

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

C 50	–	Злокачественное новообразование молочной железы
C50.0	–	Злокачественное новообразование соска и околососкового кружка молочной железы
C50.1	–	Злокачественное новообразование центральной части молочной железы
C50.2	–	Злокачественное новообразование верхне внутреннего квадранта молочной железы
C50.3	–	Злокачественное новообразование нижне внутреннего квадранта молочной железы
C50.4	–	Злокачественное новообразование верхне наружного квадранта молочной железы
C50.5	–	Злокачественное новообразование нижне наружного квадранта молочной железы
C50.6	–	Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы
C50.8	–	Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C50.9.	–	Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г./2022 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ABC5	(англ. Advanced Breast Cancer) распространенный рак молочной железы
BRCA 1/2	(англ. Breast Cancer Gene) гены рака молочной железы 1/2
gBRCA1/2	Герминальная мутация в генах BRCA1/2
CDK	(англ. Cyclin-Dependent Kinases) циклинзависимые киназы
ECOG	(англ. Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния онкологического пациента до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5-бальной системе (рекомендована Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний).
HER2	(англ. Human Epidermal Growth Factor Receptor) рецептор эпидермального фактора роста человека 2
Ki67	Маркер пролиферативной активности опухолевой клетки, он оценивается

	в процентах и показывает какой процент опухолевых клеток активно делится
LH-RH	(англ. Luteinizing hormone-releasing hormone) лютеинизирующий гонадотропный релизинг гормон
MSI	(англ. Microsatellite Instability) Микросателлитная нестабильность
NGS	(англ. Next Generation Sequencing) Секвенирование нового поколения
NTRK	(англ. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) нейротрофическая киназа рецептора тирозина)
PALB2	PALB2, партнер и локализатор гена BRCA2
PARP ингибитор	(англ. poly (ADP-ribose) polymerase) (PARP) ингибитор фермента поли (аденозиндифосфат-рибозы) полимеразы
PDL1	(англ. Programmed Death Ligand 1) Лиганд запрограммированной смерти 1
PI3K	(англ. Phosphatidylinositol 3-Kinase) Фосфатидилинозитол-3-киназа
PIK3CA	(англ. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha Coding Antigen) Ген, кодирующий PI3K
RW	Реакция Вассермана
TMB	(англ. Tumor Mutation Burden) Опухолевая мутационная нагрузка
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БСЛУ	Биопсия сторожевых лимфатических узлов
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
в/в	Внутривенно
в/м	Внутримышечно
ВГН	Верхняя граница нормы
ГЗТ	Гормоно – заместительная терапия
Гр	Грей
ГРГ	Гонадотропин-релизинг гормон
ГТ	Гормонотерапия
ГЭБ	Гемато-энцефалический барьер
ЗНО	Злокачественное новообразование
ИА	Ингибитор ароматазы
ИГХ	Иммуногистохимическое (исследование)
КСФ	Колониестимулирующие факторы
КТ	Компьютерная томография
ЛГГ	Лютеинизирующий гонадотропный гормон
ЛД	Лимфодиссекция
ЛТ	Лучевая терапия
ЛФК	Лечебная физическая культура
МЕ	Международные единицы
мрРМЖ	Местно – распространенный рак молочной железы
мРМЖ	Метастатический рак молочной железы

МРТ	Магнитно – резонансная томография
Мтс	Метастаз
НЯ	Нежелательные явления
ОВ	Общая выживаемость
ОБП	Органы брюшной полости
ОА	Овариальная абляция
ОС	Овариальная супрессия
ОГК	Органы грудной клетки;
ОК	Оральные контрацептивы
ОМТ	Органы малого таза
п/к	Подкожно
ПМСП	Первичная медико санитарная помощь
ПХТ	Полихимиотерапия
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	Рак молочной железы
рРМЖ	Распространенный рак молочной железы- под этим термином понимается как неоперабельный местно-распространенный рак молочной железы (мрРМЖ), так и метастатический рак молочной железы (мРМЖ)
РМЭ	Радикальная мастэктомия
РОД	Разовая очаговая доза
РП	Рецепторы прогестерона
РЭ	Рецепторы эстрогена
СЛУ	Сторожевой лимфатический узел (узлы)
СОД	Суммарная очаговая доза
ССС	Сердечно-сосудистая система;
ТНРМЖ	Трижды негативный рак молочной железы
УЗДГ	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХТ	Химиотерапия
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭТ	Эндокринная терапия
ЭхоКГ	Эхокардиография
CISH	хромогенная гибридизация in situ
FISH	Флуоресцентная гибридизация in situ
#	Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)

1.4 Пользователи протокола: онкологи, маммологи, хирурги, радиотерапевты,

генетики, терапевты, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций [1].

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Уровни градации рекомендаций

Категория	Градации рекомендации
А	Убедительные доказательства эффективности со значительной клинической пользой, вмешательство настоятельно рекомендуется/показано
В	Убедительные или умеренные доказательства эффективности, но с ограниченной клинической пользой, вмешательство рекомендуется/должно быть рассмотрено
С	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено

1.7 Определение: Рак молочной железы – это гетерогенная опухоль, включающая несколько вариантов с различными фенотипами, отличающимися по течению заболевания и чувствительности к противоопухолевым воздействиям [1].

1.8 Классификация [2]:

Анатомическая классификация:

Молочная железа:

- Сосок;
- Центральная часть;
- Верхне-внутренний квадрант;
- Нижне-внутренний квадрант;
- Верхне-наружный квадрант;
- Нижне-наружный квадрант;
- Подмышечная часть;

Регионарные лимфоузлы:

1. Подмышечный хвост. Подмышечные (ипсилатеральные), межгрудные узлы (Роттера) и лимфоузлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

а) Уровень I (нижняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к латеральной границе малой грудной мышцы (сигнальные узлы).

б) Уровень II (средняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные между медиальной и латеральной границами малой грудной мышцы, и межгрудные лимфоузлы (Роттера).

в) Уровень III (верхушечная часть подмышечной ямки): апикальные лимфоузлы и узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, за исключением тех, которые определяются как подключичные.

Примечание. Внутримаммарные лимфоузлы кодируются как подмышечные лимфоузлы.

2. Подключичные (ипсилатеральные) лимфоузлы.

3. Внутримаммарные (ипсилатеральные) лимфоузлы: лимфоузлы в межреберных областях по краю грудины в эндоторакальной фасции.

4. Надключичные (ипсилатеральные) лимфоузлы.

Метастазы в любых других лимфоузлах определяются как отдаленные метастазы (M1), включая шейные или контралатеральные внутримаммарные лимфоузлы.

Таблица 2 - Международная классификация по системе TNM (VIII-й пересмотр, 2017г) [3] (УД-А).

Т – первичная опухоль

T _x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀	опухоль в молочной железе не определяется
T _{is}	прединвазивная карцинома (carcinoma in situ) T _{is} (DCIS) – протоковая карцинома insitu T _{is} (LCIS) – дольковая карцинома in situ T _{is} (Paget) – болезнь Педжета (соска) без опухоли
Примечание. Болезнь Педжета с наличием опухоли классифицируется в соответствии с размером опухоли.	
T ₁	опухоль не более 2 см в наибольшем измерении
T _{1mi} c	микроинвазия до 0,1 см в наибольшем измерении Примечание. Микроинвазией считают распространение раковых клеток за пределы базальной мембраны с очагами менее 0,1 см Если очаги микроинвазии множественные, классифицируется наибольший по размеру очаг (нельзя суммировать размеры микроочагов). Наличие множественных очагов микроинвазии следует отмечать дополнительно
T _{1a}	>0,1 см, но <0,5 см в наибольшем измерении
T _{1b}	> 0,5 см, но <1 см в наибольшем измерении
T _{1c}	> 1 см, но <2 см в наибольшем измерении
T ₂	> 2 см, но <5 см в наибольшем измерении
T ₃	опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T ₄	опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу
Примечание. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудную мышцу.	
T _{4a}	распространение на грудную стенку.
T _{4b}	отек (включая «лимонную корочку»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже молочной железы.

T4 _c	признаки, перечисленные в 4a и 4b вместе.
T4 _d	воспалительная форма рака
<p>Примечание. Воспалительная карцинома молочной железы характеризуется диффузной бурой индурацией кожи с эризипелоидным краем, обычно без подлежащей массы. Если биопсия кожи указывает на отсутствие вовлеченности в процесс и нет локализованного, с определяемыми размерами первичного рака, категория T есть pTx при патогистологическом стадировании воспалительной карциномы (T4_d). Кожа, покрытая ямочками, втяжение соска или другие изменения кожи, за исключением тех, что бывают при T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂, или T₃, не влияя при этом на классификацию.</p>	

Примечание. В случае наличия первично-множественных синхронных опухолей в одной молочной железе, для классификации должна быть взята опухоль с самой высокой категорией T. Синхронные двусторонние опухоли молочной железы, должны классифицироваться независимо друг от друга, чтобы дать возможность разделения случаев по гистологическому типу.

N – регионарные лимфатические узлы

N _x	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N ₀	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N ₁	метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (e) на стороне поражения
N ₂	метастаз в неподвижном ипсилатеральном подмышечном лимфатическом узле (ax) или в клинически явном* ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле (ax) при отсутствии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах
N _{2a}	метастаз в подмышечном лимфатическом узле (ax), сцепленных друг с другом или с другими структурами
N _{2b}	метастаз только в клинически явном внутримаммарном лимфоузле (ax) при отсутствии клинически явного метастаза в подмышечном лимфоузле
N ₃	метастаз в ипсилатеральном подключичном лимфатическом узле (ax) с поражением подмышечных лимфоузлов или без них; или в клинически явном ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле(ax) при наличии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах; или метастаз в ипсилатеральном надключичном лимфоузле(ax) с поражением подмышечных или внутримаммарных лимфоузлов или без них.
N _{3a}	метастаз в подключичном лимфоузле (ax)
N _{3b}	метастазы во внутримаммарных и подмышечных лимфоузлах
N _{3c}	метастаз в надключичном лимфоузле (ax)
<p>*Примечание. «Клинически явные» означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии).</p>	

M – отдаленные метастазы

M _x	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M ₀	признаков отдаленных метастазов нет.

M ₁	имеются отдаленные метастазы.
----------------	-------------------------------

Категории M₁ и pM₁ могут быть более уточнены в соответствии со следующими условными обозначениями:

Пораженный орган	Обозначение	Пораженный орган	Обозначение
Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LUM	Кожа	SKI
Другие	OTN	-	-

Таблица 3. Группировка по стадиям:

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁ , T _{1mic}	N ₀	M ₀
Стадия IIА	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIВ	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIА	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIВ	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIС	любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	любая T	любая N	M ₁

Патогистологическая классификация – pTNM (УД – А):

pT – первичная опухоль.

Для патогистологической классификации требуется исследование первичной карциномы при отсутствии макроскопической опухоли по краям резекции.

Случай можно классифицировать как pT, если по краю имеется только микроскопическая опухоль.

Категории pT соответствуют категориям T.

Примечание. При классификации pT размер опухоли есть величина инвазивного компонента. Если имеется большой компонент insitu (например, 4 см) и малый инвазивный компонент (например, 0,5 см), опухоль классифицируется как pT_{1a}.

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для гистопатологической классификации может быть предпринято исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных

лимфоузлов, то ее следует обозначать (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например: pN1 (sn).

pN1 _{mi}	микрометастаз (более 0,2 мм, но не больше 2 мм в наибольшем измерении).
pN ₁	метастазы в 1-3 ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах (е) и/или в ипсилатеральных внутримаммарных узлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
pN _{1a}	метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах (е), среди них, по крайней мере, один более 2 мм в наибольшем измерении.
pN _{1b}	внутримаммарные лимфоузлы с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
pN _{1c}	метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах и внутримаммарных лимфоузлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
pN ₂	метастазы в 4-9 ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах или в клинически явных ипсилатеральных внутримаммарных лимфоузлах при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах.
Примечание. «Клинически не явные» означает не выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии); «клинически явные» означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии), или макроскопически визуальные.	
pN _{2a}	метастазы в 4-9 подмышечных лимфоузлах, среди них, по крайней мере, один размером более 2 мм.
pN _{2b}	метастаз в клинически явном внутримаммарном лимфоузле (ах) при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах.
pN ₃	метастазы в 10 или более ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах; или в ипсилатеральных подключичных лимфоузлах; или в клинически явных ипсилатеральных внутримаммарных лимфоузлах при наличии одного или более пораженных подмышечных лимфоузлов; или в более чем 3 подмышечных лимфоузлах с клинически не явными микроскопическими метастазами во внутримаммарных лимфоузлах; или в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах.
pN _{3a}	метастазы в 10 или более подмышечных лимфоузлах (по крайней мере, один из них больше 2 мм) или метастазы в подключичных лимфоузлах.
pN _{3b}	метастаз в клинически явном внутримаммарном лимфоузле (ах) при наличии пораженного подмышечного лимфоузла (ов); или метастазы в более чем 3 подмышечных лимфоузлах и во внутримаммарных лимфоузлах с микроскопическим метастазом, выявленным при диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явным.
pN _{3c}	метастаз в надключичном лимфоузле (ах).

pM – отдаленные метастазы.

Категории pM соответствуют категориям M.

Гистопатологическая классификация – G:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

Таблица 4. Гистологическая классификация (Международная классификация ВОЗ, 5-е издание, 2019г [3](УД – А);

А	Неинвазивный рак (in situ)	Внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ
		Дольковый (лобулярный) рак in situ
В	Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома)	Протоковый
		Дольковый
		Слизистый (муцинозный)
		Медуллярный (мозговидный)
		Тубулярный
		Апокриновый
		Другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенклеточный, псевдосаркоматозный и др.)
С	Особые (анатомо-клинические) формы	Рак Педжета
		Воспалительный рак

Таблица 5. Международная гистологическая классификация РМЖ [3].

Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома
8480/3	Муцинозная карцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома неспецифицированная
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома
8401/3	Апокриновая карцинома
8575/3	Метапластическая карцинома неспецифицированная
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома

8525/3	Плеоморфная карцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль неспецифицированная
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома неспецифицированная
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная
Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8940/0	Плеоморфная аденома
8983/3	Аденомиоэпителиома неспецифицированная
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Доброкачественная эпителиальная пролиферация	
-	<ul style="list-style-type: none"> • Протоковая гиперплазия • Атипичная протоковая гиперплазия
8401/0	Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы: <ul style="list-style-type: none"> • склерозирующий аденоз; • апокринная аденома; • микрогландулярный аденоз; • радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг.
Папиллярные опухоли	
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная
8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией
Неинвазивные дольковые опухоли	
8520/2	Дольковая карцинома in situ неспецифицированная: <ul style="list-style-type: none"> • классическая дольковая карцинома in situ; • цветущая дольковая карцинома in situ.
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант
Протоковая карцинома in situ	
8500/2	Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная <ul style="list-style-type: none"> • низкой ядерной градации; • промежуточной градации; • высокой ядерной градации.
Мезенхимальные опухоли молочной железы	
	Сосудистые опухоли:

9120/0 9126/0 9120/3 9120/3	<ul style="list-style-type: none"> • гемангиома неспецифицированная; • ангиоматоз; • атипические сосудистые очаги; • постлучевая ангиосаркома; • ангиосаркома.
8828/0 8825/0 8821/0 8825/1	<p>Фибробластически и миофибробластические опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нодулярный фасциит; • миофибробластома; • фиброматоз десмоидного типа; • воспалительная миофибробластическая опухоль.
9560/0 9540/0 9580/0 9580/0	<p>Опухоли оболочек периферических нервов</p> <ul style="list-style-type: none"> • шваннома; • нейрофиброма; • зернисто-клеточная опухоль неспецифицированная; • зернисто-клеточная опухоль, злокачественная.
8890/0 8890/3	<p>Гладкомышечные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • лейомиома; • лейомиосаркома неспецифицированная.
8850/0 8861/0 8850/3	<p>Опухоли жировой ткани</p> <ul style="list-style-type: none"> • липома; • ангиолипома; • липосаркома.
8800/3	<p>Другие мезенхимальные опухоли и опухолевые состояния</p> <ul style="list-style-type: none"> • псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия.
Фиброэпителиальные опухоли молочной железы	
9010/0 9020/1 9020/0 9020/1 9020/3	<p>Фиброаденома неспецифицированная;</p> <p>Филлоидная (листовидная) опухоль неспецифицированная:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перидуктальная стромальная опухоль. <p>Доброкачественная филлоидная опухоль;</p> <p>Промежуточная филлоидная опухоль;</p> <p>Злокачественная филлоидная опухоль;</p> <p>Гамартома.</p>
Опухоли соска	
8506/0 8470/0 8540/3	<p>Аденома соска;</p> <p>Сирингоматозная аденома неспецифицированная;</p> <p>Болезнь Педжета соска.</p>
Злокачественные лимфомы	
9680/3 9687/3	<p>Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома;</p> <p>Лимфома Беркитта:</p>

9715/3 9699/3 9690/3	<ul style="list-style-type: none"> • эндемичная лимфома Беркитта; • спорадическая лимфома Беркитта; • лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом. Имплант-ассциированная анапластическая крупноклеточная лимфома; Лимфома из клеток маргинальной зоны типа MALT; Фолликулярная лимфома.
Метастатические опухоли (лечение зависит от локализации первичной опухоли)	
Опухоли молочной железы у мужчин	
-	Гинекомастия
8500/3 8500/2	Рак; инвазивный рак; рак in situ.

Классификация R:

Отсутствие или наличие остаточной опухоли после лечения описывается символом R. Определения R классификации:

- R_x – наличие остаточной опухоли не может быть установлено;
- R₀ – остаточная опухоль отсутствует;
- R₁ – микроскопическая остаточная опухоль;
- R₂ – макроскопическая остаточная опухоль.

Таблица 6. Классификация по фенотипу, основанная на биологических особенностях РМЖ[4](УД – А).

Фенотипы	Описание
Люминальный А	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/neu – негативный ¹ Ki 67 – низкий (<20%)
Люминальный В HER2/neu – негативный	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/neu – негативный Ki 67 – высокий (>20%)
Люминальный В HER2/neu – позитивный	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/Neu – позитивный ² Ki 67 – любой
Тройной негативный ³	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – негативный
HER2- позитивный (не люминальный)	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – позитивный (не люминальный)

¹ Примечание: HER2 (0, 1+) – негативный – отсутствие экспрессии и амплификации;

² Примечание: HER2 (3+) – позитивный – гиперэкспрессия и амплификация;

³ Рекомендуются при распространенном или метастатическом тройном негативном РМЖ дополнительное определение экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках.

Таблица 7. Классификация степени лечебного патоморфоза по Miller-Payne

Степень патоморфоза*	Характеристика изменений в опухоли
I	Малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа
II	Незначительное уменьшение клеточности ($\leq 30\%$ опухоли).
III	Сокращение числа опухолевых клеток от 30 до 90%
IV	Выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ($>90\%$ клеточных потерь).
V(pCR)	Опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются.

* Лечебный патоморфоз — это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием химиотерапевтического или лучевого лечения, имеет важную прогностическую ценность.

Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

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:

$$RCB = 1,4 (finvdprim)^{0,17} + [4(1 - 0,75LN)^{dmet}]^{0,17}$$

- , где d1, d2 - микроскопические размеры ложа опухоли;

- finv = $(1 - (\%CIS / 100)) \cdot (\%CA / 100)$ - выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;

- LN - число лимфатических узлов с метастазами.

- dmet - наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

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) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

- RCB - II (умеренная остаточная опухоль) - 1,36 - 3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

- RCB - III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

*Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный онлайн калькулятор, доступный на сайте <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии постановки диагноза [1]:

Жалобы:

- наличие образования в молочной железе;

- увеличение подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов;
- наличие кожных изменений на молочной железе;
- отечность молочной железы.

Анамнез:

- наличие онкологических заболеваний у близких родственников;
- раннее начало менструации;
- возраст первой беременности и первых родов, прием ОК или ГЗТ, гинекологические заболевания.

Физикальное обследование

Осмотр молочных желез:

- симметричность расположения и форма;
- уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону);
- состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.);
- патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность);
- наличие отека руки на стороне поражения.

Пальпация:

- молочных желез (в вертикальном и горизонтальном положениях);
- регионарных и шейно-надключичных лимфатических узлов (как правило, производят в вертикальном положении).

Лабораторные исследования:

- рекомендуется выполнять по клиническим показаниям:

При подозрении на метастатический РМЖ рекомендованы: развернутые клинический и биохимический анализы крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свёртывающей системы крови

При гормонозависимом РМЖ у женщин до 50 лет для оценки функции яичников и планирования гормонотерапии рекомендуется проводить исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови и уровня общего эстрадиола в крови

- цитологическое исследование (увеличение размеров атипических клеток вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- гистологическое исследование: гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (grade – способность формировать трубочки, ядерный полиморфизм, количество митозов), наличие некрозов, сосудистая инвазия, опухоль инфильтрирующих лимфоцитов, наличие кальцинатов.
- Иммуногистохимическое исследование на ключевые маркёры:
 - 1) определение рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2, Ki67. Рекомендуется произвести оценку биологических маркеров повторно не менее одного раза при метастазировании, если это клинически возможно [1, 5];
 - 2) при спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2/neu методом in situ гибридизации (CISH или FISH);

3) Определение PD-L1 при тройном негативном РМЖ для решения вопроса о назначении иммунотерапии;

4) При необходимости: Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120 и Topoisomerase IIa.

Молекулярно-генетическое тестирование на определение герминальных мутаций BRCA1/2 показано всем пациентам независимо от возраста, семейного анамнеза или типа рака молочной железы при мРМЖ и при прогрессировании для решения вопроса о назначении PARP ингибиторов (олапариб¹ и талазопариб)[6,7]. У женщин с положительной мутацией герминального гена BRCA1 или 2 частота развития РМЖ до 70 лет составляет 45-65%. Чаще выявляется при:

- отягощенный семейный анамнез (наличие у близких родственников РМЖ в возрасте ≤ 50 лет, РМЖ у мужчины, рака яичников, метастатического рака предстательной железы, рака поджелудочной железы);
- пациенты моложе 45 лет;
- пациенты моложе 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
- первично множественный РМЖ;
- пациенты HER2 негативным фенотипом РМЖ имеющих высокий риск рецидива после хирургического лечения и неоадьювантной или адьювантной терапии;
- РМЖ у мужчин.

ПЦР для выявления в плазме или ткани: Оценка PIK3CA мутации при HR-позитивном/HER2- негативном мРМЖ для решения вопроса о назначении комбинации алпелисиба* с фулвестрантом [6, 7].

Комплексное геномное профилирование пациентов, у пациентов с тяжелым клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (при распространенном раке молочной железы (тройнойной негативный и прогрессирующий HER2+).

Примечание: 1 олапариб при наличии BRCA мутаций назначается в адьювантном режиме* и при метастатическом процессе.

Инструментальные исследования [УД-А]:

- УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов: наличие гипоехогенной структуры образования с крупными/мелкими микрокальцинатами в структуре, контуры неровные, звездчатые, возможно наличие участков смешанной эхогенности, структура узла неоднородная, возможна повышенная васкуляризация;
- Маммография: (на маммограммах в двух проекциях визуализируется бесформенные неоднородные уплотнения с множественными микрокальцинатами в структуре, выраженная деформация стромы, утолщение кожи, сосково- ареолярного комплекса, сосок может быть втянут, наличие охваченных лимфатических узлов);
- Контрастная спектральная маммография (метод CESM): заключается в проведении маммографии с получением мягких и жестких снимков, после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Метод CESM является информативным в

диагностике ранних форм рака молочной железы, позволяет обнаружить патологию в плотной части молочной железы, используется в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований. Перед проведением исследования, оценивают показатели креатинина и мочевины в крови. Йодсодержащее контрастное вещество вводится внутривенно в количестве 1,0-1,5 мл на кг массы пациентки. Снимки выполняют в двух проекциях, в кранио-каудальной (СС) и медиа-латеральной (MLO), в промежуток времени от 2 до 7 минут после введения контрастного препарата;

- МРТ молочных желез для оценки местного распространения РМЖ при следующих показаниях: возраст до 30 лет; наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2; высокая рентгенологическая плотность молочных желез; наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования; наличие долькового рака *in situ* [5];
- Дуктография: (при наличии внутрипротокового образования позади соска, проводится для уточнения размеров, и расстояния образования от сосково- ареолярного комплекса);
- Пункционная биопсия опухолевого образования (при цитологическом исследовании наблюдается увеличение размеров клеток вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- Трепан-биопсия или секторальная резекция молочной железы с экспресс-гистологией (гистологическая верификация опухоли: гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (grade – способность формировать трубочки, ядерный полиморфизм, количество митозов), наличие некрозов, сосудистая инвазия, опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (TILS), наличие кальцинатов);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства/УЗИ малого таза: (при метастатических поражениях печени структура ее неоднородная, лоцируются округлой формы неровными четкими контурами, с гипоехогенным ободком по периферии единичные либо множественные образования);
- Компьютерная томография или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или мало информативны;
- Обзорная рентгенологическое исследование ОГК/компьютерная томография: (при метастатическом поражении легких по всем легочным полям либо в сегменте определяются множественные/единичные среднеочаговые тени с четкими контурами, различных размеров);
- Сцинтиграфия костей скелета: (гиперфиксация остеотропного препарата в очагах патологического костеобразования) при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ;
- ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография: (накопление препарата патологическими очагами), совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП (с или без контрастирования) (ПЭТ- КТ) для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих

обследований неоднозначны, особенно при местно-распространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [5];

- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге;

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);

- консультация гинеколога (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);

- консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога до начала лечения по поводу РМЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациентки в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациенток детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];

- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);

- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);

- консультация сосудистого хирурга(при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);

- консультация пульмонолога (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).

Клиническая оценка эффективности лекарственной терапии РМЖ по данным КТ и МРТ по шкале RECIST:

- Для стандартизации и упрощения критериев оценки ответа на терапию опухолей используется международная шкала RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Критерии оценки ответа солидных опухолей).

- Согласно RECIST 1.1, выделяют следующие типы ответа для таргетных очагов.

1. Полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов.

2. Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.

3. Стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%. (Для RECIST 1.0 от 25 до 50%).

4. Прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

Общий ответ солидных опухолей на лечение выставляется на основании совокупности данных об измеряемых, неизменяемых очагах и появления или отсутствия новых опухолевых очагов. Время продолжительности общего ответа – от даты документальной регистрации заболевания до его прогрессирования. Безрецидивный

интервал (время до прогрессирования) – с момента окончания лечения до даты документальной регистрации прогрессирования заболевания.

Таблица 8. Критерии RECIST 1.1 для контроля изменений очаговых образований при лечении [6]

Образования	<ul style="list-style-type: none"> • Солидные • Измеряемые: более 10 мм в диаметре • Неизмеряемые: менее 10 мм в диаметре, включая другие размеры, затруднительные для измерения(относятся к нетаргетным • Оценить возможность повторения измерений образования при следующем контрольном исследовании
Таргетные образования	1–5 образований 2 в одном органе
Нетаргетные образования	Все остальные образования относят к нетаргетным, их измерять не обязательно, регистрируют только наличие или отсутствие
Измерения	Наибольший диаметр в аксиальной плоскости. Регистрируется сумма диаметров таргетных образований
Лимфатические узлы	1 измерение по короткой оси

2.1 Диагностический алгоритм

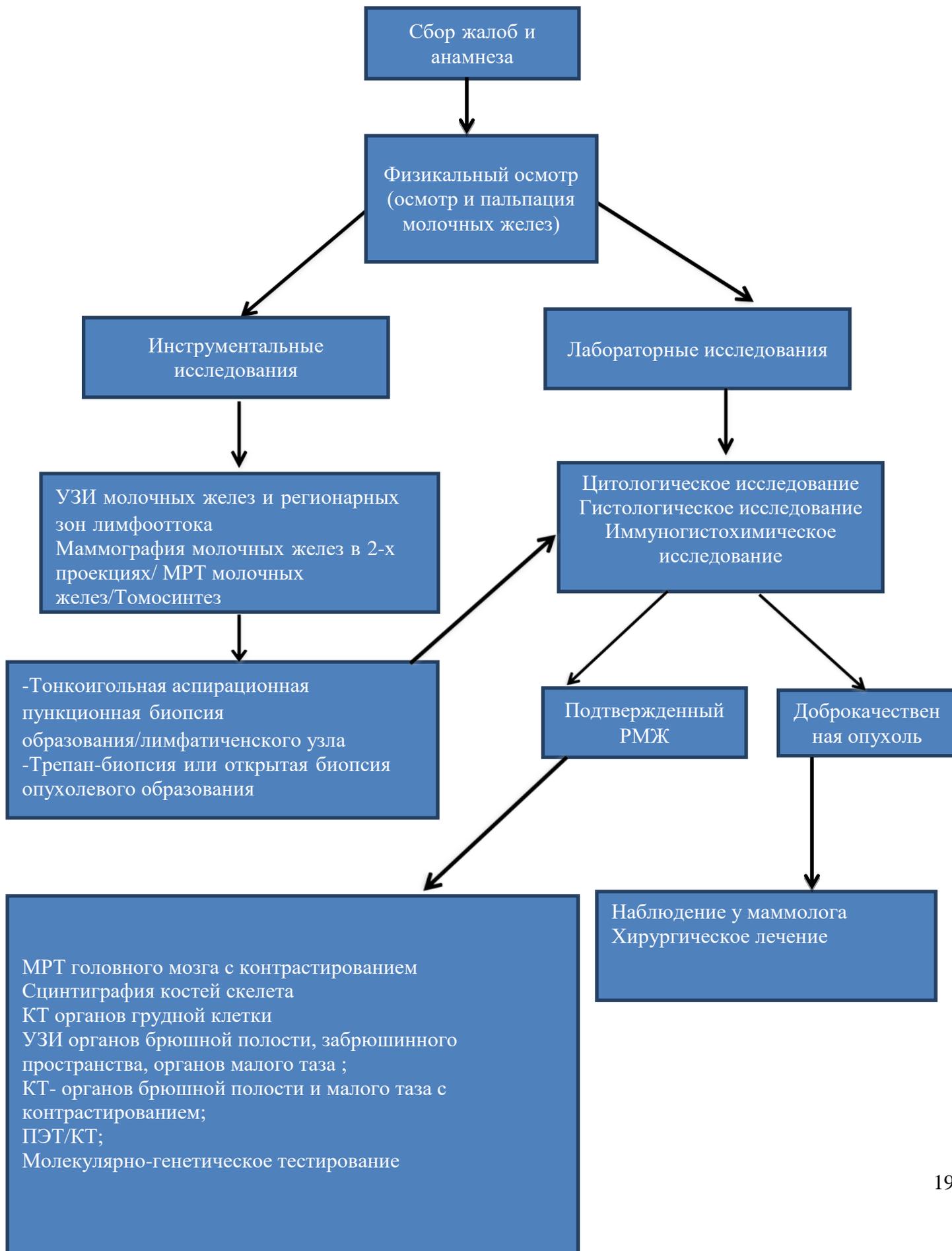


Таблица 9. Диагностический алгоритм диагностики РМЖ во время беременности

Диагностический тест	I триместр	II триместр	III триместр
Осмотр	+	+	+
Пальпация	+	+	+
УЗИ	+	+	+
Маммография	-	-	-
ТАПБ	-	-	-
трепан-биопсия под контролем УЗИ молочных желез	+	+	+
Магнитно-резонансная томография молочных желез	-	-	-
Компьютерная томография молочных желез	-	-	-

2.2 Дифференциальный диагноз.

Таблица 10. Доброкачественные опухоли молочной железы

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Мастит	-Боль в области пораженной молочной железы; -Отечность в области воспаления; -Повышение температуры; -Наличие гнойных полостей, с участком флюктуации; -Пульсация или стреляющие боли в груди; - Чувство распирания пораженной груди; -покраснение над	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; - Бактериологический посев на флору и чувствительность к антибиотикам;	-Местная воспалительная реакция с перидуктальным фиброзом, с накоплением плазматических клеток (плазмоцитарный мастит); гранулёматозных клеток (гранулёматозный мастит) или лимфоцитарных клеток (лимфоцитарный мастит);

	пораженной областью груди.		-Вокруг протоков образуются типичные секреторные кальцинаты по типу "прута" (кальций окружает, а не заполняет проток), выявляемые при маммографии.
Фиброаденома молочной железы	- Размеры варьирует от 0,5 до 5,0 см и более; -Подвижная и смещаемая при пальпации; -Чаще округлой или овальной формы; -Имеет плотно эластичную консистенцию и гладкую поверхность; -Границы четкие; -Не спаянная с кожей; -Безболезненная.	УЗИ молочных желез и регионарных зон;	Удлинение и кистозным расширение протоков, в просвет которых выступают массивные сосочки из рыхлой отечной или миксоматозной соединительной ткани, расположенные на широком основании; -Имеет характерный весьма причудливый вид.
Киста молочной железы	-Имеет круглую, овальную или неправильную форму; - Контур кист чёткие, ровные; - Отмечается умеренная болезненность при увеличении кист молочных желез более 1см; -Единичные либо множественные; Поликистоз определяется не	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование;	не определяет наличия клеточной массы; -если гистологическое исследование выявляет эпителиальные клетки в кистозном содержимом, это может свидетельствовать о развитии опухолевого процесса.

	<p>только слиянием кист, но и формированием многокамерных скоплений;</p> <p>-Однокамерные или многокамерные кисты;</p> <p>-Кисты с воспалением или без.</p>		
Туберкулез молочной железы	<p>-безболезненное уплотнение;</p> <p>-без четких контуров</p> <p>-изменение кожи (симптом "площадки", втяжения);</p> <p>-увеличение регионарных лимфатических узлов;</p> <p>-повышение температуры тела до 38 °С, иногда до лихорадочного состояния;</p> <p>-усиление потоотделения в ночное и утреннее время.</p>	<p>-УЗИ молочных желез и регионарных зон;</p> <p>-Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование;</p> <p>-Трепан биопсия образования на гистологическое исследование;</p>	<p>-Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова—Лангханса;</p> <p>-В нативных и специально окрашенных препаратах находят лейкоциты, эритроциты, клетки плоского и цилиндрического эпителия, альвеолярные макрофаги, пылевые, эпителиоидные клетки;</p> <p>-Гигантские и опухолевые клетки, кристаллы холестерина и Шарко—Лейдена, неизмененные, обызвествленные коралловидные волокна, микобактерии туберкулеза, неспецифическую флору, дру́зы актиномицетов, аспергиллы,</p>

			дрожжевые грибы, сферулы кокцидиоидного микоза и т. д.
Аденоз и фиброаденоз молочной железы	-	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; Маммография (старше 40 лет); -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; -Трепан биопсия образования на гистологическое исследование; -ОАК, ОАМ, биохимич.ан.крови (сахар, печеночные ферменты и прочее) с целью выявления соматической патологии; Гормональные исследования: Пролактин, ФСГ, ЛГ; -По показанием исследуется концентрация гормонов щитовидной железы и надпочечников;	В мазке определяется отсутствие наличие/атипичных клеток, в биопсийном материала оценивается степень пролиферации клеток образования.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

На амбулаторном уровне специализированное лечение проводится препаратами кабинета амбулаторной химиотерапии (смотрите пункт 3.2).

3.1 Немедикаментозное лечение.

Режим:

- режим больного при проведении консервативного лечения – общий;

- в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);
- в послеоперационном периоде – палатный.

Диета:

- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

В рамках амбулаторного приема лекарственной терапии, рекомендовано применение гормонотерапии в адъювантном режиме пациенткам с гормон-позитивным РМЖ не менее 5 лет (тамоксифен, летрозол, анастразол, гозерелин, трипторелин) и при прогрессировании или метастатическом люминальном РМЖ до прогрессирования (тамоксифен, летрозол, анастразол, гозерелин, трипторелин, торемифен, фулвестрант, эксеместан, эверолимус);

1. Применение бисфосфонат терапии при выявлении метастатического поражения костей рекомендовано в течение двух лет (золедроновая и памидроновая кислота, деносумаб);

2. Назначение ингибиторов CD4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) рекомендовано пациенткам с метастатическим люминальным РМЖ с отрицательным статусом HER2 в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности; Применение монотерапии ингибиторами PARP (олапариб или талазопариб*) рекомендовано пациентам с метастатическим РМЖ с герминальными мутациями BRCA1 или BRCA2, независимо от статуса гормон-рецептора и HER2 статуса в качестве альтернативы химиотерапии.

3. Применение таргетной терапии (трастузумаб 600мг) рекомендовано пациенткам с ранним и метастатическим HER2-положительным РМЖ в комбинации с химиотерапией, таргетной терапией или в монотерапии (до завершения 18 циклов)

4. Применение таргетной терапии (лапатиниб) рекомендовано пациенткам с метастатическим РМЖ положительным HER2 статусом в монотерапии, либо в сочетании с приемом капецитабина или/и трастузумаба, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

5. Применение капецитабина в адъювантной терапии химиотрезистентного тройного негативного рака молочной железы, либо при метастатическом РМЖ в сочетании с лапатинибом и гормонотерапией.

*Примечание: 1 - у пациентов с BRCA-ассоциированным РМЖ высокого риска олапариб назначается в качестве адъювантной терапии**

Таблица 11. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1, 10,11]

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин	3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней; 10,8 мг п/к 1р/12 нед,	В

		длительно	
	Трипторелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней; 11,25 мг вводится каждые 3 месяца, длительно.	С
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов²	Тамоксифен	20 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В
	Торемифен	60 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В
Антагонисты рецепторов эстрогенов³	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)	В
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)³	Анастрозол	1 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	А
	Летрозол	2,5 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (стероидные)³	Эксеместан	25 мг/сутки внутрь ежедневно до	В

		прогрессировани я или неприемлемой токсичности	
Ингибиторы протеинкиназы CDK 4/6^{3,4,8}	Палбоциклиб ^a	125 мг/сутки внутри в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Рибоциклиб ^a	600 мг/сутки внутри в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Абемациклиб ^a	по 300 мг/сутки внутри (в два приема) ежедневно до прогрессировани я или неприемлемой токсичности в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Абемациклиб	В режиме монотерапии 400 мг/сутки внутри (в два приема) ежедневно до прогрессировани я или неприемлемой токсичности	В
Прогестагены³	Медроксипрогестерон *	500-1000 мг/сутки внутри	А

		ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	
	Мегестрол*	160 мг/сутки внутри ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	A
Ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)	Алпелисиб* ⁹	300 мг/сутки внутри ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности в комбинации с фулвестрантом	B
Ингибитор mTOR протеинкиназы	Эверолимус ^{3,5}	10 мг/сутки внутри ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности в комбинации с эксеместаном	B
Другие ингибиторы протеинкиназы	Лапатиниб	1000 мг/сут	C
Ингибиторы фермента PARP	Олапариб	300 мг два раза в сутки внутри	A
	Талазопариб	1 мг внутри ежедневно	A
Моноклональные антитела	Деносумаб	120 мг 1 раз каждые 4 недели п/к	A
	Трастузумаб	600 мг п/к 1р в 3 недели	B
Цитостатик	Капецитабин ^d	2000-2500 мг/м ² внутри	C
Бифасфонаты	Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6	B

		мес) в течение 2-3 лет (в зависимости от минеральной плотности костной ткани);	
	Памидроновая кислота	90 мг в/в	В

Примечания:

*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

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

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

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

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

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

⁶ при прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ;

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

⁸ комбинация ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом является предпочтительной опцией 1 и 2 линий лечения, учитывая значимую пользу в ВБП и приемлемый профиль токсичности;

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

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

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

3.3 Хирургическое вмешательство:

- Трепанобиопсия молочной железы.
- Открытая биопсия опухолевого образования/лимфатического узла.

- Вакуумная аспирационная биопсия, малоинвазивный метод лечения доброкачественных образований молочной железы, выполняемый под контролем УЗИ под местной анестезией, с использованием специализированного аппарата;

3.4 Дальнейшее ведение:

- Послеоперационное ведение пациента, проведение перевязок осуществляется в кабинете амбулаторной хирургии (перевязочный кабинет) по месту жительства.
- Осмотр молочных желез через 5-7 дней после проведения различных видов биопсии: отсутствие гематомы, лихорадки, наружных кровотечений.
- В послеоперационном периоде через 1 месяц проводится УЗИ исследование п/о зоны, для исключения лимфореи, признаков остаточной опухоли.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности:

Отсутствие опухолевого образования по данным УЗ исследования послеоперационной зоны.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 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.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса;
- увеличение продолжительности жизни.

5.1 Карта наблюдение пациента, маршрутизации пациента

Менструальный статус	I-IIA стадия		IIB-IIIС стадия		IV стадия
	Неoadьювантная	адьювантная	неoadьювантная	адьювантная	
					-

Пременопауза	Низкий	Оперативное Лечение	Тамоксифен 20 мг/сут + А-ГРГ	Тамоксифен 20 мг/сут ± А-ГРГ Оперативное лечение	Тамоксифен 20 мг/сут. → А-ГРГ	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ 2-линия: ИА +/- ингибиторы CDK4/6 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6
	Умеренный	Оперативное Лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.	ХТ/ ХТТ → Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ	ХТ/ ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/- ингибиторы CDK4/6
	Высокий	ХТ/ ХТТ → Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ	ХТ/ ХТТ → Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ	ХТ/ ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/- ингибиторы CDK4/6
Постменопауза	Низкий	Оперативное лечение	Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА → Оперативное лечение	Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. 2-линия: ИА +/- ингибиторы CDK4/6 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6
	Умеренный	Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	ХТ/ ХТТ → Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА +/- ингибиторы CDK4/6; Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6
	Высокий	Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	ХТ/ ХТТ → Оперативное лечение	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. / ИА	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА +/- ингибиторы CDK4/6; Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6

Таблица 12. Алгоритм выбора терапии больных РМЖ, ассоциированным с

беременностью

Триместр	Хирургическое лечение	Адьювантная лекарственная терапия
I	При желании сохранения беременности – мастэктомия	Адьювантная химиотерапия во II триместре ± адьювантная лучевая терапия после р / р ± адьювантная гормонотерапия после р / р
II / III ранний	Мастэктомия, или органосохраняющая операция, или неoadьювантная химиотерапия	Адьювантная химиотерапия + адьювантная лучевая терапия после р / р ± адьювантная анти-HER-2-терапия после р / р + адьювантная гормонотерапия после р / р
III поздний	Мастэктомия, или органосохраняющая операция	Адьювантная химиотерапия + адьювантная лучевая терапия после р / р ± адьювантная анти-HER-2-терапия после р / р ± адьювантная гормонотерапия после р / р

Примечание: р/р–родоразрешение (вагинальные или абдоминальные роды по показаниям).

Таблица 13. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение [9]

Подтип РМЖ	Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ в зависимости от срока гестации		
	триместр	ранний РМЖ (нео-, адьювантная)	метастатический РМЖ
Гормоночувствительный люминальный А (ER+ / PR > 20 % / HER-2- / Ki-67 < 20 %)	Гормонотерапия противопоказана		
	I	Гормонотерапия после родоразрешения, наблюдение	Наблюдение до II триместра
	II		Антрациклинсодержащая химиотерапия
	III		Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+ / PR ≥ 20 % / HER-2- / Ki-67 > 20 %)	I	Наблюдение до II триместра	Наблюдение до II триместра
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
	III	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+/PR>20%/HER-2+/Ki-67>20%); HER-2-позитивный тип (HER-2+ /ER-/PR-)	Таргетная анти-HER-2-терапия трастузумабом противопоказана		
	I	Наблюдение до II триместра	Если необходима химиотерапия и / или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта

	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения
	III	Химиотерапия до 34 нед (предпочтениеродам в срок)	
Трижды негативный (ER-/ PR-/ HER-2-)	I	Наблюдение до II триместра	Если необходима химиотерапия, то обсуждение медицинского аборта
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости;	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости
	III	Химиотерапия до 34 нед (предпочтение родам в срок)	

5.2 Немедикаментозное лечение

Режим:

- режим больного при проведении консервативного лечения – общий;
- в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);
- в послеоперационном периоде – палатный.

Диета:

- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:

- морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования;
- при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессирование заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения

Методы лучевой терапии:

- Непрерывная лучевая терапия;
- Однофракционная лучевая терапия при SRS;
- Фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр 2-5 фракций в неделю:
 - стандартное фракционирование;
 - гипофракционирование;
 - гиперфракционирование;
 - ускоренное фракционирование;
 - мультифракционирование

Дистанционная лучевая терапия проводится 2D, 3D, IMRT, RapidArc, IGRT конформного облучения РОД 1,8-2,0-2,66, 2,67, 5.2 Гр 5 фракций в неделю до СОД 50Гр, 42,56Гр,40.05Гр, 25Гр и 60-70 Гр в самостоятельном режиме, СОД10-16 Гр («Boost») в послеоперационном режиме после органосохраняющих операций. Используется непрерывный курс лучевой терапии. Облучение проводится на

гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Томотерапия используется как стандартная методика фракционирования при подведении разовых и суммарных очаговых доз. Основное преимущество - гипофракционирование при РОД \leq 2,5 Гр.

Интраоперационная лучевая терапия применяется при органосохраняющих операциях на молочной железе при T1-2N0-1M0. Облучается ложе удаленной опухоли электронным пучком в РОД 10-20 Гр с целью девитализации оставшихся в ней злокачественных клеток.

Лучевая терапия в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Стадия (TisN0M0).

Внутрипротоковая карцинома *insitu*.

После выполнения радикальной резекции обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу, РОД 1,8-2Гр, СОД 45-50 Гр.

При расстоянии от края опухоли до края кожи менее 2 мм обязательным является дополнительная локальная лучевая терапия на ложе опухоли, РОД 2 Гр, СОД 10-16Гр.

Возможно применение режима гипофракционирование лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр, на всю молочную железу. РОД 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40.05 Гр, РОД 5,0 Гр, 5 фракций, СОД 25 Гр.

После выполнения мастэктомии с лимфодиссекцией послеоперационная лучевая терапия не проводится.

Дольковая карцинома *insitu*:

Варианты хирургического лечения аналогичны таковым при внутрипротоковой карциноме *insitu*.

Послеоперационная лучевая терапия не проводится за исключением плеоморфного варианта, лечение которого проводится как и внутрипротоковой карциноме *insitu*

I стадия(T1N0M0)

После органосохраняющей операции проводится послеоперационное облучение всей молочной железы, в РОД 1,8-2 Гр, СОД 50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли, в РОД 2 Гр, СОД 10-16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок).

Возможно применение режима гипофракционирование лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр, на всю молочную железу. РОД 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40.05 Гр, РОД 5,2 Гр, 5 фракций, СОД 26 Гр.

Интраоперационная лучевая терапия применяется при органосохраняющих операциях на молочной железе при T1-2N0-1M0. Облучается ложе удаленной опухоли электронным пучком в РОД 10-20 Гр с целью девитализации оставшихся в ней злокачественных клеток. Интраоперационная лучевая терапия может проводиться на ложе подмышечных лимфатических узлов при N1-2 с той же целью. Пациентам после ИОЛТ «буст» облучение не показано. Облучение «буст» показано больным до 50 лет, но может и не проводиться при сочетании факторов низкого риска развития местного

рецидива (широкие края резекции, N0, отсутствие опухолевой инвазии). У больных старше 70 лет с сопутствующей со стороны ССС с гормонозависимыми опухолями и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости.

Может быть использован режим гипофракционирования лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр на молочную железу.

Примечание. После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

II- IIIВ стадии (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0,T2N1M0; T3N0M0,T3N1M0)

После органосохраняющей операции:

- при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах проводится послеоперационное облучение всей молочной железы: РОД 1,8-2 Гр СОД 45-50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли(по показаниям) в СОД 10-16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия либо электронный пучок).

Возможно применение режима гипофракционирование лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр, на всю молочную железу. РОД 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40.05 Гр, РОД 5,2 Гр, 5 фракций, СОД 26 Гр.

При поражении регионарных лимфатических узлов обязательно проводится послеоперационная лучевая терапия на над- и подключичную области на стороне поражения: РОД 1,8-2 Гр СОД 45-50 Гр.

Интраоперационная лучевая терапия проводится РОД 10-12Гр однократно.

Примечание. Пациентам после ИОЛТ «буст» облучение не показано.

Послеоперационная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД до эквивалентной дозы 50 Гр). Поля облучения: надподключичное, подмышечное, парастернальное, грудная стенка (при pT3, 4)[11,12](УД – А);

Таблица 14. Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после органосохраняющих операций

-	0 стадия Внутри- протоковая карцинома insitu	I стадия	IIA стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0) IIB стадия (T2N1M0; T3N0M0) IIIA стадия (T3N1M0)		IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)
Органо- сохраня- ющая операция	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 5-7 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками PTV – (CTV + 5-7 мм) Из зоны ЛТ исключается musculuspectoralismajor PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи	При отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (N-)	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 5-7 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть промаркировано скрепками PTV – (CTV + 10 мм) Из зоны ЛТ исключается musculuspectoralismajor PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 5-7 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками PTV – (CTV + 10 мм) PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи Из зоны ЛТ исключается musculuspectoralismajor Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)	
		С наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+)	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 3-5 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками		

			PTV – (CTV + 10 мм) Из зоны ЛТ исключается musculuspectoralismajor PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у	
--	--	--	--	--

Таблица 15. Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после радикальной мастэктомии

-	0 стадия Внутри- прото- ковая карци- номainsitu	I стадия	IIA стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0); IIB стадия (T2N1M0; T3N0M0); IIIA стадия (T3N1M0).	IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)	IIIC стадия (ТлюбаяN3M0)	
Ради- кальная маст- эктомия	Лучевая терапия не проводится		- отсутствие метастатическо го поражения подмышечных лимфоузлов, - размер опухоли < 5 см, - позитивный край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV +5-7 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 5-7 мм) Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 5-7 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм) Зоны субклинического распространения: Подмышечные Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)
			- отсутствие метастатическо го поражения подмышечных лимфоузлов и размер опухоли	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 5-7 мм) Зоны		

		<p>> 5 см, T4 - поражение подмышечных лимфоузлов (N+, T0-3), - положительны й край резекции</p>	<p>субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у СТВ (лимфоузлы) РТV (СТВ + 5-7 мм)</p>		
--	--	--	--	--	--

Лучевая терапия при метастатическом РМЖ.

• Метастатическое поражение головного мозга

При солитарном метастазе в головном мозге тактика лечения должна определяться консилиумом с участием хирурга-маммолога, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга для определения тактики лечения (хирургическое, радио-, химиотерапевтическое, назначение темозоломида).

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- a. РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- b. РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- c. РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- d. РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

- a. стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- b. стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- c. локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

После окончания облучения обязательна консультация химиотерапевта.

• Метастатическое поражение костей

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При локализации метастатического поражения в шейном и грудном отделах подводится РОД 2,5 Гр, 3 Гр, 4 Гр, 8 Гр до СОД 25 Гр, 30 Гр, 24 Гр и при длине поля облучения свыше 10 см. При локальном облучении зоны менее 10 см СОД может быть увеличена до 28 Гр. При единичном поражении других костей скелета СОД может составить 60 Гр с учетом толерантности окружающих нормальных тканей.

При выраженном болевом синдроме и отсутствии сдавления спинного мозга в зоне планируемого облучения с симптоматической обезболивающей целью возможно проведение однократного локального облучения зоны поражения в СОД 8 Гр.

• Метастатическое поражение печени

При выявлении метастатического солитарного очага в печени тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта. При отказе от проведения системной терапии и от хирургического удаления метастаза проводится лучевая терапия.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

При множественном поражении возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30-40 Гр.

5.3 Медикаментозное лечение.

Химиотерапия.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления

чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.

- адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически и гистологически верифицированные РМЖ;
- при лечении местно- распространенных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах/ отдаленные органы – легкие, печень, головной мозг, костная структура;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных фенотипах опухоли (тройной негативный, Her2-негативный рак).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;

- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при РМЖ, они могут быть использованы при проведении как неоадьювантной (индукционной) химиотерапии так и адьювантной полихимиотерапии, с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, а так же при рецидивных или метастатических опухолях.

Неоадьювантная терапия

Обоснованиями для назначения неоадьювантной системной терапии РМЖ являются:

- высокая вероятность скрытого (микростаатического) распространения;
- возможность сократить объем хирургического вмешательства в пределах «чистых» резекционных краев;
- возможность оценить клинический ответ на терапию *in vivo*;
- доступность точной патоморфологической оценки степени регрессии опухоли;
- возможность специальных исследований биопсийного опухолевого материала до, во время и после завершения первичного системного лечения.

Примечание. При медулярном раке и аденокистозной карциноме адьювантная химиотерапия может не потребоваться (при отсутствии поражения лимфатических узлов);

Таблица 16. Системная терапия РМЖ в зависимости от риска.

Менструальный статус	Низкий риск	Высокий риск
Гормоночувствительные опухоли		
Менструирующие	Антиэстрогены Ингибиторы CDK4/6+ЭТ	Химиотерапия + антиэстроген (при выключении функции яичников)
Постменопауза	Антиэстрогены; Ингибиторы ароматазы Ингибиторы CDK4/6+ЭТ	Гормонотерапия (антиэстрогены; ингибиторы ароматазы) или Химиотерапия + Гормонотерапия (антиэстрогены; ингибиторы ароматазы)
Гормонорезистентные опухоли		
Менструирующие	Ингибиторы CDK4/6+Фулвестрант	Химиотерапия
Постменопауза	Ингибиторы CDK4/6+Фулвестрант	Химиотерапия

Адьювантная/неоадьювантная* системная терапия в зависимости от молекулярно-биологического подтипа

1. Люминальный A тип.

При раннем РМЖ(T1-2N0M0) гормонотерапия проводится только при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний и/или наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению до достижения максимального эффекта с последующей лучевой терапией.

При T2-4N1-3M0 местно- распространенном неоперабельном РМЖ рекомендуется назначение гормонотерапии препаратами антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы, целесообразно проводить лечение до достижения максимального эффекта с клиническо-инструментальной оценкой каждые 3 месяца.

*В большинстве случаев назначение адьювантной/неоадьювантной химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии) возможно при наличии не менее двух параметров:

- распространенном процессе (≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; $\geq T3$);
- G III;
- молодой возраст;
- наличие беременности;
- увеличение исходных показателей Ki67 при повторной биопсии/ послеоперационного материала, после проведенной неоадьювантной гормонотерапии.

2. Люминальный B (HER2 отрицательный). Гормонотерапия + химиотерапия в большинстве случаев;

- При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адьювантная гормонотерапия. В остальных случаях, химиотерапия антрациклин- и таксаносодержащими схемами в дополнение к гормонотерапии;
- Добавление препаратов платинового ряда в режим адьювантной химиотерапии только в случае наличия мутации гена BRCA1/2.

3. Люминальный B тип (HER2 положительный). Химиотерапия + анти-HER2 терапия + гормонотерапия;

- При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адьювантная гормонотерапия; химиотерапия и трастузумаб не показаны;
- При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна химиотерапия паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей гормонотерапией);
- При T2-T4 (> 20 мм) или N+: первым этапом антрациклины, далее таксаны + трастузумаб \pm пертузумаб (с последующей гормонотерапией);
- При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим ТСН;

4. HER2 положительный (не люминальный). Химиотерапия + анти-HER2 терапия.

- При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана;
- При T1b (> 5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможно проведение химиотерапии таксанами (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом;
- При T1c-T4 (> 10 мм) или N+: первым этапом антрациклины, далее таксаны + трастузумаб \pm пертузумаб;
- При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован

режим ТСН;

5. *Тройной негативный (протоковый)*. Химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов;

- При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана;
- Добавление препаратов платинового ряда в режим адъювантной химиотерапии только в случае наличия мутации гена BRCA.

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

- Неoadъювантный режим*: пембролизумаб 200 мг (1 раз в 21 день) + паклитаксел + карбоплатин – всего 4 цикла, затем пембролизумаб 200 мг (1 раз в 21 день) + доксорубин/эпирубин + циклофосфамид – всего 4 цикла
- Адъювантный режим*: монотерапия пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день – 9 циклов.

Режимы нео- и адъювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы.

1. доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса (АС)*.
2. АС x 1 раз в 3 недели, 4 цикла, далее
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса, **или**
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений, **или**
 - паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса.
3. АС x 1 раз в 3 недели, 4 цикла, далее
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса**, **или**
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АУС 2 в/в в еженедельно, 12 введений**, **или**
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АУС 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса**, **или**
 - паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса**.
4. АС в 1-й день, **каждые 2 недели**, 4 курса*[†]. С 3 по 8-й дни каждого курса назначить КСФ – граноцит 33,6млн.МЕ п/к. далее
 - паклитаксел 80 мг/м² еженедельно, 12 недель, **или**
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса, **или**
 - паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса.

- при выявлении мутации BRCA1,2 к режиму с таксанами возможно добавление платиновых препаратов – цисплатин 75мг/м² или карбоплатин АUC 5-6 – 4 курса.
- 5. циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 недели, 4-6 курсов***.
- 6. доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4-6 курсов***.
- 7. доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доксорубин 50мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.+ циклофосфамид 500мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 курсов. Проводится с поддержкой препаратами Г-КСФ (филграстим, граноцит, ленограстим).
- * При невозможности или наличия противопоказаний для назначения доксорубина, возможно заменить препарат на эпирубинин 75-100мг/м² в/в кап в 1-й день.
- ** При BRCA-ассоциированном РМЖ.
- † Является приоритетными для пациенток молодого возраста, с высоким риском рецидивирования, отечно-инфильтративной формой или местно-распространенным РМЖ.
- *** При наличии противопоказаний для назначения антрациклинов.

Режимы нео- и адьювантной химиотерапии HER2-положительного рака молочной железы:

Таблица 17. Рекомендуемые режимы неoadьювантной лекарственной терапии HER2- положительного РМЖ [9]

АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 ^{1,5,6,7}	АС (доксорубин 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 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,5,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1,5,6,7}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 4 цикла
DCH × 6 ^{6,7}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз

	в 3 нед., 6 циклов
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 9}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1, 2, 3, 5, 6, 7}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в еженедельно, 8 введений
АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10}	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 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{4, 6, 7, 8, 10}	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

¹ Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС).

² Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

³ Рекомендуются профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).

⁴ При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.

⁵ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина, эпирубицина) и антиHER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁶ Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

⁷ 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.

⁸ Режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или N+.

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

¹⁰ Возможно использование фиксированной комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб с гиалуронидазой (независимо от массы тела пациента) для подкожного введения с нагрузочной дозой 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и поддерживающей дозой (каждые 3 недели) 600мг пертузумаба/600мг трастузумаба.

Таблица 18. Рекомендуемые режимы адьювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ [9].

АС × 4 → (D + трастузумаб) × 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 цикла → доцетаксел 75 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.; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,3,4,10}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
(P + трастузумаб) × 12 ^{5,10}	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений +

	<p>трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
$(DC + \text{трастузумаб}) \times 4^{5,6}$	<p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.</p>
$DCH \times 6^{2,3,4}$	<p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
$AC \times 4 \rightarrow$ $(P + \text{трастузумаб})$ $\times 12^{1,2,3,4,6,7,10}$	<p>AC (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
$AC \times 4 \rightarrow$ $(P + \text{трастузумаб})$ $\times 4^{1,2,3,4,6,7}$	<p>AC (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
$AC \times 4 \rightarrow$ (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) $\times 4^{1,2,3,8,10}$	<p>AC (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.</p>
$(DCH + \text{пертузумаб})$ $\times 6^{2,3,8,10}$	<p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.</p>
Трастузумаб-	Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз

- ¹ Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубин и эпирубин) и анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).
- ² Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.
- ³ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.
- ⁴ Оптимальная длительность адъювантной терапии трастузумабом составляет 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии.
- ⁵ Рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0
- ⁶ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).
- ⁷ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.
- ⁸ Режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес
- ⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (± пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли в молочной железе, урT1-4 (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) или при наличии инвазивной резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах, урN≥1 (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе). 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.
- ¹⁰ Возможно использование фиксированной комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб с гиалуронидазой (независимо от массы тела пациента) для подкожного

ведения с нагрузочной дозой 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и поддерживающей дозой (каждые 3 недели) 600мг пертузумаба/600мг трастузумаба.

Режимы нео- и адьювантной химиотерапии HR и HER-2-отрицательного (тройного негативного) рака молочной железы:

1. Неoadьювантный режим: Пембролизумаб 200 мг 1 раз через каждые 21 день в комбинации с Паклитакселом и Карбоплатином (4 курса), затем Пембролизумаб 200 мг 1 раз через каждые 21 день в комбинации с Доксорубицином или Эпирубицином и Циклофосфамидом (4 курса).
2. Адьювантный режим: монотерапия Пембролизумабом 200 мг, 1 раз через каждые 21 день (9 курсов).

Адьювантная (неoadьювантная) гормонотерапия РМЖ

Гормонотерапия для пациенток пременопаузального возраста

После завершения системной химиотерапии и продолжающейся менструальной функции показано выполнение двусторонней овариэктомии или выключение функции яичников назначением агонистов релизинг-гормона ЛГГ с последующим назначением антиэстрогена в течение 5 лет. При прекращении менструальной функции после получения курсов ПХТ и определения уровня эстрадиола в крови для подтверждения истинной менопаузы назначают антиэстроген.

1. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет.
2. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 10 лет, при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза:
 - возраст ≤ 35 лет;
 - сохранная функция яичников после адьювантной химиотерапии;
 - T3–4;
 - поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
 - G III;
 - положительный HER2, высокий Ki67.
3. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет, далее ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза:
 - возраст ≤ 35 лет;
 - сохранная функция яичников после адьювантной химиотерапии;
 - T3–4;
 - поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
 - G III;
 - положительный HER2, высокий Ki67.
4. Овариальная супрессия¹ + тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно /ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. При наличии

показаний к проведению адъювантной химиотерапии и сохранной функции яичников после завершения химиотерапии.

5. Абемациклиб* 150 мг 2 раза в сут. в комбинации с эндокринной терапией для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива (* регистрация данного показания ожидается).

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

¹ Для достижения овариальной супрессии возможно использовать следующие методы:

- хирургическая кастрация (билатеральная овариэктомия); наиболее эффективный метод, вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лекарственный (аналоги ЛГРГ: гозерелин 3,6 мг в/мп/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 12 нед; или бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней; или лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней): вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста.

Для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови; определение ФСГ в период лечения аналогами ЛГРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 недель после первого введения аналогов ЛГРГ. Аналоги ЛГРГ вводятся ежемесячно.

- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен, обычно назначается на срок 2–5 лет.

Гормонотерапия РМЖ для пациенток менопаузального возраста

1. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет.

2. Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет.

При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза:

- сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- Т3–4;
- поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
- G III;
- положительный HER2, высокий Ki67;

3. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 10 лет. При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза:

- сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- Т3–4;
- поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
- G III;
- положительный HER2, высокий Ki67.

4. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет, далее ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза:

- сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- ТЗ–4;
- поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
- G III;
- положительный HER2, высокий Ki67.

5. * Абемациклиб 150 мг 2 раза в сут. в комбинации с эндокринной терапией для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива - непрерывно на протяжении 2 лет или до возникновения рецидива заболевания или развития непереносимой токсичности.

РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- При люминальном А типе РМЖ первым этапом проводят гормонотерапию антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе. При этом эффект химиотерапии должен оцениваться не ранее, чем через 3 месяца после начала лечения. При прогрессировании заболевания на фоне I линии гормонотерапии, больную переводят на II, затем III линии химиотерапии.

- Химиотерапия мРМЖ назначается пациенткам с отрицательными РЭ и РП, а также у больных с высоким уровнем Ki67 $>20\%$ и Her-2/neu (3+).

- В качестве химиотерапии I линии используют антрациклин-содержащие схемы: АС, FАС, FЕС, САF, АТ, СТ.

- При прогрессировании процесса 2-3 линия химиотерапии с включением таксанов, винорельбина, капецитабина, препаратов платины, гемцитабина.

- При противопоказании к антрациклинам CMF, монотерапия капецитабином.

- **Высокий риск:** пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, висцеральным поражением, гормонотрицательными рецепторами:

- 1) FАС, САF, АТ, СТ, капецитабин;

- 2) при прогрессировании процесса проведение 2-3 линии химиотерапии с таксановыми препаратами;

- 3) при резистентности к таксанам в схему подключают капецитабин, гемцитабин, винорельбин, препараты платины, липосомальный доксорубицин. Химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (трастузумаб, лапатиниб);

- 4) химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (1-я линия терапии мРМЖ), трастузумаб, лапатиниб);
- 5) при частичном или отрицательном ответе продолжают пробные курсы химиотерапии препаратами, проявляющими чувствительность к РМЖ;
- 6) при отсутствии ответа на все линии противоопухолевой терапии, больные переводятся на поддерживающую терапию (категория В).

Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ

Предпочтительные монорежимы:

Антрациклины:

- Доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели или 20 мг/м² в/в еженедельно;
- пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 4 недели (при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов);

Таксаны:

- Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели, или 80 мг/м² в/в еженедельно;

Антиметаболиты:

- Капецитабин 2000-2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели;
- Гемцитабин 800-1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 недели;

Микротрубочковые ингибиторы:

- Винорельбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели;
- Эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели;

PARP ингибиторы:

- Олапариб 300 мг внутрь, два раза в день, каждые 28 дней (при наличии мутации BRCA).

Другие монорежимы:

- Циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно с 1-21 день, каждые 28 дней;
- Карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3-4 недели;
- Доцетаксел 60–100 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
- Альбумин-связанный паклитаксел 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели, или 100-125 мг/м² в/в в 1,8, и 15-й дни, каждые 28;
- Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
- Эпирубицин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
- Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; • Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю;
- Иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину).

Комбинированные режимы:

1. САФ: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели;

2. FАС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
3. FЕС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубин 50-100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
4. АС: доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
5. ЕС: эпирубин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
6. СМФ: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели;
7. Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 1900мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели;
8. GT: паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1250 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, дни каждые 3 недели;
9. Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC-2 в/в в 1-й,8-й дни, каждые 3 недели;
10. Паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно (или карбоплатин АUC5-6 каждые 3 недели, или цисплатин 75мг/м² каждые 3 недели);
11. Паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10мг/кг в 1-й и 15-й дни, каждые 4 недели;
12. Циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим);
13. Капецитабин 2000 мг/м²/сут внутрь в 1-14- й дни + винорелбин 25 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
14. Винорелбин 25 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 8 мг/кг 1 введение, далее 6 мг/кг каждые 3 недели

Химиоиммунотерапия HER2-отрицательного РМЖ

- Альбумин-связанный паклитаксел 100 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед (для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках.

Для лечения HR и HER-2 негативного рецидивирующего нерезектабельного РМЖ (местного, регионального), либо РМЖ 4 ст. (M1) в качестве 1-й линии терапии рекомендуется применение следующих комбинаций, при условии положительной экспрессии PD-L1 (CPS \geq 10) клетками опухоли, определяемой валидированным тестом[13-15];

1. Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Паклитаксел 90 мг\м² (альбумин-связанный паклитаксел 100 мг\м²), день 1-й, 8-й, 15-й, каждые 28 дней.
2. Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Гемцитабин 1000 мг\м², день 1-й, 8-й, каждые 21 день; Карбоплатин АUC 2, день 1-й, 8-й, каждые 21 день.

Таргетная (анти-HER2) терапия

1. Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели +

трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (**предпочтительный режим в 1-й линии терапии**)

2. Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели или 80 мг/м² в/в еженедельно. (**предпочтительный режим в 1-й линии терапии**).

3. Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.

4. 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 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели.

5. 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 недели + паклитаксел или 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й день + карбоплатин АУС 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й день, каждые 4 недели.

6. 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 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели или 80-90 мг/м² в/в еженедельно.

7. 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 недели + доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.

8. 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 недели + винорельбин 30-35 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели или 25 мг/м² в/в еженедельно.

9. 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 недели + капецитабин 2000-2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.

10. Лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.

11. Лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно).

12. Трастузумаб дерукстекал*1 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (* препарат применять после регистрации на территории РК) (**предпочтительный режим во 2-й линии (категория 1)**). В 1-й линии в случае развития рецидива во время или в течение шести месяцев после завершения неоадьювантной или адьювантной антиHER2-терапии по поводу рРМЖ.

Примечание: 1- для больных с нерезектабельным или метастатическим РМЖ с низкой экспрессией HER2 (ИГХ+ или ИГХ2+/FISH/CISH-) при прогрессировании на химиотерапии или при развитии рецидива во время или в течение шести месяцев после завершения адьювантной химиотерапии по поводу рРМЖ.

Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костных структур

1. Бисфосфонаты:

- Золедроновая кислота 4 мг в/в, в течение 15 минут каждые 4 недели или каждые 3

месяца;

- Памидроновая кислота 90 мг в/в, в течение 2-4 ч каждые 4 недели или каждые 3 месяца.

Применение бисфосфонатов должно начинаться сразу же после обнаружения и рентгенологического подтверждения наличия костных метастазов и продолжаться неопределенно долго, в зависимости от переносимости, при регулярном мониторинговании функции почек (определение уровня креатинина перед очередным введением препарата). Для предупреждения гипокальциемии целесообразна коррекция предрасполагающих гипокальциемии и недостаточности витамина D, а также использование препаратов Ca и витамина D в процессе терапии.

2. Деносумаб

Рекомендуемая доза составляет 120 мг 1 раз каждые 4 недели подкожно в область живота, плеча или бедра. В течение первого месяца терапии дополнительно препарат вводится в дозе 120 мг п/к в 8-й и 15-й дни. В течение курса лечения рекомендовано дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Аналоги ЛГРГ¹

- Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
- Гозерелин 3,6 мг, п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1р/12 нед
- Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
- Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов²

- Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
- Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно

Антагонисты рецепторов эстрогенов³

- Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый мес. – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)³

- Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно
- Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
- Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 недели.^{3,5}

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)³

- Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
- Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно^{3,6}

Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6

- Абемациклиб 200 мг 2 раза в сутки ежедневно

- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
- Палбоциклиб 125мг/сут внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 недели + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла
- Палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 недели + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) ^{3,4}
- Рибоциклиб 600мг/сут внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) ³
- Рибоциклиб 600мг/сут внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла ²

Прогестагены³

- Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь ежедневно
- Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно

Примечание:

¹ - Только для больных в пременопаузе.

² - Для больных в пременопаузе и менопаузе.

³ - Только для больных в менопаузе.

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

⁵ - Для больных HER2-отрицательным РМЖ в качестве первой линии гормонотерапии; при прогрессировании на фоне терапии летрозолом и палбоциклибом нет данных об эффективности другой линии гормонотерапии с включением палбоциклиба.

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

Гормонотерапия для эстроген и/или прогестерон-положительного рецидивного или диссеминированного рака молочной железы

Пременопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

- Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (тамоксифен или торемифен) или хирургическая кастрация /подавление функции яичников плюс гормонотерапия, как для женщин в постменопаузе.

Пременопаузальный возраст и HER2-положительный тип

- Тамоксифен ± трастузумаб или

- хирургическая кастрация /подавление функции яичников плюс гормонотерапия, как для женщин в постменопаузе.

Постменопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

- Нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол)
 - Тамоксифен или торемифен
- Мегестрола ацетат
- Стероидные ингибиторы ароматазы (эксеместан)
- Эксеместан + эверолимус^{1,2}
- Эверолимус + фулвестрант
- Эверолимус + тамоксифен
- Палбоциклиб + ингибиторы ароматазы (категория 1)^{2,3}
- Палбоциклиб + фулвестрант (категория 1)^{2,4}
- Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы (категория 1)^{2,3}
- Рибоциклиб + фулвестрант (категория 1)
- Абемациклиб + фулвестрант⁷
- Абемациклиб + ингибитор ароматазы³
- Абемациклиб в монотерапии⁷
- Антагонисты рецепторов эстрогенов (фулвестрант, категория 1)⁶
- Алпелисиб* + фулвестрант

Постменопаузальный возраст и HER2-позитивный тип

- Ингибиторы ароматазы ± трастузумаб
- Ингибиторы ароматазы ± лапатиниб
- Ингибиторы ароматазы ± лапатиниб + трастузумаб
- Фулвестрант ± трастузумаб
- Тамоксифен ± трастузумаб

Примечание:

¹ - Комбинация экземестана с эверолимусом может быть рассмотрена для пациентов, которые отвечают критериям отбора клинического исследования BOLERO-2 (прогрессирование в течение 12 месяцев после окончания лечения или при приеме нестероидных ингибиторов ароматазы).

² - При прогрессировании на терапии CDK4/6 ингибиторами, нет данных для продолжения лечения режимом, содержащим CDK4/6 - ингибитор. Аналогичным образом, если есть прогрессирование заболевания, при использовании режима, содержащего эверолимус, нет данных для продолжения лечения режимом, содержащим эверолимус.

³ - Палбоциклиб (PALOMA-1), рибоциклиб (MONALEESA) и абемациклиб (MONARCH-3) в сочетании с ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол или экземестан) можно рассматривать как вариант терапии первой линии для пациентов в пре-постменопаузе с положительным гормональным статусом и HER2-негативным метастатическим раком молочной железы.

⁴ - Для женщин в постменопаузе или женщин в пременопаузе, получавших агонисты ЛГРГ, с положительным гормональным статусом и HER2-негативным

рецептором метастатического рака молочной железы, на фоне прогрессирования после предшествующей адъювантной или эндокринной терапии.

⁵ - Назначается после прогрессирования после предшествующей эндокринной терапии.

⁶ - В клиническом исследовании (S0226) у женщин с гормон-положительным раком молочной железы, без предшествующей химиотерапии или эндокринной терапии по поводу метастатического процесса показало, что добавление фулвестранта к анастрозолу привело к продлению времени до прогрессирования. Подгрупповой анализ показал, что пациенты без предшествующего назначения в адъювантном режиме тамоксифена, и прошедшие более 10 лет после постановки диагноза получили наилучший результат от лечения. Два исследования с аналогичным дизайном (FACT и SOFEA) не продемонстрировали преимущества во времени до прогрессирования при добавлении фулвестранта к анастрозолу.

⁷ - Назначается после прогрессирования на предшествующей гормонотерапии или предшествующей химиотерапии при прогрессировании процесса.

* в комбинации с фулвестрантом может рассматриваться для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

- **Низкий риск:** пациенты с длительным безрецидивным периодом, положительными гормональными рецепторами, или только костным поражением, без поражения внутренних органов;
- Проведение гормонотерапии у менопаузальных больных ингибиторами ароматазы,
- При прогрессировании процесса больным назначаются антиэстрогены;
- При дальнейшем прогрессировании процесса III линия гормонотерапии – фулвестрант;
- При рефрактерности к фулвестранту переходят на химиотерапию;
- У женщин в пременопаузе при наличии 8 и более метастатических лимфатических узлов после завершения ПХТ и при достижении стабильного клинического эффекта, продолжающейся менструальной функции показано выключение функции яичников (агонисты рилизинг-гормонов ЛГГ или овариэктомия) с последующим назначением антиэстрогена до прогрессирования процесса;
- При гиперэкспрессии Her 2/neu (+3) или Her-2/neu (2+), подтвержденная ISH (амплификация +) в схему лечения химиотерапии включается трастузумаб. У больных с прогрессированием на таргетной терапии трастузумабом возможен переход на вторую линию таргетной терапии с включением лапатиниба 1250 мг/сут в комбинации с капецитабином или паклитакселом, при дальнейшем прогрессировании – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессии или развития непереносимой токсичности;

- Для больных с люминальным В типом РМЖ рекомендовано таргетная терапия лапатинибом 1250 мг/сут в комбинации с гормональной терапией – ингибиторами ароматазы;
 - При наличии костных метастазов при любых стадиях заболевания включение в схему лечения бисфосфонатов (памидроновая кислота, золедроновая кислота, денозумаб);
 - При необходимости – подключение ЛТ.
- При наличии метастазов головного мозга:
- химиолучевая терапия с включением всех тропных препаратов, проникающих через ГЭБ, в т.ч. и темодала;
 - больным РМЖ с изъязвленной опухолью, осложненной инфицированием, кровотечением, выполняется паллиативная мастэктомия с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

Таблица 19. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1,7]

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	паклитаксел	175 мг/м ² 1-й день, в/в	
Антагонисты пириимидина – фторпириимидины	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14дни, таблетки, внутрь	С
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка	винорельбин	25 мг/м ² 1,8, 15 дни, в/в	А
	эрибулин	1,4 мг/м ² в/в в	
Ингибитор человеческого фермента поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP)	олапариб	300 мг, 2 раза в сутки, таблетки, длительно, внутрь	А
	талазопариб	1мг ежедневно, , таблетки, длительно, внутрь	
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А В
	трастузумаб	2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в	
	трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3	

		недели	
	пертузумаб	420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в	
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубин	50-60 мг/м ² , 1-й день, в/в	А
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметоболиты - антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-1 дни каждой недели, внутрь	А
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	тамоксифен	40 мг/сут, внутрь	В
	торемифен	60 мг/сут. внутрь	
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)	эверолимус	10 мг/сут. внутрь	В
	эксеместан	25 мг/сут. внутрь ежедневно	В
Прогестагены	медроксипрогестерона ацетат	500 мг/сут. внутрь	В
	мегестрола ацетат	160 мг/сут. внутрь	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6	абемациклиб	150 мг 2 раза в сутки	В
	рибоциклиб	600 мг внутрь 1 раз/сут	
	палбоциклиб	125 мг внутрь 1 раз/сут	
Антагонисты рецепторов эстрогенов	фулвестрант	500 мг в/м	В
	лапатиниб	1250 мг внутрь 1 раз/сут	С
Аналоги ЛГРГ	трипторелин	3,75 мг в/м	С
	гозерелин	3,6 мг п/к 1р/28 дн или 10,8 мг п/к 1р/12нед	В
	бусерелин	3,75 мг в/м	
	лейпрорелин	3,75 мг в/м	
Ингибитор ароматазы третьего поколения (нестероидные)	летрозол	2,5 мг внутрь	В
	анастрозол	1 мг/сут. внутрь	
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мг/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	А
Противоопухолевый антибиотик	эпирубицин	60–90 мг/м ² в/в в	А

Иммуноонкологические препараты	пембролизумаб	200мг в/в 1 раз в 21 день	А
--------------------------------	---------------	---------------------------	---

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения): нет.

5.4 Хирургическое вмешательство [1].

Оперативное лечение – основной, а в ряде случаев – единственный метод лечения (cancer in situ).

1) Радикальная мастэктомия по Холстеду– одноблочное удаление молочной железы вместе с большой и малой грудной мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчаткой с лимфатическими узлами в пределах анатомических футляров.

2) Расширенная подмышечно-грудинная радикальная мастэктомия одноблочное удаление молочной железы с грудинными мышцами, подключично-подмышечной и подлопаточной клетчаткой, а также с участком грудной стенки с парастермальными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами.

3) Функционально щадящие операции:

- Модифицированная радикальная мастэктомия – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением большой грудной мышцы.
- Модифицированная мастэктомия по Маддену – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением обеих грудных мышц.

4) Простая мастэктомия – удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы. Показания: распадающаяся опухоль, преклонный возраст, тяжелые сопутствующие заболевания.

5) Радикальная секторальная резекция – удаление сектора вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой и малой грудной мышцы, подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в одном блоке.

6) Секторальная резекция – удаление сектора молочной железы до подлежащей фасции. Выполняется только в диагностических целях или в комбинации с лучевой терапией при раке in situ.

7) Биопсия сторожевого лимфоузла проводится с диагностической и лечебной целью при ранних стадиях заболевания. Проводится удаление лимфоузлов 1го уровня с гистологическим экспресс - исследованием для определения наличия элементов злокачественной опухоли. Определение сторожевых лимфатических узлов возможно с использованием радиоактивного коллоида и/или синего красителя. Предпочтительным является комбинированный метод определения*.

NB! Смотрите КП «*Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), обнаружения сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы и меланоме».

Показания к выполнению органосохраняющих операций:

- наличие узловой формы рака размером до 2,0 см;

- отсутствие мультицентричности и мультифокальности опухолевого роста (на маммограммах, данных УЗИ, клинического осмотра);
- медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 месяца (по данным анамнеза);
- благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения хорошего косметического результата операции;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;
- желание больной сохранить молочную железу;
- удовлетворительный объективный ответ опухоли (частичная и полная регрессия опухоли) на предшествующее неоадьювантное системное лечение.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях РМЖ по желанию пациентки при любой локализации опухоли.

Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств.

- Реконструкция молочной железы с помощью эндопротеза (импланта). Данный вид операции подразумевает установку временного (эспандера) или постоянного протеза под большую грудную мышцу позволяющего компенсировать дефект за счёт своего объёма, после мастэктомии.

- Одномоментная реконструкция: выполняется кожнососокберегающая мастэктомия с фасцией большой грудной мышцы. В случае выявления опухолевых клеток в ткани за соском при экспресс-гистологическом исследовании, сосок с ареолой удаляется.

- Отсроченная реконструкция молочной железы (эндопротезом/аутоканями) Метод лечения больных раком молочной железы, заключается в хирургическом ремоделировании отсутствующей молочной железы после радикального лечения. Данный вид лечения не требует длительного пребывания в стационаре, характеризуется коротким периодом реабилитации и низким уровнем ассоциированных осложнений и сохранением высокого уровня жизни женщин, утративших молочную железу. Показаниями к выполнению отсроченной реконструкции является выраженный косметический дефект после проведенного радикального оперативного лечения у больных РМЖ, т.е. отсутствие железы. Эта категория пациенток, которым невозможно выполнить одномоментную РМЭ с реконструкцией, т.к. проведение послеоперационной лучевой терапии может отрицательно влиять на эстетические результаты данного вида операции, наличие у больных местно-распространенного процесса, когда риск возникновения рецидива вероятен без адекватного адьювантного лечения.

- Реконструкция молочной железы собственными тканями (аутопластика); Данный вид реконструкции подразумевает замещение дефекта за счёт собственных тканей. В основном используются 2 вида операций: Реконструкция молочной железы путем замещения TRAM лоскутом(использование лоскута на основе прямых мышц живота) и реконструкция молочной железы путем замещения торако-дорсальным лоскутом, который применяется в сочетании с эндопротезом.

Хирургическое лечение при метастатическом РМЖ

- санитарная/простая мастэктомия (при угрозе кровотечений по жизненным показаниям);
- открытая биопсия печени (диагностическая операция при подозрениях на метастазы в печени);
- другие диагностические манипуляции на печени (резекция печени при наличии единичных метастатических очагов в печени);
- иссечение пораженного участка или ткани мозговых оболочек (при наличии солитарных метастатических очагов оболочек головного мозга);
- прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга (при наличии солитарных метастатических очагов в головном мозге);
- прецизионная резекция сегмента легкого (при наличии солитарных метастатических очагов в легких);
- лапароскопическая сальпингоовариэктомия (профилактическое двустороннее удаление придатков при гормонозависимых опухолях (РЭ+,РП+)РМЖ у пациенток предменопаузе);
- тотальная гистерэктомия с придатками (при метастатических поражениях яичников, тела матки);
- электрохимиотерапия при внутрикожных метастатических поражениях (комбинированное лечение, которое использует введение химиотерапевтических лекарств в ассоциации с электропорацией клеточной мембраны).

Противопоказания к хирургическому лечению при РМЖ:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- отдаленные метастазирования, наличие диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого и т.д.;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно–кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе [8] (УД – В).

Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика РМЖ – это предупреждение заболевания путем изучения этиологических факторов и факторов риска.

- нормализация семейной жизни;
- своевременное осуществление детородной функции;
- грудное вскармливание младенца;
- исключение браков при обоюдной онкологической отягощенности.

Вторичная профилактика РМЖ:

- раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желез;

Третичная профилактика:

- предупреждение, ранняя диагностика и лечение рецидивов, метастазов;
- применение полноценного режима питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи).

Профилактическая мастэктомия - снижающие риск хирургические вмешательства, такие как мастэктомия с реконструкцией, могут быть предложены женщинам, находящимся в Группе риска. Риск развития рака снижается примерно на 90–95 %, однако, абсолютные гарантии относительно возникновения в дальнейшем рака молочной железы невозможны. Показания к применению:

1. Показания к выполнению двусторонней профилактической мастэктомии у женщин, не имеющих на данный момент рака молочной железы (с целью снижения риска развития первичного рака молочной железы):

- мутации генов BRCA1 и BRCA2;
- отягощенный семейный анамнез (наличие рака молочной железы у родственников I– II линии) без доказанной мутации;
- гистологические факторы риска – атипичная протоковая или лобулярная гиперплазия.

2. Показания к выполнению профилактической контралатеральной мастэктомии у женщин, имеющих на данный момент или в прошлом рак молочной железы:

- впервые выявленный односторонний рак молочной железы I–II стадии, либо рак молочной железы I–II стадии в анамнезе (с целью снижения риска развития рака в контралатеральной молочной железе и достижения симметрии с оперированной молочной железой);
- лобулярная карцинома *in situ*.

Противопоказания к применению:

- возраст старше 70 лет;
- общие противопоказания к хирургическому лечению;
- синхронные и метакронные злокачественные опухоли, за исключением рака кожи.

5.5 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

- в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
- в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
- с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- локальный контроль– при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- в объем контрольного обследования входят: УЗИ молочных желез, послеоперационных рубцов и регионарных зон метастазирования;
- маммография противоположной молочной железы;

- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

6. Индикаторы эффективности лечения:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель после системной терапии.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

- безрецидивная выживаемость (трехлетняя/ пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Абдрахманова Алия Жаналыковна – доктор медицинских наук, руководитель маммологического центра АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 2) Омарбаева Назгуль Айдарбековна – врач маммологического центра АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 3) Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 4) Смагулова Калдыгуль Кабаковна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 5) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ “Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан”

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Омарова Индира Милатовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3», г.Караганда.
- 2) Есенкулова Сауле Аскеровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии АО «Национальный медицинский университет».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2.2022.
- 2) AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing
- 3) Перевод с английского оригинального издания TNM Classification of Malignant tumors, 8 edition, Wiley-Blackwell, 2017;
- 4) Руководство Общие St.Gallen – 2015 по лечению раннего рака молочной железы (адаптированные экспертами Российского Общества Онкомаммологов [РООМ]). В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько, К.С. Николаев;
- 5) Gennari A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆ //Annals of Oncology. – 2021. – Т. 32. – №. 12. – С. 1475-1495.
- 6) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- 7) Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Paganí O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192. PMID: 30032243; PMCID: PMC7360146.
- 8) Burstein H. J. et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update //Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – №. 35. – С. 3959-3977.
- 9) Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-1220. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
- 10) Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы RUSSCO <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>.

- 11) Клинические рекомендации «Рак молочной железы АОР», 2021 <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021>
- 12) Fujii O., Hiratsuka J., Nagase N. et al. Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer* 2008; 15(1):86–92;
- 13) Cortes J., Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5; 396 (10265):1817-1828.
- 14) Lala M., Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020; 131:68-75.
- 15) Marabelle A., Fakih M., Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumors treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10): 1353-1365