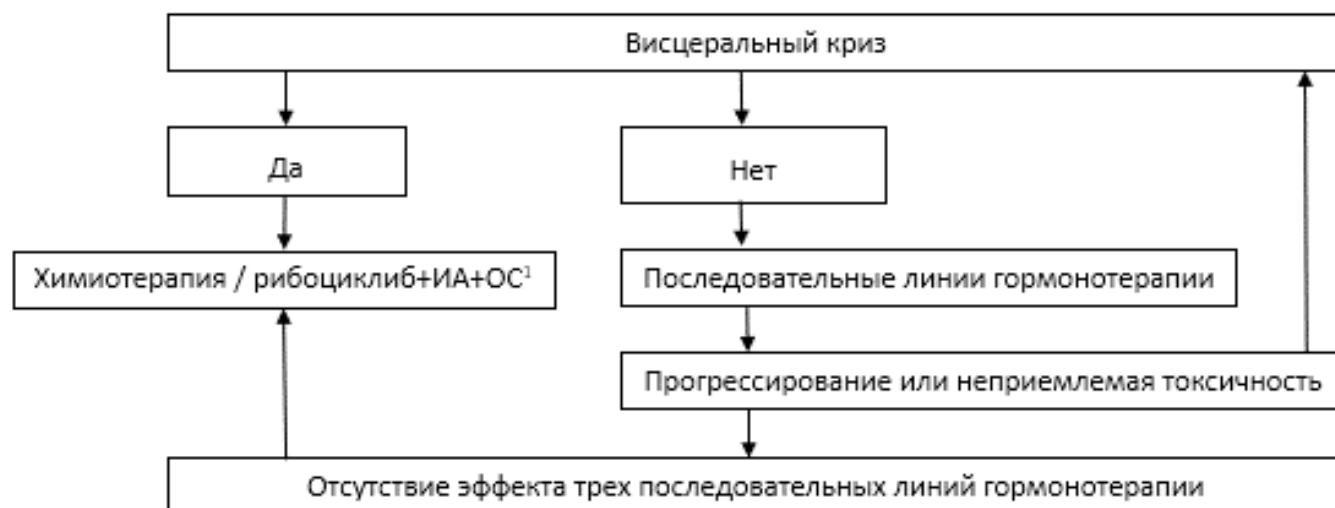


Рис. 6. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы

¹У пациенток в пременопаузе с ГР+HER2-мРМЖ с высоким (≥ 50 %) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или агрессивном течении заболевания в первой линии терапии может быть рассмотрено назначение комбинации рибоциклиба с ингибитором ароматазы и овариальной супрессией как альтернатива химиотерапии.

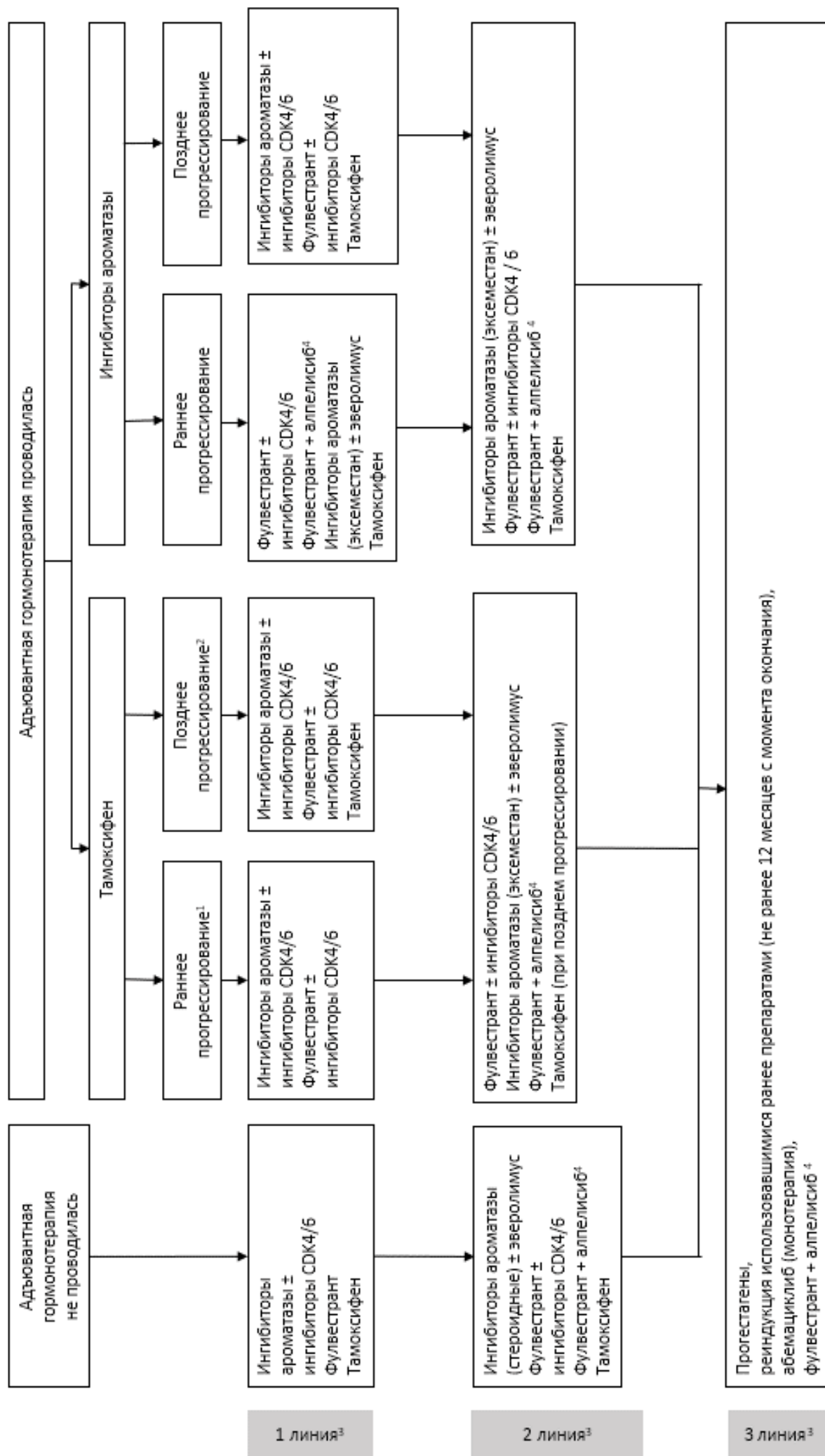


Рис. 7. Рекомендуемый алгоритм выбора варианта гормонотерапии люминального рака молочной железы у больных в постменопаузе в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности.

¹≤12 мес после завершения адъювантной гормонотерапии.

²≥12 мес после завершения адъювантной гормонотерапии.

³Вариант гормонотерапии зависит от предшествующего лечения и его эффективности.

⁴При мутациях PIK3CA.

⁵При мутациях PIK3CA, AKT1, PTEN

Приложение В. Информация для пациента

Пациента информируют о клинической картине и методах диагностики/стадирования РМЖ, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами/осложнениями. Выбор метода лечения следует выполнять в результате такого собеседования после того, как пациент имел возможность задать все интересующие его вопросы.

Необходимо убедить пациента не испытывать психологического дискомфорта в связи с заболеванием.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения, важности регулярного обследования.

Пациентов следует также информировать о проводимых в РФ клинических исследованиях у пациентов с соответствующей нозологической формой.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

Преимущества отказа от табакокурения и потребления алкоголя:

- Более высокие показатели выживаемости
- Бóльшая эффективность лечения
- Меньшее количество и выраженность побочных эффектов противоопухолевого лечения (сердечно-легочные осложнения, утомляемость, снижение массы тела, мукозиты, потеря вкуса)
- Ускоренное восстановление общего состояния после лечения
- Ниже риск рецидива
- Меньший риск вторых опухолей
- Меньший риск инфекций
- Лучшее качество жизни

Рекомендации при осложнениях химиотерапии/лучевой терапии/таргетной терапии – связаться с онкологом/химиотерапевтом/лучевым терапевтом/врачом общей практики!

1) При повышении температуры тела 38 °С и выше:

- Рекомендовано применение противомикробной терапии по рекомендации онколога/химиотерапевта/врача общей практики.

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;

- Частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей; смазывать слизистую полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации онколога/химиотерапевта/врача общей практики.

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации онколога/химиотерапевта/врача общей практики.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации онколога/химиотерапевта/врача общей практики.

Приложения Г1–Г5. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки степени и стадии лимфедемы

В зависимости от этапов развития осложнения в России было предложено выделять следующие стадии вторичной лимфедемы: переходящий (I стадия), мягкий (II стадия), плотный (III стадия) и деформирующий (IV стадия) отек [179, 180].

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

Степени лимфедемы

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

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

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

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

Стадии лимфедемы

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

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

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

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

Степень лимфедемы по рекомендациям ISL оценивают по разнице окружностей конечностей.

В зависимости от разницы в окружностях конечностей в РФ предложена классификация, согласно которой выделяют следующие степени отека [178, 179]:

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: Residual cancer burden.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Symmans W.F., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25(28):4414–22 [424].

Тип: индекс.

Назначение: оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

Содержание (шаблон):

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

$$RCB = 1,4 (f_{inv}d_{prim})^{0,17} + [4 (1 - 0,75^{LN}) d_{met}]^{0,17},$$

где $d_{prim} = \hat{a}d_1d_2$, где d_1, d_2 – 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 сайтах:

<https://rmapo.ru/sveden/struct/rukovodstvo-aocftm/medicalbio/160-kafedra-patologicheskoy-anatomii.html>;

<https://oncobreast.ru/poleznaya-informacziya/kalkulyator-ostatochnoj-opuholevoj-nagruzki-rcb/>.

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>.

Оригинальная публикация: Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55 [425].

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу (70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)
5	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г4. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского.

Оригинальное название (если есть): Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. NY: Columbia University Press; 1949:191–205 [426].

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Шкала Карновского
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обсуживает себя самостоятельно, неспособен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается периодически в помощи, но способен сам удовлетворять бóльшую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умирающий
0	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г5. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

Название на русском языке: Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

Оригинальное название: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res. (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S240–52 [427].

Тип: шкала оценки.

Назначение: предназначена для количественной оценки болевого синдрома с учетом субъективных ощущений больного и подбора анальгезирующей терапии.

Содержание (шаблон):

«Оцените по шкале выраженность боли, где 0 – отсутствие боли, а 10 – нестерпимая боль максимальной выраженности».



Инструкция: больному на 10-сантиметровой линии предлагается отметить степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

Ключ: 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль; 8 и более баллов – сильная боль.