Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	C50
Возрастная группа:	взрослые

2026
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОМАММОЛОГОВ

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 6
Термины и определения 9
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний) 10
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 17
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 17
2.1 Жалобы и анамнез 17
2.2 Физикальное обследование 18
2.3 Лабораторные диагностические исследования 18
2.4 Инструментальные диагностические исследования 28
2.5 Иные диагностические исследования 30
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 30
3.1 Тактика ведения больных РМЖ в зависимости от стадии процесса 30
3.1.1 Стадия 0 (TisN0M0) 31
3.1.1.1 TisN0M0 (DCIS) Протоковая карцинома *in situ* 31
3.1.1.2 Болезнь Педжета соска 33
3.1.2 Стадии I (T1N0M0), IIa (T2N0M0) 33
3.1.3 Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0) и T3N1M0 39
3.1.4 Стадии IIIA (T0-3N2M0), IIIB (T4N0-2M0), IIIC (T0-4N3M0) 42
3.1.5 Стадия IV (T0-4N0-3M1) 43
3.2 Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ) 44
3.3 Лучевая терапия 50
3.3.1 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии 0 (TisN0M0), рак *in situ* 51
3.3.2 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии I (cT1N0M0) и IIA (cT2N0M0) после органосохраняющей операции с лимфаденэктомией или БСЛУ 52
3.3.2.1 Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов с РМЖ cT1-2N0M0 после органосохраняющей операции с лимфодиссекцией/определением СЛУ 54

3.3.2.2 Показания к лучевой терапии у пациентов РМЖ cT1-2N0M0 с или без неоадъювантной лекарственной терапии после мастэктомии с реконструкцией/без реконструкции молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией/определением СЛУ 55
3.3.2.3 Показания к проведению лучевой терапии парастернальных лимфатических узлов 56
3.3.2.4 Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки ± зоны лимфооттока пациентам РМЖ с неоадъювантной лекарственной терапией/без неоадъювантной лекарственной терапии 56
3.3.2.5 Сроки начала послеоперационной лучевой терапии 57
3.3.2.6 Последовательность проведения лучевой терапии и лекарственной терапии в адъювантном периоде 57
3.3.3 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) 57
3.3.3.1 Показания к лучевой терапии молочной железы у пациентов T1-3N1M0 и T3N0M0 с или без неоадъювантной лекарственной терапии после органосохраняющей операции 58
3.3.3.2 Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов cT1-3N1M0 и T3N0M0 без неоадъювантной лекарственной терапии после органосохраняющих операций 58
3.3.3.3 Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов с T1-3N1M0 и T3N0M0 после неоадъювантной лекарственной терапии и после органосберегающей операции 59
3.3.3.4 Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у пациентов с cT1-3N1M0 и T3N0M0 без неоадъювантной лекарственной терапии после мастэктомии с реконструкцией/без реконструкции молочной железы 60
3.3.3.5 Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у пациентов T1-3N1M0 и T3N0M0 после неоадъювантной лекарственной терапии и после мастэктомии с/без реконструкции молочной железы 61
3.3.3.6 Показания к проведению лучевой терапии парастернальных лимфатических узлов 61
3.3.3.8 Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки ± зоны лимфооттока пациентам с РМЖ с неоадъювантной химиотерапией/без неоадъювантной химиотерапии 62
3.3.3.9 Сроки начала послеоперационной лучевой терапии 63
3.3.4 Лучевая терапия в лечении больных местно-распространенным первично неоперабельным инвазивным РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной формы 64
3.3.5. Рецидивный рак молочной железы 66
3.3.5.1 Лечение изолированных местных рецидивов 66
3.3.5.2 Лучевая терапия в лечении больных с рецидивами РМЖ в области передней грудной стенки 67
3.3.5.3 Лучевая терапия в лечении регионарных рецидивов 68
3.3.6 Лечение диссеминированного РМЖ 69
3.3.7 Лучевая терапия в лечении «скрытого» (оккультного) рака молочной железы без выявленной первичной опухоли (T0N1-2M0) 71
3.3.8 Лучевая терапия в лечении злокачественных филлодных опухолей 71

3.4 Системная адъювантная и неоадъювантная терапия 72
3.4.1 Неоадъювантная лекарственная терапия РМЖ 93
3.4.2 Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ 93
3.4.3 Неоадъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 94
3.4.4 Режимы неоадъювантной химиотерапии с трастузумабом HER2-позитивного РМЖ 95
3.4.5 Неоадъювантная гормонотерапия ER-позитивного РМЖ 95
3.4.6 Схемы неоадъювантной химиотерапии РМЖ HER2-отрицательного РМЖ 96
3.4.7 Системное лечение больных РМЖ с наличием остаточной опухоли после неоадъювантного лечения 97
3.4.8 Адъювантная химиотерапия 99
3.4.9 Адъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ 102
3.4.10 Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом 102
3.4.11 Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с комбинацией трастузумаб + пертузумаб 103
3.4.12 Адъювантная гормонотерапия РМЖ 104
3.4.13 Адъювантная гормонотерапия пациенток, получавших химиотерапию и сохранивших менструальную функцию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте 107
3.4.14 Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе 107
3.4.15 Комбинированная адъювантная эндокринотерапия с CDK4/6 ингибиторами у больных с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском рецидива 108
3.4.16 Адъювантная терапия олапарибом у больных с наличием патогенных герминальных мутаций генов *BRCA*1/2 111
3.4.16.1 Адъювантная терапия олапарибом и абемациклибом у больных с HR+, HER2-негативным РМЖ II-III стадии с наличием патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* и наличием поражения регионарных лимфатических узлов 112
3.4.17 Рекомендации по лечению локорегионарных рецидивов при РМЖ 112
3.4.18 Лечение метастатического РМЖ 113
3.4.18.1 Хирургическое лечение метастатического РМЖ 113
3.4.18.2 Лекарственное лечение метастатического РМЖ 114
3.4.18.3 Гормонотерапия метастатического РМЖ 139
3.4.18.4 Гормонотерапия и комбинированная терапия при метастатическом РМЖ 140
3.4.18.4.1 Период пременопаузы 141
3.4.18.4.2 Период постменопаузы 142
3.4.18.4.3 Комбинированная терапия при гормонорезистентном метастатическом РМЖ (пре- и постменопауза) 147
3.4.18.5 Химиотерапия метастатического РМЖ 148
3.4.18.6 Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ 152
3.4.18.7 Рекомендации по оценке костных метастазов при диссеминированом РМЖ 158
3.4.18.8 Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) 161
3.4.18.9 Наследственный РМЖ 162
3.5 Реабилитация больных РМЖ 170

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 218
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 218
6. Организация оказания медицинской помощи 220
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 221
7.1 Рекомендации по сохранению фертильности у больных РМЖ 221
7.2 Особенности ведения больных РМЖ при беременности 226
7.3 Алгоритм лечения больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, в зависимости от стадии и сроков гестации 229
7.4 Алгоритмы хирургического лечения (автор: д.м.н. Родионов В.В.) 232
Критерии оценки качества медицинской помощи 240
Список литературы 242
Состав рабочей группы 297
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 304

Список сокращений

3D CRT – 3D конформная лучевая терапия (3D conformal radiation therapy)

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

ASCO – Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology)

BRCA – гены рака молочной железы (breast cancer gene)

CHEK2 – киназа сверочных точек-2 (checkpoint kinase 2)

CR – полный ответ (complete response)

CTD – комплексная противоотечная терапия (complex decongestive therapy)

DCIS – протоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*)

ECOG – Восточная объединённая онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)

ER – рецепторы эстрогенов (estrogen receptor)

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)

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

HR – гормональные рецепторы (hormone receptor)

HR – отношение рисков (hazard ratio)

IS – оценка интенсивности окрашивания ядер (intensity score)

ISH – гибридизация *in situ* (*in situ* hybridization)

Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках

LCIS – дольковая карцинома *in situ* (lobular carcinoma *in situ*)

OPS-BCS – органосохраняющая операция (oncoplastic surgery – breast conserving surgery)

pCR – патоморфологический полный ответ (complete pathomorphological response)

PR – рецептор прогестерона (progesteron receptor)

PS – пропорция окрашенных ядер (proportion score)

RCB – калькулятор остаточной опухолевой нагрузки (Residual Cancer Burden Calculator)

SERM – селективный модулятор рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor modulator)

TNC – трижды негативный рак (triple negative carcinoma)

TS – общая оценка (total score)

АЛД – аксиллярная лимфодиссекция

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БДУ – без дополнительного уточнения

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла

БТЛУ – биопсия таргетных лимфатических узлов

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДКСМ – двуэнергетическая контрастная спектральная маммография

ИА – ингибиторы ароматазы

ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МГМ – метастазы в головном мозге

МЕ – международные единицы

МКА – моноклональные антитела

МПК – минеральная плотность кости

мРМЖ – метастатический рак молочной железы

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХТ – монохимиотерапия

НХТ – неоадъювантная химиотерапия

ОСО – органосохраняющая операция

п/к – подкожно

ПЖ – продолжительность жизни

ПТИАБ – пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РД – разовая доза

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РМЖ – рак молочной железы

РМЖАБ – рак молочной железы, ассоциированный с беременностью

РМЭ – радикальная мастэктомия

РП – реабилитационный потенциал

СД – суммарная доза

СЛУ – сторожевой лимфатический узел (узлы)

СОП – стандартная операционная процедура

СРТ – стереотаксическая радиотерапия

ТАД – таргетная аксиллярная диссекция

ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТНРМЖ – трижды-негативный рак молочной железы

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЧОМЖ – частичное облучение молочной железы

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ – эндокринотерапия

Термины и определения

Раздел не содержит терминов, представленных только в данных клинических рекомендациях и не встречающихся в общедоступных источниках.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из эпителия молочной железы.

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

Семейный анамнез РМЖ давно признан фактором риска для данного заболевания, но только от 5 % до 10 % женщин, у которых развивается РМЖ, имеют истинную наследственную предрасположенность. Кроме того, до 50 % больных РМЖ не имеют значимых факторов риска. Ниже (Таблица 1) приведены наиболее значимые факторы риска развития или возникновения РМЖ [1].

Таблица 1. Значимость известных факторов риска РМЖ

Относительный риск повышен незначительно: 1<риск<2	**Относительный риск повышен: 2–4**	**Относительный риск значительно повышен: >4**
Раннее менархе	Родственник первой линии с РМЖ	Мутации генов предрасположенности**
Применение гормональных контрацептивов*	Возраст первых родов >35 лет	Дольковая карцинома *in situ*
Отсутствие родов	Пролиферативные заболевания молочной железы без атипии	Атипичная гиперплазия
Поздняя менопауза	Высокая рентгенологическая плотность молочных желез	Радиационное воздействие на молочные железы в возрасте до 30 лет
Постменопаузальное ожирение		
Употребление алкоголя		

* Повышение вероятности тройного негативного РМЖ.

** Количественную оценку риска осуществляет врач-генетик.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2018 году зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9 % от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,97 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. составил 5,87 % при продолжительности жизни (ПЖ) 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2018 году этот показатель составил 71,2 %, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7 %. Летальность в течение

первого года после установки диагноза снижается на протяжении 10 лет с 9,7 % в 2008 г. до 5,8 % в 2018 г. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 60,9 %. Только хирургическое лечение было выполнено 34,5 % больным, комбинированное и комплексное – 65,5 %. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2 %. РМЖ у мужчин составляет менее 1 % опухолей этой локализации. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин [2], [3].

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

Злокачественное новообразование молочной железы (С50):

С50.0 – соска и ареолы

С50.1 – центральной части молочной железы

С50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы

С50.3 – нижневнутреннего квадранта молочной железы

С50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы

С50.5 – нижненаружного квадранта молочной железы

С50.6 – подмышечной задней части молочной железы

С50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С50.9 – неуточненной части молочной железы

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ниже (Таблица 2) представлена международная гистологическая классификация РМЖ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г.

Таблица 2. Классификация ВОЗ, 2019 [4]

Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
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*, БДУ ● 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, не инфильтративная, БДУ ● Низкой ядерной градации ● Промежуточной градации ● Высокой ядерной градации
Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инфильтративная протоковая карцинома, БДУ
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома, БДУ
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома, БДУ
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома, БДУ
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы
8401/3	Апокриновая карцинома
8575/3	Метапластическая карцинома, БДУ
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарно-клеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома ● Классическая аденокистозная карцинома ● Солидно-базалоидная карцинома ● Аденокистозная карцинома с трансформацией в высокозлокачественную
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная аденокарцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, БДУ
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома, БДУ
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная

Ниже (Таблица 3) представлена лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ.

Таблица 3. Лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ

Клиническая группа	Примечания
Трижды-негативный	Негативный ER*, PR** и HER2***
Гормон-рецептор-негативный HER2- позитивный	ASCO/CAP**** рекомендации
Гормон-рецептор-позитивный и HER2-позитивный (ER +/ HER2+)	ASCO/CAP рекомендации
Гормон-рецептор-позитивный и HER2-негативный (ER +/HER2-)	ER и/или PR-позитивные ≥1%[1]

Клиническая группа	Примечания
1) Высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация, ограниченное распространение опухоли (tumour burden) («люминальный А»). Благоприятный прогноз. Низкий риск рецидива заболевания	«Прогностически благоприятные» мультипараметрические молекулярные маркеры. Высокая экспрессия ER/PR и низкий Ki-67[2], малое число или отсутствие метастатических лимфатических узлов (N0-3), маленький размер опухоли Т (Т1, Т2)
2) Промежуточный прогноз	Промежуточное значение только по 21-генной шкале риска (RS) среди нескольких мультипараметрических молекулярных маркеров. Неопределенная степень риска и чувствительность к эндокринотерапии и цитотоксическому лечению
3) Низкая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, высокая пролиферация, значительное распространение опухоли (tumour burden) («люминальный В»). Высокий риск рецидива заболевания	«Неблагоприятные» мультипараметрические молекулярные маркеры. Низкая экспрессия ER/PR и высокий Ki-67[2], большее число метастатических лимфатических узлов, 3-я степень гистологической злокачественности, выраженная лимфоваскулярная инвазия, большой размер опухоли Т (Т3)

*ER – рецепторы эстрогенов (estrogen receptor);
**PR – рецептор прогестерона (progesteron receptor);
***HER2 – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2);
**** ASCO – Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology).

[1] значения ER между 1 % и 9 % считаются сомнительными.
[2] уровень Ki-67 (антиген, определяющийся в делящихся клетках). Согласно рекомендациям Рабочей группы Ki67 in Breast Cancer Working Group уровень Ki67 в ER+ ранних карциномах (T1-2N0) до 5 % считается возможным для отказа от назначения адьювантной химиотерапии (ХТ), и выше 30 % – наоборот, показанием для назначения в адьювантном режиме. Для остальных групп (распространенный рак, планирование неоадьювантной терапии и т.д.) уровень Ki67 не имеет доказанной прогностической или предсказательной значимости [5].

<u>Классификация по системе TNM (8-е издание, 2017 г.)</u>

Т – первичная опухоль

Tx – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – нет признаков первичной опухоли

Tis – карцинома *in situ*

Tis (DCIS) – протоковая карцинома *in situ*

Tis (LCIS) – дольковая карцинома *in situ*

Tis (болезнь Педжета соска) – болезнь Педжета соска, не сочетающаяся с инвазивной карциномой и/или карциномой *in situ* (DCIS и/или LCIS) подлежащей ткани молочной железы

T1 – опухоль максимальным размером не более 2 см

T1mi – микроинвазивная опухоль максимальным размером не более 0,1 см

T1a – опухоль максимальным размером более 0,1 см, но не более 0,5 см

T1b – опухоль максимальным размером более 0,5 см, но не более 1 см

T1c – опухоль максимальным размером более 1 см, но не более 2 см

T2 – опухоль максимальным размером более 2 см, но не более 5 см

T3 – опухоль максимальным размером более 5 см

T4 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку и/или кожу (изъязвление либо кожные узелки)

T4a – распространение на грудную стенку, исключая инвазию только в грудные мышцы

T4b – изъязвление кожи или опухолевые сателлиты в коже на стороне поражения, или отек кожи, включая признак «апельсиновая корочка», занимающий не более 1/3 молочной железы

T4c – распространение на грудную стенку, исключая инвазию только в грудные мышцы, в сочетании с изъязвлением кожи либо опухолевыми сателлитами в коже на стороне поражения, либо отеком кожи, включая признак «апельсиновая корочка»

T4d – воспалительная карцинома

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, они удалены ранее)

N0 – нет метастаза в регионарном лимфатическом узле

N1 – есть метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле (узлах) уровня I или уровня II на стороне поражения

N2

N2a – метастаз в подмышечном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения, спаянном с другими лимфатическими узлами либо структурами

N2b – метастаз только в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастаза в подмышечном лимфатическом узле

N3

N3a – метастаз в подключичном лимфатическом узле (узлах) (подмышечном, уровень III) на стороне поражения с вовлечением либо без вовлечения подмышечных лимфатических узлов уровня I или уровня II

N3b – метастаз в клинически определяемом внутреннем грудном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения с клиническими признаками метастаза в подмышечном лимфатическом узле уровня I или уровня II

N3c – метастаз в надключичном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения с вовлечением либо без вовлечения подмышечного либо внутреннего грудного лимфатического узла

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленный метастаз

Патологоанатомическая классификация (pTNM)

Первичная опухоль (pT):

При определении категории pT оценивают размер только инвазивного компонента. Структуры карциномы *in situ* в размер не включают.

pTx* – первичная опухоль не может быть оценена

pT0** – первичная опухоль не определяется

pTis – протоковый рак *in situ*, а также болезнь Педжета, не сопровождающаяся инвазивным раком; инкапсулированная папиллярная карцинома и солидная папиллярная карцинома

pTis (DCIS) – протоковый рак *in situ* без инвазивной карциномы

pTis (болезнь Педжета), не сопровождающаяся инвазивным раком

pT1 – опухоль ≤20 мм в наибольшем измерении:

- pT1mi – опухоль менее 1 мм
- pT1a – опухоль более 1 мм, но не более 5 мм в наибольшем измерении
- pT1b – опухоль более 5 мм, но не более 10 мм в наибольшем измерении
- pT1c – опухоль более 10 мм, но не более 20 мм в наибольшем измерении

pT2 – опухоль более 20 мм, но не более 50 мм в наибольшем измерении

pT3 – опухоль более 50 мм в наибольшем измерении

pT4 – опухоль любого размера, прорастающая в грудную стенку и/или кожу:

- pT4a – опухоль прорастает в грудную стенку, за исключением инвазии грудной мышцы
- pT4b – изъязвление кожи и/или сателлитный узел в коже и/или отек кожи, занимающий не более 1/3 молочной железы
- pT4c – комбинация признаков pT4a и pT4b
- pT4d – инфильтративно-отечная (воспалительная) форма РМЖ

Примечание:
* – эта категория предназначена для случаев, когда невозможно определить размер опухолевого узла (например, опухоль фрагментирована).

** – эту категорию используют только в тех случаях, когда диагностированный при биопсии инвазивный рак подвергся полному регрессу в результате неоадъювантной терапии. Категория pT0 используют только с префиксом y: ypT0.

Регионарные лимфатические узлы (pN):

Для патологоанатомической классификации необходимо исследовать как минимум нижние подмышечные лимфатические узлы (I уровень). Обычно удаляют 6 или более лимфатических узлов.

Комментарий: *если удалено менее 6 узлов как сигнальных, так и несигнальных узлов, используется модификатор "sn" [6].*

pNx – регионарные лимфатические узлы невозможно оценить (были удалены ранее или не предоставлены для патоморфологического исследования)

pN0 – при гистологическом исследовании метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены:

- pN0(i–) – в лимфатических узлах не обнаружены метастазы ни при гистологическом, ни при иммуногистохимическом исследовании
- pN0(i+) – при гистологическом или иммуногистохимическом исследовании в лимфатических узлах обнаружены изолированные опухолевые клетки (кластеры менее 0,2 мм и/или менее 200 клеток)
- pN0(mol–) – в лимфатических узлах метастазы не обнаружены ни морфологически, ни при проведении молекулярно-биологического исследования (ПЦР в реальном времени)
- pN0(mol+) – в ткани лимфатического узла обнаружена маркерная РНК опухолевых клеток, однако метастазы не выявлены при рутинном гистологическом или иммуногистохимическом исследованиях

pN1mi – микрометастазы – кластеры более 0,2 мм и/или более 200 клеток, но не более 2.0 мм

pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых больше 2 мм

pN1b – метастазы более 2 мм во внутренние маммарные (парастеранальные) лимфатические узлы

pN1c – pN1a+ pN1b

pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из которых больше 2 мм

pN2b – метастазы в клинически определяемые внутренние маммарные (парастеранальные) лимфатические узлы, при отсутствии метастазов в аксиллярных лимфатических узлах

pN3a – метастазы в ≥10 подмышечных лимфатических узлах, один из которых больше 2 мм или метастазы подключичные лимфатические узлы

pN3b – метастазы в клинически определяемые внутренние маммарные (парастеранальные) лимфатические узлы, при pN1a или pN1b

pN3c – метастазы в надключичные лимфатические узлы на стороне поражения

Категорию ypN оценивают без учета размеров метастаза (как в cN).

Наличие метастаза любого размера, включая единичные клетки, исключают полный регресс, и не может классифицироваться как ypN0. Метастазы, представленные даже единичными клетками, стадируют как ypN1.

pM1 – отдаленный метастаз выявлен при гистологическом исследовании

pM0 и pMx – не существуют

Стадии РМЖ представлены ниже (Таблица 4).

Таблица 4. Стадирование РМЖ

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0 T1 T2 T3	N2 N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0 M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Любая T	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

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

Клиническая картина РМЖ включает в себя как симптомы, обусловленные локо-регионарными изменениями (изменение размеров и формы молочной железы, изменения кожи и сосково-ареолярного комплекса), так и симптомы, обусловленные генерализацией процесса и наличием паранеопластических синдромов.

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

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется оценивать все жалобы и симптомы, обусловленные как основным процессом, так и сопутствующей патологией, с целью адекватной оценки состояния пациента.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [7].

Рекомендуется тщательный сбор анамнеза с целью установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [7].

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется проведение полного физикального осмотра, включающего оценку как молочных желез и зон регионарного метастазирования, так и оценку состояния пациента по органам и системам.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [7].

Комментарии: *необходимо оценивать симметрию молочных желез, состояние сосково-ареолярного комплекса, состояние кожи желез. Пальпацию молочных желез и регионар-ных лимфатических узлов необходимо проводить в положении пациента стоя и положении лежа. Требуется оценивать наличие узловых и инфильтративных образований молочных желез с указанием пальпаторных размеров, консистенции, смещаемости; определять наличие, размер и консистенцию лимфатических узлов.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [7].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью выполнять общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением показателей функций печени, почек, уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), электролитов, кальция, глюкозы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [7].

Рекомендуется с диагностической целью выполнять исследование уровня фолликуло-стимулирующего гормона и эстрадиола для оценки функции яичников (см. «Критерии менопаузы»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [8].

Рекомендуется с диагностической целью по показаниям использование метода цитологи-ческой диагностики – исследование отделяемого и пунктатов образований молочной железы и лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [9].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) является недорогим тестом, ее с успехом применяют в скрининговых программах в рамках тройного теста. Клиническое обследо-вание (пальпация) имеет диагностическую точность примерно 70–90 %, маммография – 85–90 %, ТИАБ – 90–99 % [10, 11]. Однако совокупная диагностическая точность всех 3 методик, составляющих так называемый тройной тест, достигает 100 %. Если все 3 парамет-ра из этой триады являются злокачественными (МММ – malignant), вероятность ошибки составляет <1 %. С другой стороны, если все 3 параметра являются доброкачественными (BBB – benign), существует 98 % вероятность того, что опухоль является доброкачест-венной и необходимо только клиническое наблюдение. Любые другие комбинации должны быть тщательно исследованы в клиническом контексте, и, вероятнее всего, потребуется трепанобиопсия. При использовании тройного теста значительно уменьшается количество биопсий, а также значительно экономятся денежные средства, в то время как злокачественные опухоли выявляются достаточно точно. Таким образом, тройной тест является рентабельным тестом при оценке пальпируемых опухолей молочной железы [12, 13, 14, 15, 16].

Значение категорий цитологического исследования ТИАБ [25]:

С1 – неадекватный мазок

С2 – доброкачественное заболевание

С3 – атипия, вероятно, доброкачественная

С4 – подозрение на злокачественность

С5 – рак

Категорически запрещается использовать результаты категории С3 или С4 для обоснования хирургической или терапевтической деятельности. Категории С3, С4 и С5 являются прямым показанием для выполнения трепанобиопсии.

Патологоанатомические исследования

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования биопсийного и/или операционного материала рекомендуется выполнять с диагностиче-ской целью, для определения клинических прогностических групп и отбора на терапию.

При отсутствии карциномы в биопсийном материале следует описать все выявленные изменения в ткани молочной железы (наличие кальцинатов, воспаления, фиброза, склерозирующего аденоза, протоковой гиперплазии и т.д.).

Настоятельно не рекомендовано проводить интраоперационное гистологическое исследование (срочное) узлового образования менее 1 см, в связи с высокой частотой ложно-положительных или неопределенных результатов, а при подтвержденном раке – утратой материала для последующих исследований для определения гормонального и HER2 статусов.

При выполнении интраоперационных гистологических исследований сигнальных лимфатических узлов, краев резекции следует иметь ввиду высокую частоту как ложно-негативных, так и ложно-позитивных результатов. Для повышения диагностической точности интраоперационного исследования краев резекции и сигнальных лимфатических узлов патологоанатому необходимо на дооперационном этапе ознакомиться с гистологическим препаратом трепанобиопсии, чтобы знать, как выглядит опухоль и что искать при срочном исследовании. Более достоверными методами оценки края резекции и состояния сигнального лимфатического узла являются цитологическое исследования по мазку-отпечатку или предварительной ТИАБ лимфатического узла, которые могут быть быстрыми и относительно достоверными методами оценки. Наиболее надежным является сочетание обоих методов интраоперационного исследования.

Для стадирования пациенток с карциномой молочной железы в категории N (N0/N1), особенно при планировании неоадъювантной ХТ может быть использована ТИАБ подмышечных лимфатических узлов под контролем УЗИ. Это исследование предпочтительнее, чем биопсия лимфатического узла, поскольку если в результате неоадъювантной ХТ будет достигнут полный морфологический регресс, оценить его будет невозможно по причине удаления пораженного лимфатического узла до терапии; между тем считается, что наличие полного морфологического регресса метастатической опухоли – более надежный предиктор исхода заболевания, чем полный регресс первичной опухоли [17], [18], [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [20].

Гистологическое исследование

При гистологическом исследовании **как биопсийного**, так и операционного материала в заключении должны быть указаны гистологический тип и степень злокачественности опухоли с указанием слагаемых баллов по Ноттингемской системе.

При исследовании **операционного материала** в заключении должны быть также указаны:

1. Гистологический тип опухоли с кодом по МКБ-О (Таблица 2).
2. Степень злокачественности опухоли (G) с указанием слагаемых баллов по Ноттингемской системе. Например: G2 (3+2+1).
3. Наибольший размер опухоли в мм в 2-х плоскостях с уточнением после микроскопического исследования.
4. Расстояние до ближайшего края резекции.
5. Состояние краев резекции.
6. Состояние кожи, при вовлечении в опухолевый процесс указать наличие или отсутствие изъязвления, лимфоваскулярной инвазии.
7. Наличие перитуморальной лимфоваскулярной инвазии.
8. При мультифокальном росте следует указать количество, размер и градацию всех опухолей и расстояние между узлами.

9. Количество исследованных лимфатических узлов, количество пораженных лимфатических узлов, наличие или отсутствие экстракапсулярного распространения.
10. Патологоанатомическую стадию рака в категориях pT, pN; стадирование и градирование при мультифокальных опухолях pT(m) проводят по узлу наибольшего размера (размеры опухолей не суммируются!).
11. После проведения любого неоадъювантного лечения следует указать степень злокачественности опухоли по Ноттингемской системе и клеточную плотность, наличие и протяженность протоковой карциномы *in situ*. Для констатации полного регресса необходимо оценить трепанобиоптат до начала терапии и убедиться в наличии опухоли. Патологоанатом без пересмотра препарата первичной опухоли не имеет права констатировать факт полного регресса, кодировать материал по МКБ-О категорией С и стадировать по системе ypTNM. При полном регрессе следует отмечать гистологические признаки ложа опухоли. Указать количество исследованных лимфатических узлов, отдельно количество как метастатических лимфатических узлов, отмечая наличие признаков регресса, так и количество лимфатических узлов без метастазов, но с морфологическими признаками, соответствующими полному регрессу. Стадия опухоли в категориях ypT, ypN, регресс опухоли по шкале Residual Cancer Burden Calculator (RCB) [31].
12. При отсутствии регионарных лимфатических узлов оценка регресса по шкале RCB невозможна.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [20].

Иммуногистохимическое исследование (тестирование биомаркеров) [21], [22], [23], [24]

1. В каждом вновь диагностированном случае инвазивного РМЖ (биопсийный или операционный материал, первичная опухоль или метастаз) для отбора пациенток для эндокринной или таргетной терапии необходимо определять статус гормональных рецепторов (ER, PR), HER2 и Ki-67, используя рекомендованный протокол иммуногистохимического (ИГХ) исследования [25], [26]. Внутрипротоковый рак (карциному *in situ*) необходимо тестировать только на ER.
2. Необходимо провести повторное тестирование на материале резекции в следующих случаях [27]:
   i. с дискордантными результатами между гистологическими заключениями по биопсийному и операционному материалам (изменение степени злокачественности, комбинированный гистологический тип опухоли и др.);
   ii. при выявлении метастатических лимфатических узлов провести сравнительное исследование первичной опухоли и метастатической;
   iii. наличия остаточной опухоли после неоадьювантной терапии.

3. Необходимо сравнить экспрессию маркеров в первичной опухоли и метастатической, опухоли до лечения и после. Дать оценку о сохранности или смене экспрессии маркеров.

Комментарий: *в трех исследованиях было проведено сравнение первичной опухоли и метастатического очага. Исследования, основанные на молекулярно-генетическом профилировании, показали смену подтипа более чем в 30 % случаев. При этом в метастатическом очаге увеличилось количество прогностически неблагоприятных подтипов (HER2-экспрессирующего и базального подтипов) [28], [29], [30].*

4. Уровень экспрессии ER и PR следует оценивать по 8-и балльной шкале Allred.

Баллы	**Доля окрашенных ядер опухолевых клеток, %**	**Интенсивность окраски ядер опухолевых клеток**	**Баллы**
0	0	Нет окрашивания	0
1	<1	Слабое окрашивание	1
2	1–10	Умеренное окрашивание	2
3	11–33	Выраженное окрашивание	3
4	34–66		
5	≥67		



Рисунок 1. Система оценки Allred

Расчетный интегративный показатель экспрессии ER позволяет определить исследуемый случай в одну из трех основных групп: в группу с отсутствием экспрессии (полное отсутствие окрашенных ядер, 0 баллов), группу с низким уровнем экспрессии (1-10 % окрашенных клеток, первая цифра суммы 1 или 2 балла, вторая, отражающая интенсивность окрашивания, не имеет значения), группу с экспрессией (>10 %

окрашенных клеток, 5–8 баллов, первая цифра суммы не менее 3 баллов). Кроме суммы баллов необходимо указать процент опухолевых клеток, экспрессирующих ER/PR.

- Экспрессия ER в 1–100 % опухолевых клеток считается позитивным результатом. Пациенткам с такими результатами рекомендована эндокринная терапия (как при инвазивном раке, так и при карциноме *in situ*).
- Несмотря на ограниченные клинические данные об эффективности эндокринной терапии в подгруппе с низким уровнем экспрессии ER (1–10 %), считается что пациентки этой подгруппы могут получить эффект от эндокринной терапии, поэтому им тоже показана эндокринная терапия. Однако, биологическое поведение некоторых карцином с низкой экспрессией ER более схоже с ER-негативными карциномами, что требует проведения дополнительных исследований.
- Карциномы с экспрессией ER<1 % считаются негативными и им не показана эндокринная терапия.

5. Для максимальной точности и воспроизводимости исследований лаборатории, осуществляющие тестирование должны иметь стандартные операционные процедуры (СОП). В случаях со слабой интенсивностью экспрессии ER или количеством окрашенных клеток менее 10 %, необходимо оценивать и отражать в заключении состояние внутреннего и внешнего позитивных контролей.

6. Определение PR в инвазивных карциномах необходимо для прогностической клинической классификации, и в качестве контроля адекватности экспрессии ER. Пациентки с ER-негативным, но PR-позитивным статусом могут рассматриваться как кандидаты для эндокринной терапии. Для оценки PR используют те же принципы, что и для оценки ER, но выделяют только 2 группы: 1–100 % – позитивный статус, 0–1% – негативный.

7. При наличии противоречий между выявленным статусом гормональных рецепторов и морфологической картиной (тип карциномы, степень злокачественности и т.д.) необходимо дать пояснения. Клиницисты должны сообщать патологоанатому при несогласованном/противоречивом гистологическом и ИГХ заключениях. Варианты несоответствий отражены в таблице [25]:

Таблица 5. Противоречия между экспрессией ER и гистологическим вариантом РМЖ

Маловероятный ER-отрицательный результат при:	**Маловероятный ER-положительный результат при:**
Инвазивной протоковой карциноме БДУ низкой степени злокачественности Тубулярном раке Криброзном раке	Любом типе метапластической карциномы
Дольковой карциноме классического типа	Аденокистозной карциноме и других опухолях молочной железы типа опухолей слюнных желез
Инкапсулированной папиллярной или солидно-папиллярной карциноме	Карциномах с апокриновой дифференцировкой

8. При определении уровня экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+) следует руководствоваться обновленными рекомендациями ASCO/CAP (2018), где рекомендовано оценивать HER2-статус в баллах и процентах. Категорически не допускается дефинитивная оценка HER2-статуса как положительный или отрицательный без описания характера окрашивания и ссылки на рекомендации с указанием года редакции. HER2–статус, оцененный как 0 и 1+, следует считать негативным, 3+ – позитивным [41]. В категории HER2 (0) необходимо выделить группу HER2 (0) ultralow [42]. При неопределенном уровне HER2 (2+), установленным при ИГХ исследовании, проводится определение амплификации гена *HER2* методом гибридизации *in situ* с двойной меткой (ISH HER2).
9. При обнаружении положительного статуса HER2 в карциноме низкой степени злокачественности любого гистологического типа (чистых тубулярных, классических дольковых, муцинозных и криброзных карциномах) необходимо пересмотреть гистологические препараты на предмет адекватности определения типа карциномы, с учетом уровня экспрессии ER, PR и Ki-67, оценить внутренний и внешний контроли (уровень окрашивания в нормальных ацинарных и протоковых структурах всех маркеров, особенно HER2) и при необходимости провести повторное тестирование [26].

Комментарий: *HER2-low и HER2-zero отличаются по клинико-морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, ответом на неоадъювантную терапию, показателями общей и безрецидивной выживаемости, а также подразумевают возможность назначения таргетной терапии трастузумаб-дерукстекан при метастатическом предлеченном HER2-low РМЖ.*

Индекс пролиферативной Ki-67 имеет низкую воспроизводимость, поэтому индекс Ki-67 не должен служить критерием, на основании которого определяется прогностическая группа. Но он может быть полезен при оценке адекватности фиксации материала, в комплексной оценке РМЖ (адекватности определения степени злокачественности опухоли, экспрессии ER, в меньшей степени HER2) и может служить в комплексе с остальными маркерами ориентировочным показателем прогностической группы.

Комментарий: *согласно рекомендациям Рабочей группы Ki67 in Breast Cancer Working Group уровень Ki67 в ранних ER+ карциномах (T1-2N0) до 5 % считается возможным для отказа от назначения адъювантной ХТ, и выше 30 % – наоборот, показанием для назначения в адъювантном режиме. Для остальных групп (распространенный рак, планирование неоадъювантной терапии и т.д.) уровень Ki67 не имеет доказанной прогностической или предсказательной значимости [5].*

Молекулярный подтип опухоли возможно определить только по результатам молекулярно-генетического тестирования. Суррогатное ИГХ исследование не дает право патологоанатому в заключении оценивать молекулярный подтип.

Рекомендации по написанию заключения при тестировании биомаркеров:

в заключении ИГХ исследования должны быть указаны следующие сведения и заполнен формализованный шаблон исследования:

Преаналитическая часть

- **исследуемый материал (подчеркнуть):**
  трепанобиопсия / операционный / метастаз / рецидив / другое
- **время холодовой ишемии (подчеркнуть):**
  менее часа / более часа / неизвестно
- **время фиксации (подчеркнуть):**

менее 24 ч / 24-48 ч / 48-72 ч /неизвестно

- **тип фиксатора**

10 % забуференный нейтральный формалин / другое (указать)_____/ неизвестно

Аналитическая часть

1. **Тип теста (для всех биомаркеров)**
   Клон антитела

Первичное антитело к ER
Тип (готовые к использованию / концентрированные антитела)
Клон:SP1 / 6F11 / 1D5 / Другое (укажите): _____
Первичное антитело к PR
Тип (готовые к использованию / концентрированные антитела
Клон:1E2 / 636 /16 / SP2 / 1A6 / 1294 / 312 / Другое (укажите):_____
Первичное антитело к c - erbB -2 (HER -2/ neu)
Тип (готовые к использованию / концентрированные антитела
Клон:4B5 / HercepTest / A0485 / SP3 / CB11 / Другое (укажите): _____
Первичное антитело к Ki -67
Тип (готовые к использованию / концентрированные антитела
MIB1 / SP6/ MM1 / 30-9 / IR / IS626 / Другое (укажите): _____
Первичное антитело к PDL1
Тип (готовые к использованию / концентрированные антитела
SP142 / SP263 / 22C3 / Другое (укажите): _____

2. **Тип стейнера или ручное окрашивание**
   Ventana / Leica / Dako / Thermo / Другое / ручное окрашивание

Постаналитическая часть

1. **Обязательная характеристика статуса внутреннего контроля для ER и PR и статуса внешних контролей для Ki67, HER2 и PDL1**

Внутренний контроль (ER) адекватный / неадекватный / отсутствует
Внутренний контроль (PR) адекватный / неадекватный / отсутствует
Внешний контроль (ER) адекватный / неадекватный /отсутствует
Внешний контроль (ER, PR) адекватный / неадекватный / отсутствует
Для Ki67, HER2 и PDL1
Ki67: Внешний контроль: адекватный / неадекватный отсутствует
HER2:Внешний контроль: адекватный /неадекватный отсутствует
PDL1: Внешний контроль: адекватный /неадекватный отсутствует

2. **Использование анализа изображений**

применено / не применено [41]

Рекомендуется дополнительное тестирование опухоли (рецидива или метастаза) на уровень экспрессии PD-L1 – с целью отбора пациентов для терапии пембролизумабом (DAKO, клон 22C3), SP142 – на атезолизумаб. Клон SP263 – не валидирован для исследований РМЖ [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40].

Формализованный шаблон для заполнения оценки биомаркеров ER и PR [41]

	Процент окрашенных клеток	**Доля окрашенных опухолевых клеток**	**Интенсивность окрашивания**	**Сумма, в баллах**
ER				
PR				

Формализованный шаблон для заполнения оценки биомаркеров HER2 [41]

Образец окрашивания	**Оценка в баллах**	**Оценка экспрессии**
Полное отсутствие мембранного окрашивания	0	отсутствует
Частичное, едва заметное, слабое окрашивание МЕНЕЕ 10% опухолевых клеток	0	ультранизкая*
Частичное, едва заметное, слабое окрашивание БОЛЕЕ 10% опухолевых клеток	1	низкая
Умеренное полное мембранное окрашивание БОЛЕЕ 10% опухолевых клеток	2	умеренная
Выраженное полное мембранное окрашивание БОЛЕЕ 10% опухолевых клеток	3	гиперэкспрессия

*В классификации CAP данная терминология отсутствует. Категория «ультранизкая» внесена в шаблон на основании публикации Venetis K. et al. (2022) [42].

Рекомендуется для определения суррогатного базальноподобного РМЖ исследование маркеров цитокератин 5/6, EGFR [43].

Трижды-негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является гетерогенным заболеванием. Каждый подтип имеет существенные различия клинико-патологических характеристик [44], [45]. Базальный подтип является наиболее геномно нестабильным подтипом с высокой мутацией *TP53* (92 %) и делецией числа копий в генах, участвующих в механизме репарации ДНК (*BRCA2*, *MDM2*, *PTEN*, *RB1* и *TP53*) [49]. В ТНРМЖ преобладает базальноподобный подобный подтип (86,1 %); с биологической точки зрения его следует рассматривать как отдельный тип рака. Важно отметить, что различие между базальноподобным и небазальноподобным ТНРМЖ может предсказать выживаемость после (нео)адъювантной полихимиотерапии преимущество бевацизумаба в неоадъювантной терапии (CALGB 40603) и преимущество ****доцетаксел**а по сравнению с ****карбоплатином** при метастатическом лечении первой линии. заболевания (исследование ТНТ). В целом, эти данные свидетельствуют о том, что внутреннее молекулярное профилирование предоставляет клинически значимую информацию, выходящую за рамки существующих классификаций, основанных на патологии.

Таблица 6. Исследования, посвященные изучению ТНРМЖ

Исследование	**Число пациентов**	**ТНРМЖ Результат PAM50**			
Prat et al. [50]	868	Люминальный А	Люминальный В	HER2 экспрессирующий	Базальный
Sikov et al. [51]		1,6 %	3,2 %	9,1 %	86,1 %
Bastien et al. [52]					
Prat et al. [53]					

При анализе отдельных молекулярно-биологических маркеров на опухолевых клетках в первичной опухоли и регионарных метастазах РМЖ, дискордантность статусов наблюдается для рецепторов эстрогенов в 10 % случаев, рецепторов прогестерона – в 16 % случаев, HER2/neu – в 9 % случаев, Ki67 – в 36 % случаев. ТНРМЖ демонстрирует наибольшую стабильность при метастазировании в регионарные лимфатические узлы (изменения маркеров на опухолевых клетках наблюдаются в среднем в 15 % случаев), люминальный В подтип наименее стабилен (изменения обнаружены в 60 % случаев).

При оценке прогностического значения данного вида опухолевой гетерогенности, могут встречаться как более, так и менее клинически благоприятные подтипы РМЖ в регионарных метастазах по сравнению с первичной опухолью [46], [47], [48].

Молекулярно-генетическое исследование FISH HER2

При уровне HER2 (2+), установленным при ИГХ исследовании, проводится определение амплификации гена *HER2* методом гибридизации *in situ* с двойной меткой (ISH HER2). При выполнении методики используется два зонда: зонд HER2 связывается с локусом гена *HER2* на 17 хромосоме, а зонд CEP17 – с центромерным участком 17 хромосомы. Результат оценивается как соотношение числа копий гена *HER2* к числу копий 17 хромосомы в 20 неперекрывающихся ядрах опухолевых клеток инвазивной карциномы, при этом, подсчет среднего количества сигналов гена *HER2* и центромерных участков имеет более важное значение, чем простое отношение числа копий гена к числу центромерных участков. Рекомендуется выделять следующие пять групп:

группа 1: HER2/CEP17 >2,0; среднее количество сигналов HER2 в клетке >4,0 – статус гена *HER2:* **амплифицирован**;

группа 2: HER2/CEP17 >2,0; среднее количество сигналов HER2 в клетке <4,0 – статус гена *HER2:* моносомия. Необходимо сопоставление с результатом ИГХ-исследования: при оценке HER2 +2 – результат негативный, при +3 – позитивный;

группа 3: HER2/CEP17 <2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке >6,0 – статус гена: полисомия (**амплифицирован)**;

группа 4: HER2/CEP17 <2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке >4,0 но <6,0 – статус гена *HER2:* неопределенный. Необходимо сопоставление с результатом ИГХ-исследования: при оценке HER2 +2 – результат негативный, при +3 – позитивный;

группа 5: HER2/CEP17 <2,0; среднее число сигналов HER2 в клетке <4,0 – статус: **не амплифицирован**.

В случаях, когда однозначно невозможно распределить на амплицифированную/не амплифицированную группу (группы 2, 3, 4) подсчет следует увеличить до 60 клеток и провести независимый подсчет с другим исследователем.

Категорически недопустимо давать заключение без указания общего количества сигналов гена *HER2* и центромерных участков, а также среднего количества этих сигналов на 1 клетку.

Примечание. Молекулярно-биологические исследования должны проводиться только в сертифицированных лабораториях с подтвержденной квалификацией [54], [55], [56], [57], [58], [59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [20].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью выполнять билатеральную маммографию в двух проекциях + ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [64].

Рекомендуется двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (ДКСМ) как метод дополнительной диагностики РМЖ при плотном железистом фоне.

ДКСМ повышает чувствительность рентгенологического метода при плотном фоне с 50 % до 85–95 %, по данным разных авторов, практически не уступая по чувствительности МР-маммографии с ДКУ, однако превосходя ее по специфичности.

Показания к ДКСМ:

– плотный рентгенологический фон;

– оценка мультицентричности и мультифокальности;

– дифференциальная диагностика микрокальцинатов молочных желез и структурных перестроек;

– противопоказания к МР-маммографии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Рекомендуется с диагностической целью выполнять МРТ молочных желез с контрастированием при наличии показаний.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [65].

Комментарии:

Показания к выполнению МРТ молочных желез:

1. *Возраст до 30 лет.*
2. *Наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK, NBS1, TP53, PALB2*
3. *Высокая рентгенологическая плотность молочных желез.*
4. *Наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования.*
5. *Признаки или подозрение на мультицентричный РМЖ.*

6. *Оккультный РМЖ: метастазы РМЖ в аксиллярные лимфатические узлы без выявленного первичного очага.*
7. *Первичная отечно-инфильтративная форма РМЖ.*
8. *Внутрипротоковый РМЖ.*
9. *Инвазивный дольковый рак.*

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [7].

При планировании и оценке эффективности неоадъювантной терапии рекомендуются маммография и УЗИ для оценки ответа опухоли на проводимое лечение. Частота обследований в соответствии с ранее проведенными клиническими исследованиями по неоадъювантной терапии рекомендуется выполнять каждые 2, 4, 6 циклов. Для выявления метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов показана КТ органов грудной и брюшной полостей [292], [300], [301], [302], [303].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

При неоднозначных или малоинформативных результатах УЗИ органов брюшной полости рекомендуется с диагностической целью выполнять компьютерную томографию (КТ) или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [7].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [66].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [67], [116].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить позитронно-эмиссионную томографию, совмещённую с КТ (ПЭТ/КТ) при подозрении на метастазы, по данным КТ или МРТ, в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [117].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [118].

Рекомендуется с диагностической целью выполнить электрокардиографию (ЭКГ) для исключения патологии сердечной деятельности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4) [119].

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется с диагностической целью проведение генетического тестирования у больных РМЖ: с первично-множественными опухолями, у пациенток в возрасте до 50 лет, при наличии любых злокачественных опухолей у родных 1-й или 2-й степени родства, при тройном негативном фенотипе опухоли; у мужчин [120].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

В случае отрицательного ответа по стандартной панели, но наличии клинических признаков наследственного заболевания рекомендовано проведение секвенирования последовательностей генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: з*аключение о наследственном характере РМЖ дает сертифицированный специалист по клинической генетике. ДНК-диагностика выполняется сертифицирован-ной лабораторией по молекулярно-генетической диагностике.*

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

Рекомендуется с целью определения тактики ведения больных РМЖ исходить из принципов мультидисциплинарного подхода. Рекомендуется планирование лечения в рамках консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [121].

С учетом индивидуальных особенностей больных РМЖ рекомендуется участие в консилиуме терапевта, анестезиолога, морфолога, рентгенолога и врачей прочих специальностей.

3.1 Тактика ведения больных РМЖ в зависимости от стадии процесса

Выбор тактики возможен после морфологического подтверждения диагноза – гистологического или гистологического + ИГХ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [20].

Ранний РМЖ (первично операбельный) – заболевание, которое не распространяется за пределы молочной железы или подмышечных лимфатических узлов. Включает протоковую карциному *in situ* и РМЖ I, IIA, IIB и IIIA (T3N1M0) стадий.

3.1.1 Стадия 0 (TisN0M0)

3.1.1.1 TisN0M0 (DCIS) Протоковая карцинома *in situ*

Рекомендуется с целью проведения хирургического лечения органосохраняющая операция или мастэктомия (см. раздел «Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ»). При выполнении мастэктомии не требуются дополнительно лучевая терапия (ЛТ) или системная терапия. После органосохраняющей операции показано проведение адъювантной гормонотерапии (см. раздел «Адъювантная гормонотерапия») и адъювантной ЛТ (см. раздел «Лучевая терапия»). Проведение адъювантной цитотоксической терапии не рекомендуется.

При DCIS рекомендуется проведение хирургического вмешательства [73], [74], [75], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *в настоящее время широко изучается вопрос, касающийся отказа от хирургического лечения при протоковой карциноме in situ низкого риска. В четырех крупных проспективных исследованиях (LORIS, COMET, LORD, LORETTA) поставлена задача установить, что активное наблюдение с/без гормонотерапии не хуже, чем стандартное лечение, включающее оперативное вмешательство+лучевую терапию+гормонотерапию. В основном в группу низкого риска включены больные с DCIS низкой и промежуточной степени злокачественности (LORIS, COMET, LORD, LORETTA), опухолями категории ER/PR+HER2- (LORD, LORETTA), отсутствием комедонекроза (LORIS, LORETTA), с атипической протоковой гиперплазией (LORIS, COMET). Из указанного видно, что понятие низкого риска между исследованиями отличается, а это в дальнейшем может затруднить мета-анализ полученных данных.*

Рекомендовано, при отсутствии противопоказаний, выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств [73], [74], [75], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *абсолютные противопоказания к выполнению органосохраняющих операций: диффузные «подозрительные» микрокальцинаты на маммограммах; размеры первичной опухоли, не позволяющие выполнить хирургическое вмешательство с достижением удовлетворительного косметического результата; диффузные положительные края резекции по данным морфологического исследования; невозможность добиться патоморфологической «чистоты» позитивных краёв резекции после одной или более попыток ре-эксцизии; носительство гомозиготной ATM мутации, беременность, если пациентка не сможет получить лучевую терапию в течение 12-16 недель после операции. Относительные противопоказания к выполнению*

органосохраняющих операций: известная генетическая предрасположенность к РМЖ, патологическая мутация гена p53 (синдром Ли-Фраумени), активные заболевания соединительной ткани с поражением кожи (например, склеродермия или сифилис), предшествующая ЛТ на грудную стенку или молочную железу.

При выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств рекомендуется оценка краев резекции [76], [78], [77] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *негативный край (отсутствие протоковой карциномы in situ на расстоянии >2 мм от края резекции) у пациентов, получающих ЛТ, ассоциируется с низким риском локального рецидива, снижает число ре-эксцизий, улучшает косметический результат и снижает затраты на лечение. В рутинной практике достижение более широких краёв резекции не рекомендуется. При выявлении на маммограммах DCIS с микрокальцинатами полнота резекции должна быть документирована оценкой краёв резекции и маммографией удаленного сектора; в сомнительных случаях может быть выполнена послеоперационная маммография. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ре-резекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции.*

Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для его визуализации во время планирования адъювантной ЛТ [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется выполнение мастэктомии при наличии противопоказаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств или при отказе пациентки от сохранения молочной железы [75], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *для достижения максимального косметического результата целесообразно выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. Противопоказания для подкожной/кожесберегающей мастэктомии: наличие клинических и инструментальных данных за опухолевое поражение сосково-ареолярного комплекса; кровянистые, серозные, серозно-кровянистые выделения из соска с цитологическим подтверждением рака. При выполнении радикальной подкожной/кожесберегающей мастэктомии должно обязательно проводиться гистологическое исследование образца ткани из подсосковой области и проекционного лоскута. В случае обнаружения опухолевого роста требуется удаление сосково-ареолярного комплекса и ре-резекция проекционного лоскута до достижения «чистого» края.*

У пациенток из группы высокого риска метастазов в аксиллярные лимфатические узлы (высокая вероятность инвазивного компонента по данным визуализации и физикального осмотра, распространенность DCIS более 5 см по данным визуализации, степень

злокачественности G3) или при планировании мастэктомии рекомендуется выполнение биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) [77], [86], [87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется проведение ЛТ больным DCIS после органосберегающих операций для снижения риска локального рецидива (см. раздел «Лучевая терапия») [88], [89], [90], [273].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.1.1.2 Болезнь Педжета соска

Объем вмешательства на молочной железе зависит от объема выявленного поражения. С учетом высокой частоты периферического поражения и мультицентричности рекомендуется в качестве дополнительного диагностического метода МРТ молочных желез с контрастным усилением.

При наличии клинико-инструментальных данных о поражении только сосково-ареолярного комплекса и наличии большого или среднего размера молочной железы рекомендуется выполнение онкопластической резекции с БСЛУ с проведением послеоперационной ЛТ молочной железы.

Рекомендуется проведение ЛТ на молочную железу больным с болезнью Педжета соска после органосберегающих операций [68]/

Мастэктомия может выполняться как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожесохраняющей мастэктомии (с удалением соска и ареолы). При наличии технической возможности показана биопсия сигнального лимфатического узла, при отсутствии такой возможности не рекомендуется выполнение подмышечной лимфаденэктомии. При выявлении инвазивного рака лечебные мероприятия планируются в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [151].

3.1.2 Стадии I (T1N0M0), IIa (T2N0M0)

Первично операбельный РМЖ. Тактические вопросы, которые нужно решить на мультидисциплинарном консилиуме при выборе лечебной тактики: возможность выполнения органосохраняющей операции, возможность сохранения основной группы подмышечных и подключичных лимфатических узлов с использованием технологии биопсии сигнального лимфатического узла (см. раздел «Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ)»). При относительно крупной первичной опухоли и невозможности выполнения органосохраняющей операции с приемлемым эстетическим результатом рекомендовано проведение неоадъювантной системной терапии (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Перенос химиотерапии (ХТ) на предоперационный период рекомендован также в случаях планирования первичной реконструкции, поскольку позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений. В абсолютном большинстве

случаев показано проведение системной адъювантной терапии (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»); при выполнении органосохраняющих операций и/или поражении лимфатических узлов показана ЛТ (см. раздел «Лучевая терапия»).

Рекомендовано при отсутствии противопоказаний выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств [69], [70], [71], [72], [76], [77], [271].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: *абсолютные противопоказания к выполнению органосохраняющих операций: диффузные «подозрительные» микрокальцинаты на маммограммах; размеры первичной опухоли, не позволяющие выполнить хирургическое вмешательство с достижением удовлетворительного косметического результата; диффузные положительные края резекции по данным морфологического исследования; воспалительный РМЖ или инвазивный РМЖ с обширным вовлечение кожи или лимфатических сосудов дермы; невозможность добиться патоморфологической «чистоты» позитивных краёв резекции после одной или более попыток ре-эксцизии; носительство гомозиготной ATM мутации, беременность, если пациентка не сможет получить лучевую терапию в течение 12-16 недель после операции. Относительные противопоказания к выполнению органосохраняющих операций: известная генетическая предрасположенность к РМЖ, патологическая мутация гена p53 (синдром Ли-Фраумени), активные заболевания соединительной ткани с поражением кожи (например, склеродермия или сифилис), предшествующая ЛТ на грудную стенку или молочную железу.*

При выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств рекомендуется оценка краев резекции [81], [82], , [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *негативный край (отсутствие краски на инвазивной опухоли или отступ >2 мм для DCIS) у пациентов, получающих ЛТ, ассоциируется с низким риском локального рецидива, снижает число ре-эксцизий, улучшает косметический результат и снижает затраты на лечение. В рутинной практике достижение более широких краёв резекции не рекомендуется. С патологоанатомом, проводящим исследование, необходимо согласовать систему маркировки от четырех (Superior Medial Lateral Inferior) до шести краев резекции (Superior Medial Lateral Inferior Deep-Posterior Anterior-Skin) [82],[83],[84],[85] образца ткани, чтобы при обнаружении элементов опухоли в крае понимать, в какой части раны необходима перезекция. Под наличием опухоли по краю резекции, требующего повторного вмешательства, понимается собственно край инвазивной опухоли или ее внутрипротоковый компонент, но не комплексы раковых клеток и не классический вариант долькового рака in situ. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: перезекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции.*

Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли 4-5 рентгенпозитивными МРТ-совместимыми клипсами для визуализации ложа удалённой опухоли во время адъювантной ЛТ [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется выполнение мастэктомии при наличии противопоказаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств или при отказе пациентки от сохранения молочной железы [69], [70], [71], [72], [76], [77], [85], [271].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *для достижения максимального косметического результата целесообразно выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. Противопоказания для подкожной/кожесберегающей мастэктомии: наличие клинических и инструментальных данных за опухолевое поражение сосково-ареолярного комплекса; кровянистые, серозные, серозно-кровянистые выделения из соска с цитологическим подтверждением рака. При выполнении радикальной подкожной/кожесберегающей мастэктомии должно обязательно проводиться гистологическое исследование образца ткани из подсосковой области и проекционного лоскута. В случае обнаружения опухолевого роста требуется удаление сосково-ареолярного комплекса и ре-резекция проекционного лоскута до достижения «чистого» края.*

Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство на молочной железе в сочетании с БСЛУ [92], [93], [94], [95], [96].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *два крупных рандомизированных исследования (NSABP B-32 и Milan) сравнивали БСЛУ с полной аксиллярной диссекцией [93], [94]. При сроках наблюдения 95,6 месяцев и 79 месяцев, соответственно, не было получено различий в общей и безрецидивной выживаемости между группами при существенном снижении числа послеоперационных осложнений, что в итоге привело к улучшению качества жизни. Показанием для БСЛУ на сегодняшний день является РМЖ на ранних стадиях с отсутствием клинических и УЗ признаков поражения регионарных лимфатических узлов (Таблица 7).*

Таблица 7. Показания к БСЛУ – ASCO 2025 [77], [86]

Клинический параметр	**Возможность биопсии**
T_1, T_2, T_{3*}	Рекомендуется
Воспалительные формы молочной железы (cT4)	Не рекомендуется
Мультицентричная форма	Рекомендуется
Протоковая карцинома *in situ*	Рекомендуется
Морфологически подтвержденные метастазы в аксиллярные лимфатические узлы	Не рекомендуется
Беременность**	Не рекомендуется
Предшествующие операции на молочной железе и подмышечной области	Рекомендуется

*Согласно национальным клиническим рекомендациям «Рак молочной железы» (2021) при T3N0 рекомендуется выполнение БСЛУ для уточнения степени распространения РМЖ.
**В соответствии с рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO), данные о безопасности БСЛУ с использованием радиоактивных коллоидов у пациенток со сроком беременности менее 30 недель ограничены и возможность выполнения биопсии зависит от совместного принятия решения пациентом и врачом [77], [86]. Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) и Британское общество акушеров и гинекологов (RCOG) поддерживают выполнение БСЛУ у беременных [97], [98]. В этом случае предпочтительным вариантом должна быть инъекция коллоидного раствора технеция-99m (99mTc) [164]. Чтобы свести к минимуму воздействие радиации, предпочтительно придерживаться однодневного протокола, вводя коллоид утром в день операции [165]. Международное когортное исследование, включавшее 145 женщин с РМЖ во время беременности, сообщило о высокой частоте выявления и низком уровне подмышечных рецидивов при биопсии сторожевого лимфатического узла [139].
Следует избегать синего красителя и изосульфанового синего из-за риска вызвать аллергическую или анафилактическую реакцию матери, а метиленовый синий противопоказан в течение первого триместра из-за его известного тератогенного эффекта [558].
Выполнение БСЛУ с использованием индоцианина зеленого возможно при беременности, поскольку применение препарата при беременности разрешено согласно регистрационному удостоверению №ЛП-008003. При применении индоцианина зеленого у 242 беременных не обнаружено негативного воздействия на протекание беременности или на развитие плода.

У пациенток в возрасте ≥70 лет с отсутствием клинических данных за поражение подмышечных лимфатических узлов (T1N0), гормоноположительным HER2-негативным инвазивным РМЖ возможно отказаться от БСЛУ, когда ясен план адъювантного лечения [86], [99], [104].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *результаты рандомизированного исследования SOUND на основе анализа данных 1405 больных РМЖ, соответствующих критериям отбора (T1N0, опухоль ≤2 см, отсутствие клинических и УЗ-данных за метастазы в аксиллярные лимфатические узлы, отрицательный результат ПТИАБ подозрительных аксиллярных лимфатических узлов, органосохранная операция с последующей лучевой терапией), показали сопоставимые пятилетние показатели безрецидивной выживаемости: 97,7 % в группе БСЛУ и 98,0 % в группе наблюдения, при этом частота регионарного рецидива составила 3 (0,4 %) и 5 (0,7 %) случаев, соответственно. Следует отметить, что показатель вовлечения узлов в группе БСЛУ составил 13,7 % при одинаковых характеристиках пациентов в обеих группах. Другое рандомизированное исследование (INSEMA) с аналогичным дизайном, в которое вошло 4858 пациенток cT1-2N0, также продемонстрировало схожие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе БСЛУ (91,9 %) и наблюдения (91,7 %). При этом частота послеоперационных осложнений при отказе от БСЛУ была в 2–3 раза ниже и не превышала 2 %.*

Вместе с тем, остаются клинические ситуации, когда статус подмышечных лимфатических узлов и количество метастатических лимфатических узлов может поменять план адьювантной терапии: добавление химиотерапии, выбор препарата для эндокринной терапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы), длительность

эндокринной терапии (5 или 10 лет), возможность у части возрастных пациенток отказаться от проведения послеоперационной лучевой терапии.

Поэтому вопрос об отказе от БСЛУ в каждом конкретном случае должен обсуждаться на мультидсциплинарном консилиуме с учётом мнения самого пациента [104], [105], [175].

Не рекомендуется выполнение аксиллярной лимфаденэктомии при обнаружении изолированных опухолевых клеток и микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах [106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *пациенты с микрометастазами (0,2–2,0 мм) (N1mic) или изолированными опухолевыми клетками (pN0(i+) в СЛУ, не получавшие лечения, имеют тот же прогноз, что и пациенты с N0. Согласно результатам исследования IBCSG 23-01, полная лимфодиссекция не требуется, если в сторожевом СЛУ диагностируются микрометастазы, при условии, что не проводилась неоадъювантная терапия.*

Радионуклидный и флуоресцентный методы являются приоритетными в поиске сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ [86], [100].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *при невозможности применения радионуклидного метода поиска сигнального лимфатического узла возможно использование флуоресцентного метода (ISG), основанного на генерации возбуждающего инфракрасного излучения и регистрации ответной флуоресценции индоцианина зеленого, мигрирующего по лимфатическим путям. Применение флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым позволяет производить БСЛУ с высокой частотой обнаружения лимфатического узла (98 %) и низкой частотой ложноотрицательных результатов (3,6 %)* [100], [168].

При обнаружении макрометастазов в 1–2 сигнальных лимфатических узлах рекомендуется выполнение аксиллярной лимфаденэктомии I–II уровня или проведение ЛТ на аксиллярную зону [107], [108], [109], [167] (см. раздел Лучевая терапия).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *по данным рандомизированных клинических исследований ACOSOG Z0011 и SENOMAC у пациентов с наличием макрометастазов в 1–2 СЛУ отказ от полной лимфодиссекции не сопровождался увеличением частоты локо-регионарных рецидивов и ухудшением общей и безрецидивной выживаемости. При этом существенно снижалась частота ранних и поздних послеоперационных осложнений [109], [110]. Другим вариантом для данной группы пациентов является ЛТ. Как показали исследования AMAROS и OTOASOR у пациентов с cT1–2, N0, отсутствием предоперационной системной терапии, наличием метастазов в 1–2 СЛУ, планировании адъювантной ЛТ с включением в поля облучения аксиллярной области после хирургического вмешательства (ОСО или мастэктомия), полная лимфодиссекция может не выполняться [107], [236].*

Неоадъювантная системная терапия рекомендована при тройном негативном фенотипе или HER2-положительном статусе у пациенток cT2N0M0 или при необходимости уменьшить размер первичной опухоли с выполнением в последующем органосохраняющей операции [112], [113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

При проведении неоадъювантной системной терапии рекомендуется перед началом лечения маркировать опухоль [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *маркировка опухоли проводится путём установки рентгеноконтрастных маркеров и/или оконтуривания на коже с помощью татуажа*.

После неоадъювантной системной терапии рекомендуется выполнение органосохраняющей операции в пределах новых границ опухоли [77], [111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Для уточнения необходимости назначения адъювантной ХТ при ранних стадиях РМЖ возможно использование молекулярно-генетических методов, в частности прогностических индексов, основанных на анализе профиля экспрессии генов в ткани опухоли, зарегистрированных в Российской Федерации.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

У пациентов с гормоноположительным HER2- негативным РМЖ с клиническими стадиями cT1-2N0 рекомендован тестовый режим предоперационной гормонотерапии на 2–4 недели на срок предоперационной подготовки: у пациенток в менопаузе – прием ингибиторов ароматазы, у пременопаузальных женщин – прием **_тамоксифен_а. Следует обсудить возможность добавления овариальной супрессии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) к тестовому режиму эндокринотерапии у пациенток в пременопаузе.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы ADAPT и ADAPT cycle, представленные на ESMO 2022 [154, 155], показали значимое увеличение числа «ответчиков» среди больных в менопаузе при проведении тестового режима ингибиторами ароматазы, а также значимое увеличение числа «ответчиков» среди пременопаузальных женщин при добавлении к **тамоксифену овариальной супрессии в качестве тестового режима. «Ответчики» на тестовый режим эндокринной терапии (пациенты с уровнем Ki67post ≤10 %) имеют значимо более высокие показатели 5-летней выживаемости без инвазивного рецидива без назначения адъювантной ХТ.*

Рекомендуется с терапевтической целью решение вопроса об адъювантной ЛТ с учетом факторов риска (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [153].

Рекомендуется с терапевтической целью решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. разделы «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия» и «Гормональная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

3.1.3 Стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0) и T3N1M0

Рекомендовано тактику лечения определять с учетом биологического подтипа опухоли. При тройном негативном и HER2/neu-позитивных типах опухоли неоадъювантная ХТ обладает высокой эффективностью – большая вероятность достижения полного морфологического регресса и уменьшения объема операции. При отсутствии такового разработаны схемы адъювантной терапии, позволяющие улучшить отдаленные результаты лечения у этой группы больных. При люминальных типах опухоли лечебная тактика определяется индивидуально, и основная задача неоадъювантного лечения – возможное уменьшение объема операции. В ряде случаев возможно выполнение кожесохраняющей мастэктомии с возможной одномоментной реконструкцией и последующей адъювантной системной терапией (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [153].

Рекомендовано, при отсутствии противопоказаний, выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств [69], [70], [71], [72], [76], [77], [271].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: *абсолютные противопоказания к выполнению органосохраняющих операций: диффузные «подозрительные» микрокальцинаты на маммограммах; размеры первичной опухоли, не позволяющие выполнить хирургическое вмешательство с достижением удовлетворительного косметического результата; диффузные положительные края резекции по данным морфологического исследования; воспалительный РМЖ или инвазивный РМЖ с обширным вовлечение кожи или лимфатических сосудов дермы; невозможность добиться патоморфологической «чистоты» позитивных краёв резекции после одной или более попыток ре-эксцизии; носительство гомозиготной ATM мутации, беременность, если пациентка не сможет получить лучевую терапию в течение 12-16 недель после операции. Относительные противопоказания к выполнению органосохраняющих операций: известная генетическая предрасположенность к РМЖ, патологическая мутация гена p53 (синдром Ли-Фраумени), активные заболевания соединительной ткани с поражением кожи (например, склеродермия или сифилис), предшествующая лучевая терапия на грудную стенку или молочную железу.*

При выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств рекомендуется оценка краев резекции [81], [82], [76], [77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *негативный край (отсутствие краски на инвазивной опухоли или отступ >2 мм для DCIS) у пациентов, получающих ЛТ, ассоциируется с низким риском локального рецидива, снижает число ре-эксцизий, улучшает косметический результат и снижает затраты на лечение. В рутинной практике достижение более широких краёв резекции не рекомендуется. С патологоанатомом, проводящим исследование, необходимо согласовать систему маркировки от четырех (Superior Medial Lateral Inferior) до шести краев резекции (Superior Medial Lateral Inferior Deep-Posterior Anterior-Skin) [101], [102], [103], [104] образца ткани, чтобы при обнаружении элементов опухоли в крае понимать, в какой части раны необходима ре-резекция. Под наличием опухоли по краю резекции, требующего повторного вмешательства, понимается собственно край инвазивной опухоли или ее внутрипротоковый компонент, но не комплексы раковых клеток и не классический вариант долькового рака in situ. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ре-резекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции.*

Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли 4–5 рентгенпозитивными МРТ-совместимыми клипсами для визуализации ложа удаленной опухоли во время адъювантной ЛТ [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется выполнение мастэктомии при наличии противопоказаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств или при отказе пациентки от сохранения молочной железы [69], [70], [71], [72], [76], [77], [271].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *для достижения максимального косметического результата целесообразно выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При необходимости возможна симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. Противопоказания для подкожной/кожесберегающей мастэктомии: наличие клинических и инструментальных данных за опухолевое поражение сосково-ареолярного комплекса; кровянистые, серозные, серозно-кровянистые выделения из соска с цитологическим подтверждением рака. При выполнении радикальной подкожной/кожесберегающей мастэктомии должно обязательно проводиться гистологическое исследование образца ткани из подсосковой области и проекционного лоскута. В случае обнаружения опухолевого роста требуется удаление сосково-ареолярного комплекса и ре-резекция проекционного лоскута до достижения «чистого» края.*

При отсутствии морфологически подтвержденных метастазов в подмышечные лимфатические узлы (cT3N0) возможно выполнение БСЛУ [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *литературные данные, посвященные БСЛУ у пациентов cT3N0 ограничены*.

При конверсии cN1 в ypN0/ypN0(i+) после проведения неоадъювантной ХТ возможно выполнение таргетной аксиллярной лимфодиссекции, либо биопсии сигнальных лимфатических узлов [86], [171], [172], [173].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *аксиллярная хирургия включает следующие виды оперативных пособий: аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) – удаление подмышечных лимфоузлов I и II уровня, иногда III уровня; биопсия сигнального (-ых) лимфоузла (-ов) (БСЛУ) – идентификация и удаление сигального (-ых) лимфоузла (-ов), используя в этих целях радиофармпрепарат (технеций-99), индоцианин зелёный или/и метиленовый синий; биопсия таргетных лимфоузлов (БТЛУ) – селективное удаление метастатического (-их) лимфоузла (-ов); промаркированных клипированием или установкой радиоактивных зёрен (йод-125) или татуажем до начала неоадьювантной ХТ; таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) – комбинация БСЛУ и БТЛУ. Целый ряд исследований продемонстрировал высокую частоту ложно-отрицательных результатов (8,4 %-14,2 %) при БСЛУ у пациенток с изначальным метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов (Таблица 8) [176].*

Таблица 8. *Исследования, посвященные изучению эффективности БСЛУ у пациенток с РМЖ с изначальным метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов после неоадъювантной ХТ*

Исследование	***Число пациентов***	***Частота идентификации сигнальных лимфоузлов***	***Частота ложно-отрицательных результатов***
SENTINA [177]	*592*	*80,1%*	*14,2%*
SN FNAC [178]	*153*	*87,6%*	*8,4%*
ACOSOG Z1071 [115]	*649*	*92,9%*	*12,6%*
GANEA 2 [179]	*307*	*79,8%*	*11,9%*
Мета-анализ [180]	*3398*	*91%*	*13%*

В целях снижения частоты ложно-отрицательных результатов было предложено выполнение ТАД [171] и удаление более 2-х лимфоузлов [115]. Вместе с тем, при оценке эффективности аксиллярной хирургии у пациенток с метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов после неоадьювантной ХТ идёт постепенное смещение парадигмы от частоты ложно-отрицательных результатов в сторону частоты регионарного рецидива. В связи с этим, результаты целого ряда исследований (Таблица 9) демонстрируют онкологическую безопасность БСЛУ после неоадьювантной ХТ при конверсии статуса лимфоузлов cN+ в cN0 [181], [173], [182].

Таблица 9. *Ретроспективные исследования, посвященные изучению онкологической безопасности БСЛУ у пациенток с РМЖ с изначальным метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов после неоадъювантной ХТ*

Исследование	***Число пациентов***	***Частота аксиллярного рецидива***	***Срок наблюдения***
Kahler-Ribeiro-Fontana S. и соавт. [172]	*123*	*1,6%*	*10 лет*

Исследование	*Число пациентов*	*Частота аксиллярного рецидива*	*Срок наблюдения*
Martelli G. и соавт. [183]	*81*	*0%*	*7 лет*
Wong S. M. и соавт. [184]	*58*	*0%*	*5 лет*
Barrio A.V. и соавт. [182]	*234*	*1,6%*	*3 года*
Piltin M.A. и соавт. [185]	*139*	*0,7%*	*2 года*

Рекомендуется пациентам с трижды-негативным, HER2-позитивным РМЖ, а также с целью уменьшения размера опухоли и возможного последующего проведения органосберегающего лечения решение вопроса о неоадъювантной терапии [153].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

При проведении неоадьювантной системной терапии рекомендуется перед началом лечения маркировать опухоль [77].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *маркировка опухоли проводится путём установки рентгеноконтрастных маркеров и/или оконтуривания на коже с помощью татуажа*.

После неоадьювантной системной терапии рекомендуется выполнение органосохраняющей операции в пределах новых границ опухоли [77], [111].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется проведение адъювантной ЛТ с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Лучевая терапия») [153].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Системная и гормональная терапия») [153].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

3.1.4 Стадии IIIA (T0-3N2M0), IIIB (T4N0-2M0), IIIC (T0-4N3M0)

Первично неоперабельный РМЖ. Первым этапом лечения рекомендовано проведение предоперационной системной терапии (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Оценка операбельности после системной терапии основывается на оценке динамики размеров проявлений опухолевого процесса (первичной опухоли, отека кожи, регионарных метастазов).

План адъювантной системной терапии вырабатывается с учетом исходных и послеоперационных гистологических и ИГХ характеристик опухоли (см. раздел «Системная адъювантная и неоадъювантная терапия»). Проведение адъювантной ЛТ показано во всех случаях (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3) [153].

Рекомендуется проведение неоадъювантной системной терапии с последующей оценкой резектабельности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [205].

Рекомендуется маркировка первичной опухоли ± регионарных лимфатических узлов до начала неоадъвантной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [186], [187], [188].

Рекомендуется выполнение мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией или органосохраняющей операции при наличии ответа на системную терапию и резектабельности процесса.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [205].

Рекомендуется проведение предоперационной ЛТ при отсутствии ответа и сохраняющей-ся нерезектабельности процесса (см. раздел «Лучевая терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [206], [207].

Рекомендуется решение вопроса об адъювантной лекарственной и гормонотерапии с учетом морфологических особенностей опухоли и объема проведенного лечения (см. раздел «Системная и гормональная терапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [153].

При отсутствии ответа и сохраняющейся нерезектабельности процесса после предоперационной ЛТ рекомендуется проведение индивидуализированного лечения.

Распад опухоли несет угрозу кровотечения и инфекционных осложнений, особенно вероятных при проведении ХТ. Рекомендуется выполнение паллиативной мастэктомии при любой стадии рака. Целью операции является устранение осложнения опухолевого процесса, а не радикализм. Технически это может быть простая мастэктомия или мастэктомия с большой грудной мышцей +/- удаление доступных метастазов.

3.1.5 Стадия IV (T0-4N0-3M1)

Диссеминированная болезнь. Основное значение имеет системная терапия. Удаление первичной опухоли с «чистыми» краями резекции рекомендуется в случаях при метастатическом поражении костей и наличии ответа на системное лечение [207].

Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения адъювантной ЛТ в каждой конкретной клинической ситуации.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [209], [211].

Рекомендовано хирургическое удаление единичных (хирургически доступных) метастазов (см. раздел «Хирургическое лечение метастатического РМЖ»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [210].

3.2 Хирургическое лечение (органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции при РМЖ, БСЛУ)

Рекомендуется больным РМЖ проведение хирургического лечения: органосохраняющей операции или мастэктомии. Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистых краев резекции с запасом не менее 2 мм и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы. Рекомендуется интраоперационная маркировка ложа опухоли для подведения при показаниях «буста» на ложе удалённой опухоли во время адъювантной ЛТ.

Органосохраняющее лечение заключается в удалении первичной опухоли с негативными краями и – в идеале – сохранении формы и размера железы для последующего косметического результата.

Показания к органосохраняющему лечению:

- Первично операбельный рак с объемом опухоли (опухолей), позволяющим с помощью органосохраняющей операции получить приемлемый эстетический результат.
- Первично операбельный или местно-распространенный рак после эффективного системного лечения с относительно небольшим объемом остаточной опухоли (опухолей), позволяющим с помощью органосохраняющей операции получить приемлемый эстетический результат.

Противопоказания к органосохраняющему лечению:

- Вовлеченные края резекции после повторной эксцизии.
- Невозможность проведения послеоперационной ЛТ.
- Отек кожи молочной железы.

При выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств необходимо производить оценку статуса краев резекции патологоанатомом.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *"Золотым" стандартом оценки краев резекции после органосохраняющего лечения по поводу неинвазивного и инвазивного РМЖ является плановое патолого-анатомическое исследование. Ряд зарубежных протоколов по исследованию препаратов молочной железы рекомендуют определять и маркировать краской разного цвета от четырех (Superior Medial Lateral Inferior) до шести (Superior Medial Lateral Inferior Deep-Posterior Anterior-Skin) краев резекции макропрепарата ткани молочной железы цветными гистологическими красителями при плановом и/или интраоперационном гистологическом исследовании. При отсутствии возможности использования цветных гистологических красителей возможно использование*

однотонных красителей (чернил) с соответствующей нумерологической маркировкой фрагментов ткани иссеченного края резекции. Патологоанатомом должна производиться оценка статуса краев резекции макроскопически и микроскопически с описанием расстояния, протяженности в мм и типа опухолевых комплексов (DCIS/IBC) до ближайшего(-их) края(-ев) резекции. Негативным краем резекции следует считать отсутствие краски на инвазивной опухоли или отступ >2 мм для DCIS. Достижение более широких краев резекции не рекомендуется. Под положительным краем резекции, требующим повторного хирургического вмешательства (ре-резекции или мастэктомии для достижения «чистоты» краев), понимается наличие инвазивных и неинвазивных комплексов рака по краю резекции, но не комплексов атипической протоковой пролиферации и не комплексов классического варианта долькового рака in situ (cLCIS). В патолого-анатомическом заключении должно быть произведено стадирование статуса краев резекции символом R по классификации Union for International Cancer Control (UICC) 8-го пересмотра. Интраоперационный гистологический и цитологический методы исследования имеют высокую чувствительность (83 % и 72 %, соответственно) и специфичность (95 % и 97 %, соответственно). Данные объединенного анализа 37 исследований показали сокращения доли ре-резекций после органосохраняющего лечения с 35 % (при только плановом исследовании краев резекции) до 10 % (при применении интраоперационного гистологического исследования) и 11 % (при использовании интраоперационного цитологического исследования), $p < 0,001$. Интраоперационное исследование краев резекции после органосохраняющего лечения является клинически целесообразным, позволяет интраоперационно выполнить ре-резекцию позитивного края (при его обнаружении) с последующим морфологическим контролем последнего, и при необходимости выполнить мастэктомию (при наличии массивного распространения опухоли и наличия повторных позитивных краев после ре-резекции), имеет весомый экономический выигрыш для лечебного учреждения в сокращении повторных госпитализаций и расходов на лечение и позволяет улучшить показатели качества жизни больных (снизить уровень тревожности за счет отсутствия необходимости повторной госпитализации и операции). Однако, эти методы являются ресурсоемкими и удлиняют время операции, что необходимо учитывать при решении вопроса о внедрении методов интраоперационной оценки краёв резекции в лечебную практику онкологических учреждений. При наличии позитивного края/краев резекции и невозможности повторной операции или категорическом отказе больных от нее рекомендовано проведение лучевой терапии с бустом, для подведения которого необходимо клипирование ложа удаленной опухоли (краев резекции) во время первичной операции [170], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203], [205].

Для опухолей относительно небольшого размера (до 2 см при молочных железах среднего размера) предпочтительны лампэктомия, секторальная или онкопластическая резекция. Конкретная методика зависит от выбора хирурга. При лампэктомии и секторальной резекции необходимо использование разрезов соответственно эстетически значимым зонам. Кожу над опухолью рекомендуется удалять вместе со всем образцом ткани, если опухоль подрастает к коже или вызывает втяжение кожи, или распространяется из железистой ткани в подкожную клетчатку.

Онкопластическая резекция подразумевает резекцию молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления ее формы, при необходимости – с одномоментной симметризирующей операцией на контралатеральной молочной железе. В настоящее время имеется много вариантов онкопластических резекций. Техника и ход операции диктуются онкологической ситуацией, формой молочных желез, особенностями состояния тканей, основными приемами хирурга.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [213].

Преимущество онкопластических резекций заключается в возможности удаления больших объемов железистой ткани при наличии больших размеров молочных желез и воссоздании формы железы с использованием различных методик редукционной маммопластики, что может быть применимо также у больных с местно-распространенным РМЖ после неоадъювантного лекарственного лечения с эффектами частичной или полной регрессии при желании больной выполнить органосохраняющее лечение. В основе каждой методики онкопластической резекции – предоперационная разметка с нанесением на кожные покровы вертикальной оси, латерального и медиального меридианов, нового расположения сосково-ареолярного комплекса, гландулярной ножки. При всех методах через дополнительный разрез выполняют по показаниям БСЛУ или лимфодиссекцию по общепринятой методике и вакуумное дренирование раны. Объем лимфаденэктомии определяют в зависимости от наличия или отсутствия метастатически измененных лимфатических узлов.

Ниже (Таблица 10) приведены рекомендуемые типы онкопластических резекций при РМЖ в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы.

Таблица 10. Тип онкопластической резекции при РМЖ в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы

Квадрант (локализация опухоли)	**Размер молочной железы**		
	Малый	**Средний**	**Большой/птозированные**
Центральный	S-методика, Модифицированный Batwing Round-block	Grisotti Benelli Нижняя ножка S-методика Модифицированный Batwing	Grisotti Нижняя ножка Инвертированный Т Модифицированный Batwing
Верхне-наружный	Раунд-блок S-методика Торакодорзальный лоскут	Раунд-блок S-методика Методика Е. H-Findlay Нижняя ножка Торакодорзальный лоскут	Нижняя ножка Верхняя ножка S-методика Раунд-блок Методика Е. H-Findlay

Квадрант (локализация опухоли)	**Размер молочной железы**		
	Малый	**Средний**	**Большой/птозированные**
Граница верхних	Раунд-блок Batwing S-методика	Раунд-блок S-методика Нижняя ножка Batwing	Нижняя ножка Раунд-блок S-методика Grisotti
Верхне-внутренний	Раунд-блок	Раунд-блок Нижняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)	Нижняя ножка Раунд-блок Методика Е. H-Findlay (верхне-латеральная гландулярная ножка)
Нижне-наружный	Торакоэпигастральный лоскут Торакодорзальный лоскут Модифицированная методика Grisotti Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Торакодорзальный лоскут Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная гландулярная ножка) Субгландулярная методика
Граница нижних	Торакоэпигастральный лоскут Верхняя ножка Субгландулярная методика Торакодорзальный лоскут	Верхняя ножка Торакоэпигастральный лоскут Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Субгландулярная методика
Нижне-внутренний	Торакоэпигастральный лоскут Субгландулярная методика	Верхняя ножка Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки) Верхняя/нижняя ножки Торакоэпигастральный лоскут	Верхняя ножка Верхняя/нижняя ножки Методика Е. H-Findlay (верхне-медиальная/ верхне-латеральная гландулярные ножки)

Рекомендуемые варианты онкопластических резекций

- Онкопластическая резекция молочной железы в модификации M. LeJour
- Онкопластическая резекция молочной железы по типу инвертированного Т

- Онкопластическая резекция молочной железы в модификации E. Hall-Findlay
- Онкопластическая резекция молочной железы по типу Round-block
- Онкопластическая резекция молочной железы по методике Batwing
- Онкопластическая резекция молочной железы по методике Grisotti
- Онкопластическая резекция молочной железы с использованием торакодорзального лоскута
- Онкопластическая резекция молочной железы по S-методике

Показания к радикальной кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией:

1. Преинвазивная карцинома DCIS.
2. Рак молочной железы I ст. cT1N0M0; IIA ст. cT2N0M0, cT1N1M0; IIB ст. cT2N1M0.
3. Рак молочной железы IIB ст. cT3N0M0, IIIA ст. cT1N2M0, cT2N2M0, cT3N1M0 после неоадъювантного лечения с частичной или полной регрессией (PR, CR).
4. Расстояние опухоли до проекционного кожного лоскута менее 1 см.
5. Наличие птоза молочной железы.
6. Близкая локализация опухоли до сосково-ареолярного комплекса, наличие опухолевых клеток в подсосковой области при срочном интраоперационном морфологическом исследовании.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3) [213].

Противопоказания к радикальной подкожной/кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией

1. Рак молочной железы cT4bN0-3M0-1.
2. Рак молочной железы IIB ст. cT3N0M0, IIIA ст. cT2N2M0, cT3N1M0 после неоадъювантного лечения при отсутствии эффекта (NR).
3. Поражение кожных покровов (хронические дерматиты, рубцовые деформации, наличие келоидных рубцов).
4. Тяжелые сопутствующие заболевания.
5. Психические расстройства.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3) [213].

Варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ

I. Одноэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией. По данным конференции IPRAS (International Plastic Reconstructive Aestetic Surgery), оптимальным материалом для реконструкции являются аутологичные ткани, хотя технически операция протекает сложнее. Однако 80 %

реконструкций молочной железы выполняют с применением эндопротезов, в связи с тем, что методика эндопротезирования проще в техническом плане, менее травматична, имеет более короткий период послеоперационного восстановления больных.

Одноэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с текстурированным или полиуретановым покрытием, установленным препекторально или в комбинации с аутологичным лоскутом, сетчатым имплантатом, биологическим имплантатом – ацеллюлярным дермальным матриксом.

II. Двухэтапные реконструкции – подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером с последующей заменой на силиконовый эндопротез с текстурированным или полиуретановым покрытием или аутологичный лоскут.

Замена на силиконовый эндопротез возможна в следующих вариантах:

1. В комбинации с аутологичным лоскутом.
2. Сетчатым имплантатом.
3. Биологическим имплантатом – ацеллюлярным дермальным матриксом.
4. В самостоятельном варианте при достаточной толщине кожно-подкожного слоя реконструируемой молочной железы.

При наличии противопоказаний к подкожной/кожесохранной мастэктомии, отказе пациентки от одномоментной реконструкции молочной железы, наличии показаний к послеоперационной ЛТ и отказе от двухэтапной реконструкции предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции молочной железы.

Комментарии по поводу ширины отступа от края опухоли и вероятности местного рецидива: *предложения основаны на результатах двух объемных метаанализов. Метаанализ 33 исследований с включенными 28 162 больными [204] продемонстрировал опасное повышение частоты местного рецидива при наличии опухоли в крае резекции, а также отсутствие статистически значимого снижения вероятности рецидива при увеличении ширины отступа края резекции от края опухоли от 1 мм до 2 мм и до 5 мм. Эта закономерность сохранялась при анализе по всем сравниваемым подгруппам, включая биологические подтипы, возраст и варианты лечения. Из этого анализа исходила рекомендация SSO-ASTRO о том, что оптимальной оперативной тактикой является отсутствие опухоли по краю резекции, а дополнительное расширение границ резекции не показано, поскольку не снижает вероятность рецидива. Метаанализ, проведенный Moran MS et al. (2014) [170], основывался на обновлении той же базы данных, что и первый, и включал в 2 раза больше больных (55302), прослеженных не менее 50 месяцев (медиана – 7,2 года), подтвердил высокую вероятность местного рецидива при «позитивном» крае резекции, – 10,3 %. Кроме того, были получены статистически значимые различия по частоте местного рецидива в зависимости от ширины отступа от края опухоли: 7,2 % для больных с отступом 0,1–2 мм, 3,6 % – при отступе 2–5 мм и 3,2 % – для отступа больше 5 мм ($p < 0,001$ для всех сравнений). Таким образом, для*

практики нужно признать недопустимым наличие опухоли по краю резекции и крайне желательным отступ от опухоли больше 2 мм.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [204].

При невозможности выполнения органосохраняющей операции или невозможности проведения дополнительной ЛТ, а также по выбору пациентки рекомендуется выполнение мастэктомии.

Рекомендуемые варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ

I. Одноэтапные реконструкции аутологичными тканями и/или силиконовыми имплантатами с текстурированным или полиуретановым покрытием с укрытием нижнего склона дополнительными материалами по показаниям.

II. Двухэтапные реконструкции при необходимости иссечения кожных покровов с последующей заменой тканевого экспандера на силиконовый имплантат с текстурированным или полиуретановым покрытием или аутологичный лоскут.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [213].

Технические трудности и особые случаи

Мультифокальный или мультицентричный рост опухоли. Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления каждого из фокусов опухоли с достижением чистоты краев резекции и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

Патологические микрокальцинаты, выходящие за пределы опухолевого узла, или другие признаки распространенного внутрипротокового роста опухоли по данным маммографии и/или МРТ. Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистоты краев резекции с запасом не менее 2 мм и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

Рак Педжета соска без формирования узла – возможна органосохраняющая операция с удалением сосково-ареолярного комплекса при среднем или большом размере железы и одномоментной маммопластикой гландулярными лоскутами, например по Grisotti.

Рак Педжета с формированием узла в молочной железе. Не рекомендуется органосохраняющая операция, за исключением исследовательских программ, рекомендована мастэктомия. Мастэктомию можно выполнять как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае с первичной реконструкцией мастэктомия выполняется в варианте кожесохраняющей мастэктомии с удалением сосково-ареолярного комплекса.

Расположение опухоли близко к соску или за соском. Возможна органосохраняющая операция с удалением сосково-ареолярного комплекса и одномоментной маммопластикой гландулярными лоскутами, например по Grisotti.

Беременность (См. «Особенности ведения больных РМЖ при беременности»).

3.3 Лучевая терапия

Рекомендуется для снижения частоты локорегионарных рецидивов проводить современную 3D конформную дистанционную ЛТ на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами энергией 6 или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка 70−230 МэВ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

При отсутствии линейных ускорителей электронов дистанционную ЛТ рекомендуется проводить на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах.

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

Рекомендуется при проведении ЛТ использовать специальные фиксирующие приспособ-ления для повышения точности и воспроизводимости укладок больных – позиборды, под-головники, подставки под колени. Рекомендуется выполнять объемное планирование с оконтуриванием легочной, сердечной тканей, контралатеральной молочной железы для минимизации дозовой нагрузки на них. Дозу в заданной мишени рассчитывают согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, 62 и 83, дозы в нормальных тканях рекомендуется ограничивать согласно данным QUANTEC, но без ущерба для покрытия планируемого лечебного объема [214], [216], [217], [218]. Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациенток и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ. Рекомендуется пользоваться руководствами по оконтуриванию [217], [220], [221], [222], [223].

Рекомендуется при левосторонней локализации опухоли или при небольшом объёме лёгких пациентки при наличии технического оснащения проводить ЛТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе для снижения дозовой нагрузки на сердечную и/или лёгочную ткань [224], [225], [226], [227], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.3.1 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии 0 (TisN0M0), рак *in situ*

Дольковый рак *in situ* (Lobular Carcinoma In situ, LCIS): послеоперационная ЛТ не проводится [73].

Протоковый рак *in situ* (Ductal Carcinoma in Situ, DCIS): всем пациентам после органосохраняющей операции рекомендуется проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива [73], [124], [75], [273].

Рекомендуется проведение лучевой терапии на молочную железу больным с болезнью Педжета соска после органосберегающих операций

Не показана лучевая терапия зон лимфооттока больным pTisN0M0, не показана ЛТ больным с DCIS после выполнения мастэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буста») пациентам с «положительными» или близкими (<2 мм) краями резекции при невозможности выполнения ре-резекции, пациентам молодого возраста (<45 лет), со степенью злокачественности G3, с пальпируемой опухолью или наличием комедонекроза [123], [124], [222], [243]

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

Больным DCIS с низким риском развития локального рецидива при наличии всех перечисленных признаков – возраст старше 50 лет, размеры опухоли <2,5 см, степень злокачественности опухоли G1–2, отрицательные края резекции ≥3 мм – **возможно рассмотреть отказ от проведения послеоперационной ЛТ** или провести ускоренное частичное облучение молочной железы (APBI) в рамках проспективных клинических исследований [121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

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

Комментарий*: если у пациентки, подвергшейся оперативному вмешательству по поводу предполагаемого DCIS, обнаруживается инвазивный РМЖ, то последующее лечение должно проводиться в соответствии со стадией, гистологическими и молекулярными характеристиками инвазивной опухоли.*

Режимы фракционирования, сроки начала проведения лучевой терапии см. ниже.

3.3.2 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии I (cT1N0M0) и IIA (cT2N0M0) после органосохраняющей операции с лимфаденэктомией или БСЛУ

Рекомендуется проведение послеоперационной дистанционной лучевой терапии на оперированную молочную железу для достижения оптимального локального контроля болезни [73], [124], [229], [271], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буст») с целью снижения частоты локального рецидива (без влияния на общую выживаемость):

- всем больным моложе 50 лет;
- всем больным при наличии «положительного» или «близкого» (<2 мм) краев резекции и при невозможности выполнения ре-резекции;

- для больных старше 50 лет абсолютные показания к подведению «буста» – G3, трижды негативный подтип; отсутствие полного лечебного патоморфоза в опухоли после неоадъювантной лекарственной терапии; относительные – размер опухоли >3 см, наличие сосудистой инвазии, выраженный внутрипротоковый компонент по данным морфологического исследования [84], [124], [221], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий*: наличие клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована). В этой клинической ситуации подведение «буста» не показано [124].*

Комментарий*: при назначении «буста» целесообразно учесть данные исследования DBCG IMN2 2025 года (2430 пациенток РМЖ с N+ статусом, оперированных с сохранением молочных желез). Всем пациенткам была проведена ЛТ молочной железы, регионарных узлов, «буст» на ложе удалённой опухоли. Результаты анализа при медиане наблюдения 13,7 года продемонстрировали низкий риск развития ЛР – 1,7 % (95 % ДИ 1,2-2,2) через 5 лет и 3,6 % (95 % ДИ 2,9-4,3) через 10 лет. У женщин старше 50 лет, которые не получали «буст», риск оставался низким почти у всех – кроме тех, у кого опухоль была более агрессивной (ER-/HER2-) – у них риск рецидива составил более 8,3 % через 10 лет. У женщин младше 50 лет с проведением «буста» самые низкий риск ЛР был у больных в возрасте 41-49 лет и имевших гормонозависимую опухоль (ER+/HER2-) – у них риск рецидива оказался ниже 2 %. Авторы исследования сделали вывод о нецелесообразности поедения «буста» больным люминальными HER2- подтипами в возрасте 41-49 лет [252].*

Рекомендуется пациентам с низким риском развития локального рецидива рассмотреть возможность проведения ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI) при соблюдении всех перечисленных критериев:

– возраст пациенток ≥50 лет; наличие одного опухолевого узла размерами ≤3 см, имеющего строение не долькового инвазивного рака; отсутствие пораженных лимфатических узлов – pN_o; «негативные» края резекции шириной ≥2 мм; отсутствие признаков лимфоваскулярной инвазии, выраженного внутрипротокового компонента; отсутствие мутаций BRCA1, 2; люминальные HER2-негативные подтипы, отсутствие неоадъювантной лекарственной терапии [253], [254], [255], [256], [257], [258], [259], [268].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Рекомендуется рассмотреть у пациенток с низким риском развития локального рецидива возможность отказа от послеоперационного облучения молочной железы при наличии всех перечисленных критериев: возраст ≥70 лет, pT1N0, РЭ-положительный статус, HER2-отрицательный подтип опухоли, «отрицательные» края резекции, планируемая адъювантная эндокринная терапия [124], [230], [231].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *при выборе варианта адъювантной терапии у больных указанной категории целесообразно учесть результаты сравнительного исследования EUROPA – Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer – по сравнению результатов адъювантного лечения (только лучевая терапия или только эндокринотерапия) у больных ранним люминальным А РМЖ. В исследование были включены 730 больных, соответствующих следующим критериям: возраст – 70 лет и старше, стадия заболевания – T1N0M0, подтип опухоли – люминальный А, хирургическое лечение – органосберегающие операции с «чистыми» краями резекции. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: проведение только эндокринотерапии в течение 5-10 лет или только ЛТ (весь объём молочной железы или частичная лучевая терапия) за 5-15 сеансов лечения. Медиана наблюдения составила 24 месяца, средний возраст больных – 75,0 лет в группе лучевой терапии и 74,0 лет в группе эндокринной терапии. Проанализировано качество жизни 104 больных из группы ЛТ и 103 пациенток из группы эндокринной терапии. Оценка показателя состояния здоровья проводилась по шкале EORTC QOL Questionnaire-30. Через 24 месяца нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 67 % пациенток в группе ЛТ и у 85 % в группе эндокринной терапии. Среди наиболее распространённых побочных эффектов 3-4 степени в группе эндокринной терапии были артралгия (7 % против 0 % в группе лучевой терапии), а также усталость, приливы, миалгия, боль в костях и переломы (по 2 % против 0 %). Выживаемость без признаков заболевания в промежуточном анализе не оценивалась [232].*

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

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

Не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока при pN0-N1mic.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется при pN0-1mic после определения СЛУ рассмотреть целесообразность облучения всех уровней лимфооттока или аксиллярных лимфатических узлов I-II уровней у пациентов с наличием нескольких неблагоприятных факторов: степень злокачественности G3, статус >pT1, мультифокальный характер роста опухоли, наличие сосудистой инвазии, удаление только одного СЛУ, трижды негативный подтип, пременопаузальный возраст [73], [107], [124], [167], [229], [236], [237].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (показания см. ниже)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

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

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

Не рекомендуется проводить ЛТ после радикальной мастэктомии при отрицательных краях резекции и pNo-1mic [276].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется при pNo-1mic рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки и все зоны лимфооттока у пациенток с наличием нескольких неблагоприятных факторов прогноза: центральная/медиальная локализации опухоли, pT2, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие остаточной опухоли большого объёма, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (ER-), трижды негативный подтип, мультифокальность, удаление только одного СЛУ, молодой (пременопаузальный) возраст, при низкой ожидаемой эффективности системной терапии или ее отсутствии [124], [229], [276], [277], [278].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки при «положительном» или «близком» (<1 мм) крае резекции при невозможности выполнения

повторной операции с целью снижения частоты локального рецидива. с «бустом» на послеоперационный рубец 10-16 Гр за 5-8 фракций 5 раз в неделю [124], [275].

Комментарий: *наличие опухолевых клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована) [124].*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока без облучения молочной железы/мягких тканей передней грудной стенки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий*: адекватный объём лимфодиссекции – ≥6 удалённых лимфатических узлов; при неадекватно проведенной лимфодиссекции целесообразно проведение ЛТ всех зон лимфооттока [124].*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.3.2.3 Показания к проведению лучевой терапии парастернальных лимфатических узлов

Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье):

- при pN0 у больных с центральной или медиальной локализацией опухоли в пременопаузальном возрасте с G2-3 и при нелюминальных подтипах.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Не рекомендована ЛТ парастернальной области как рутинная. Ценность планового облучения парастернальных лимфатических узлов выяснена не полностью и остается спорной; врач-радиотерапевт всегда должен учитывать риски облучения легких и сердца.

Клинические проявления рецидива в парастернальных лимфатических узлах очень редки (<1 %), и, согласно последним опубликованным исследованиям, роль облучения парастернальных лимфатических узлов в улучшении общей выживаемости до конца не выяснена [124], [229].

3.3.2.4 Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки ± зоны лимфооттока пациентам РМЖ с неоадъювантной лекарственной терапией/без неоадъювантной лекарственной терапии

Рекомендуется во всех перечисленных клинических ситуациях проводить ЛТ:

- при облучении молочной железы 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или суммарной дозой 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр);
- при облучении мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока в радиотерапевтических отделениях, оснащенных линейными ускорителями электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы, с возможностью объемного планирования для проведения 3D-конформной лучевой терапии проводить ЛТ 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр)

или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр). Режим фракционирования – 46–50 Гр за 23–25 фракций – рекомендуется выполнять в отдельных клинических ситуациях (системная красная волчанка, склеродермия; при анатомических особенностях, не позволяющих соблюсти дозо-объёмные ограничения) и при возможности проводить только 2D лучевую терапию [73], [124], [125], [205].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций посредством ДЛТ. При «положительном» крае резекции и невозможности выполнения ререзекции молочной железы рекомендуется подвести СД 12,5 Гр за 5 фракций/16 Гр за 8 фракций [72], [123], [124].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется проводить APBI с использованием 3D конформной ЛТ, брахитерапии. Режимы проведения APBI 3D конформной ЛТ: 2,67 Гр, 15 фракций; 5,2 Гр, 5 ежедневных фракций; 30 Гр за 5 фракций (РД 6 Гр, лечение через день, технология IMRT). При проведении высокодозной брахитерапии (HDR) возможны режимы: 4,3 Гр, 7 фракций; 4 Гр, 8 фракций или 3,4 Гр (2 фракции в день с перерывом не менее 6 ч), 10 фракций [72], [245], [246], [247], [248], [249], [250], [251], [260], [370].

Не рекомендуется проведение APBI с использованием интраоперационной ЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами в рутинной практике [124].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.3.2.5 Сроки начала послеоперационной лучевой терапии

Рекомендуется во всех перечисленных клинических ситуациях начать курс послеопера-ционной ДЛТ при отсутствии показаний к адъювантной химиотерапии в срок 4–8 недель, но не более 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны [124], [251], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

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

Рекомендуется при назначении адъювантной ХТ начать ЛТ через 3–4 недели после завершения последнего цикла ХТ (за исключением адъювантной анти-HER2 таргетной терапии, терапии ***капецитабином*, которые могут проводиться одновременно с лучевой терапией [124], [243].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.3.2.6 Последовательность проведения лучевой терапии и лекарственной терапии в адъювантном периоде

Проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением ***трастузумаба*/***пертузумаба* (с осторожностью – у больных с облучением парастернальных лимфатических узлов); ***трастузумаба эмтанзина*; ***тамоксифен*а (возможно последовательное и одновременное применение), ингибиторов ароматазы;

***капецитабина** (следует рассмотреть возможность снижения дозы ***капецитабина** во время курса ЛТ).

Прием ингибиторов CDK 4/6, ***олапариба** целесообразно проводить после окончания лучевой терапии [124], [244], [245], [246], [247], [323], [324], [325], [353].

3.3.3 Лучевая терапия в лечении больных РМЖ стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0)

3.3.3.1 Показания к лучевой терапии молочной железы у пациентов T1-3N1M0 и T3N0M0 с или без неоадъювантной лекарственной терапии после органосохраняющей операции

Рекомендуется проведение послеоперационной ДЛТ на прооперированную молочную железу для достижения оптимального локального контроля болезни (режимы фракционирования см. ниже) [73], [124], [228], [270], [273].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («буст») с целью снижения частоты локального рецидива (без влияния на общую выживаемость) всем пациентам моложе 50 лет; всем пациентам при наличии «близкого» (<2 мм) или «положительного» краев резекции и при невозможности выполнения ре-резекции; для пациентов старше 50 лет абсолютные показания к подведению «буста» – G3, трижды негативный подтип; относительные показания – размер опухоли >3 см, выраженный внутрипротоковый компонент, сосудистая инвазия, отсутствие полного лечебного патоморфоза в опухоли после неоадъювантной лекарственной терапии (особенно при ypN+) [84], [124], [221], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

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

Комментарий*: наличие клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована). В этой клинической ситуации подведение «буста» не показано [124].*

3.3.3.2 Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов cT1-3N1M0 и T3N0M0 без неоадъювантной лекарственной терапии после органосохраняющих операций

Рекомендуется больным с cT1-3N1M0 при pN+ после аксиллярной лимфодиссекции проведение ЛТ на зоны лимфооттока [125], [205].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется больным с cT1-3N1M0 при pN1(sn) после БСЛУ проведение ЛТ всех уровней лимфооттока (частота метастазов в неудалённых не сторожевых лимфатических

узлов составляет 27–38 %). Достаточно облучить I–II уровни аксиллярных лимфатических узлов при наличии более низкого риска рецидива: люминальные подтипы опухоли, статус pT1, однофокальность, поражение только 1 из нескольких СЛУ, проведенная эффективная системная терапия, постменопаузальный возраст пациента.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: *при наличии 1–2 макрометастазов без экстракапсулярной инвазии, наличии R0, без проведения неоадъювантной ХТ (в соответствии с критериями ACOSOG Z011) без последующей аксиллярной лимфодиссекции, локализации опухоли в наружных квадрантах, степени злокачественности G1-2, люминальном подтипе опухоли, постменопаузальном возрасте достаточно облучения I–II уровней аксиллярных ЛУ. Верхней границей объема облучения в этом случае является граница, проходящая на 1 см ниже головки плечевой кости [107], [167], [228], [233], [236].*

Рекомендуется больным с cT3N0M0 при pN0-Nmic после аксиллярной лимфодиссекции или БСЛУ рассмотреть вопрос облучения всех уровней лимфооттока в случае наличия факторов неблагоприятного прогноза (опухоли центральной/медиальной локализации, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (РЭ-), трижды негативный подтип, наличие сосудистой инвазии, удаление 1 СЛУ, низкая ожидаемая эффективность системной терапии или ее отсутствие, молодой (пременопаузальный) возраст).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется больным с cT3N1M0 при pN+ после аксиллярной лимфодиссекции или БСЛУ проводить ЛТ всех уровней лимфооттока.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока отдельно без облучения прооперированной молочной железы.*

3.3.3.3 Показания к лучевой терапии зон лимфооттока у пациентов с T1-3N1M0 и T3N0M0 после неоадъювантной лекарственной терапии и после органосберегающей операции

В настоящее время рекомендации по ЛТ зон лимфооттока окончательно не определены, показания к ее проведению определяются с учетом конкретной клинической ситуации [73], [125].

Рекомендуется при ypN+ проведение лучевой терапии на зоны лимфооттока [124], [229], [262], [306].

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

Рекомендуется при cT1-3N1M0 и ypN0 рассмотреть отказ от проведения послеоперационной ЛТ зон лимфооттока при наличии полного патологического ответа в опухоли и в лимфатических узлах (ypT0N0) [124], [307].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется при ypN0 рассмотреть целесообразность проведения лучевой терапии на зоны лимфооттока при наличии нескольких факторов высокого риска развития рецидива – молодой возраст, лимфоваскулярная инвазия, большие размеры остаточной опухоли

Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье) (показания смотрите ниже) [124], [233].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока без облучения молочной железы.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

3.3.3.4 Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у пациентов с cT1-3N1M0 и T3N0M0 без неоадъювантной лекарственной терапии после мастэктомии с реконструкцией/без реконструкции молочной железы

Рекомендуется пациентам с cT1-3N1M0 при pN+ после подмышечной лимфодиссекции проводить ЛТ мягких тканей передней грудной стенки и всех уровней лимфооттока.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий*: рассмотреть возможность отказа от послеоперационной лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у больных с благоприятными факторами прогноза (статус pT1, наличие положительного статуса по рецепторам эстрогенов (ER+), G1, HER2-отрицательный подтип (при наличии как минимум 3 критериев) [236].*

Рекомендуется пациентам с cT1-3N1M0 при pN+ после БСЛУ проводить ЛТ мягких тканей передней грудной стенки и всех уровней лимфооттока.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *при наличии благоприятных прогностических факторов (1–2 макрометастаза без экстракапсулярной инвазии, R0, без проведения неоадъювантной ХТ (в соответствии с критериями ACOSOG Z011), без последующей аксиллярной лимфодиссекции, при локализации опухоли в наружных квадрантов, степени злокачественности G1-2, люминальном подтипе опухоли, постменопаузальном возрасте) достаточно облучения I–II уровней лимфооттока.*

Рекомендуется пациентам с cT3N0M0 при pN0-Nmic проводить ЛТ мягких тканей передней грудной стенки. У пациентов с наличием факторов неблагоприятного прогноза (опухоли центральной/медиальной локализации, лимфоваскулярная инвазия, G3, наличие отрицательного статуса по рецепторам эстрогенов (ER-), трижды негативный подтип, наличие сосудистой инвазии, удаление только 1 СЛУ, низкая ожидаемая эффективность системной терапии или ее отсутствие, молодой (пременопаузальный) возраст) – рассмотреть вопрос облучения всех уровней лимфооттока.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется пациентам с cT3N1MO при pN+ после аксиллярной лимфодиссекции или БСЛУ проводить ЛТ всех уровней лимфооттока.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока отдельно без облучения прооперированной молочной железы или мягких тканей передней грудной стенки. ЛТ, проведенная вместо подмышечной лимфодиссекции, эквивалентна хирургическому вмешательству по показателям общей и безрецидивной выживаемости.*

3.3.3.5 Показания к лучевой терапии мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока у пациентов T1-3N1M0 и T3N0M0 после неоадъювантной лекарственной терапии и после мастэктомии с/без реконструкции молочной железы

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

- Рекомендуется при cT1-3N1M0 и ypN+ проведение ЛТ на переднюю грудную стенку и зоны лимфооттока.
- Рекомендуется при cT1-3N1M0 и ypN0 рассмотреть отказ от проведения послеоперационной ЛТ зон лимфооттока при наличии полного патологического ответа в опухоли и в лимфатических узлах (ypT0N0) [124], [229], [307].
- У больных с наличием нескольких факторов неблагоприятного прогноза cT1-3N1M0 и ypN0 целесообразно рассмотреть проведение ЛТ на переднюю грудную стенку и зоны лимфооттока.
- Рекомендуется при cT3N0-1M0 и ypN0-N+ проведение ЛТ на переднюю грудную стенку и зоны лимфооттока [124], [205], [259].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется при «положительном» или «близком» крае резекции и невозможности выполнения ререзекции у пациентов после мастэктомии проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки с «бустом» на послеоперационный рубец 12,5 Гр за 5 фракций/16 Гр за 8 фракций [84], [124], [229]. 222], [275].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *наличие клеток в фасциальном крае резекции без клинических признаков распространения за пределы фасции следует рассматривать как R0 (при условии, что фасция грудной мышцы была резецирована). В этой клинической ситуации подведение «буста» не показано [124].*

Не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока без облучения молочной железы/мягких тканей передней грудной стенки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий*: при проведении одномоментной реконструкции молочной железы экспандером или имплантом показания к ЛТ грудной стенки и реконструированной молочной железы соответствуют вышеизложенным рекомендациям.*

Комментарий*: адекватный объём лимфодиссекции – ≥6 удалённых лимфатических узлов; при неадекватно проведенной лимфодиссекции целесообразно проведение ЛТ всех зон лимфооттока [124].*

3.3.3.6 Показания к проведению лучевой терапии парастернальных лимфатических узлов

Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (cI по IV межреберье):

- при pN0 у больных с центральной или медиальной локализацией опухоли в пременопаузальном возрасте с G2-3 и при нелюминальных подтипах;
- при наличии ≥4 пораженных подмышечных ЛУ;
- при поражении 1–3 подмышечных лимфатических узлов при центральной/ медиальной локализации опухоли у больных с G2-3 или нелюминальными подтипами;
- при поражении 1–3 подмышечных лимфатических узлов у пременопаузальных пациентов с G2-3 или нелюминальными подтипами;
- при гистологическом подтверждении поражения парастернальных лимфатических узлов (pN1b, pN1c, pN2b, pN3b) или при наличии данных дополнительных методов исследования об их поражении (ПЭТ/КТ, УЗИ, КТ, МРТ).

Дополнительный «буст» на парастернальные лимфатические узлы показан больным с наличием пораженных лимфатических узлов, которые не были удалены хирургическим путем.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Не рекомендована ЛТ парастернальной области как рутинная. Ценность планового облучения парастернальных лимфатических узлов выяснена не полностью и остается спорной; врач-радиотерапевт всегда должен учитывать риски облучения легких и сердца.

Клинические проявления рецидива в парастернальных лимфатических узлах очень редки (<1 %), и, согласно последним опубликованным исследованиям, роль облучения парастернальных лимфатических узлов в улучшении общей выживаемости до конца не выяснена [124], [229], [233], [234].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий*: при обсуждении целесообразности облучения парстернальных лимфатических узлов в современную эру адъювантного лечения и эру современной ЛТ больных РМЖ необходимо учесть результаты датского исследования DBCG IMN2 study (январь 2025 г.). В национальное мультицентровое (6 центров Дании) популяционное исследование включены больные РМЖ N+, получавшие ЛТ, при этом в группу IMN+ входили 2194 пациенток, в группу IMN- входили 2347 пациенток. К настоящему времени имеются 15-летние результаты, которые демонстрируют следующее: частота отдаленных метастазов оказалась выше в группе без облучения IMN- (26,9 % против 25,1 %; p = 0,025), смертность от РМЖ также выше (23,6 % против 21,4 %; HR 0,84; p = 0,008). Наконец, облучение парастернальных лимфатических узлов привело к*

достоверному увеличению ОВ за 15 лет (65,0 % против 60,8 %; HR 0,85; p = 0,002) [235].

3.3.3.8 Режимы фракционирования лучевой терапии на молочную железу/мягкие ткани передней грудной стенки ± зоны лимфооттока пациентам с РМЖ с неоадъювантной химиотерапией/без неоадъювантной химиотерапии

Рекомендуется во всех перечисленных клинических ситуациях проводить ЛТ:

- при облучении молочной железы 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр);
- при облучении мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока в радиотерапевтических отделениях, оснащенных линейными ускорителями электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы, с возможностью объемного планирования для проведения 3D-конформной лучевой терапии проводить лучевую терапию 5 раз в неделю суммарной дозой 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр). Режим фракционирования – 46–50 Гр за 23–25 фракций – рекомендовано выполнять в отдельных клинических ситуациях (системная красная волчанка, склеродермия; при анатомических особенностях, но позволяющих соблюсти дозо-объёмные ограничения) и при возможности проводить только 2D лучевую терапию [73], [124], [125], [426].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций посредством ДЛТ. При «положительном» крае резекции и невозможности выполнения ререзекции молочной железы рекомендуется подвести СД 12,5 Гр за 5 фракций/16 Гр за 8 фракций [72], [123], [124].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

3.3.3.9 Сроки начала послеоперационной лучевой терапии

Рекомендуется во всех перечисленных клинических ситуациях начать курс послеоперационной дистанционной ЛТ при отсутствии показаний к адъювантной химиотерапии в срок 4–8 недель, но не более 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны [124], [251], [274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

***Комментарий*:** *наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы) [124].*

Рекомендуется при назначении адъювантной ХТ начать ЛТ через 3–4 недели после завершения последнего цикла ХТ (за исключением адъювантной анти-HER2 таргетной терапии, терапии ***капецитабином*, которые могут проводиться одновременно с ЛТ [124], [243].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий*:* *проведение послеоперационной ЛТ возможно одновременно с применением ***трастузумаба/***пертузумаба (с осторожностью – у больных с облучением*

*парастернальных ЛУ); **трастузумаба эмтанзина; **тамоксифена (возможно последовательное и одновременное применение), ингибиторов ароматазы; **капецитабина (следует рассмотреть возможность снижения дозы **капецитабина во время курса ЛТ).*

*Прием ингибиторов CDK 4/6, **олапариба целесообразно проводить после окончания ЛТ [124], [244], [245], [246], [247], [323], [324], [325], [353].*

3.3.4 Лучевая терапия в лечении больных местно-распространенным первично неоперабельным инвазивным РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в том числе инфильтративно-отечной формы

Рекомендуется пациентам с местно-распространенными формами РМЖ после РМЭ или органосохраняющих операций с целью оптимального локального контроля заболевания проводить ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки/молочную железу и все зоны лимфооттока вне зависимости от степени достигнутого лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах после неоадъювантной лекарственной терапии [73], [121], [260], [262], [290], [387].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуется проводить лучевую терапию 5 раз в неделю СД 40,05 Гр за 15 фракций (РД 2,67 Гр) или СД 42,56 Гр за 16 фракций (РД 2,66 Гр). Режим умеренного гипофракционирования дозы (40,0–42,5 Гр в 15–16 фракциях) при местно-распространённом раке молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его можно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций.

Режим фракционирования – 50 Гр за 25 фракций – выполняется в отдельных клинических ситуациях (системная красная волчанка, склеродермия; при анатомических особенностях, не позволяющих соблюсти дозо-объёмные ограничения), при возможности в клинике проведения только 2D лучевой терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется после органосберегающих операций подводить «буст» на ложе удаленной опухоли больным моложе 50 лет, при «положительном» или «близком» крае резекции, больным старше 50 лет при отсутствии полного лечебного патоморфоза в опухоли (особенно при ypN+), при исходной cT3-4 [124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется больным после мастэктомии подводить «буст» на послеоперационный рубец при положительном или «близком» (<1 мм) крае резекции и невозможности выполнения ререзекции) [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется подводить «буст» дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций посредством ДЛТ, при наличии «положительного» или «близкого» краев резекции – дозой 12,5 Гр за 5 фракций или 16 Гр за 8 фракций.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется в случае врастания опухоли в кожу молочной железы клинически или по данным морфологического исследования, при T4 послеоперационную ЛТ проводить с использованием тканеэквивалентных болюсов для создания адекватного дозового распределения в коже [73].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Рекомендуется при наличии остаточных метастазов в над- или подключичных лимфатических узлах провести ЛТ на надподключичную зону с локальным дополнительным облучением определяемых по данным УЗИ или КТ/МРТ исследований метастатических лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *не рекомендуется проводить ЛТ зон лимфооттока отдельно без облучения прооперированной молочной железы или мягких тканей передней грудной стенки.*

Рекомендуется проведение ЛТ на парастернальные лимфатические узлы (с I по IV межреберье):

- при наличии ≥4 пораженных подмышечных лимфатических узлов,
- при поражении 1–3 подмышечных лимфатических узлов при центральной/медиальной локализации опухоли у больных с G2-3 или нелюминальными подтипами,
- при поражении 1–3 подмышечных лимфатических узлов у пременопаузальных пациентов с G2-3 или нелюминальными подтипами,
- при гистологическом подтверждении поражения парастернальных лимфатических узлов (pN1b, pN1c, pN2b, pN3b) или при наличии данных дополнительных методов исследования об их поражении (ПЭТ/КТ, УЗИ, КТ, МРТ).

Дополнительный «буст» показан больным с наличием поражённых лимфатических узлов, которые не были удалены хирургическим путем [124], [229], [234], [235].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется курс послеоперационной ДЛТ при отсутствии показаний к адъювантной ХТ начать в срок 4–8 недель, но не позднее 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны [121], [290].

Комментарий: *наличие лимфоцеле не является причиной задержки начала послеоперационной ЛТ (возможна периодическая эвакуация лимфы хирургами клиники).*

Рекомендуется при назначении адъювантной/постнеоадъювантной ХТ лучевую терапию начать через 3–4 недели после завершения последнего цикла ПХТ (за исключением адъювантной анти-HER2 таргетной терапии, терапии ***капецитабином*, которые могут проводиться одновременно с ЛТ [121], [243].

Рекомендуется с целью оптимального локального контроля заболевания при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения

лекарственного лечения или отказе пациентки от операции провести курс ДЛТ (предоперационный или радикальный).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

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

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

Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием проводить ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока на стороне поражения дозой 50 Гр за 25 фракций (5 раз в неделю). Режим умеренного гипофракционирования дозы (40,0–42,5 Гр в 15–16 фракциях) при местно-распространённом раке молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его можно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций**.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется после подведения указанных доз ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока провести оценку эффекта лечения и повторное обсуждение тактики ведения пациентки на консилиуме в составе хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта. При возможности выполнения хирургического лечения предпочтительна РМЭ.

Рекомендуется с целью оптимального локального контроля заболевания при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее провести дополнительное облучение остаточных проявлений болезни (опухоль, ЛУ) в дозе 10–26 Гр. При выборе локальных полей облучения необходимо проведение УЗИ или КТ-исследования [73], [121], [124], [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.3.5. Рецидивный рак молочной железы

3.3.5.1 Лечение изолированных местных рецидивов

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

Решение об использовании ЛТ для лечения локализованного рецидива должно учитывать любое проведенное ранее облучение области рецидива и риск развития поздних осложнений со стороны нормальных тканей (исходя из общей суммарной дозы проведенной и запланированной ЛТ).

Лучевая терапия в лечении локальных рецидивов в ипсилатеральной молочной железе

При первичном лечении – органосберегающая операция без послеоперационной ЛТ:

- Рекомендуется выполнение «спасительной» мастэктомии. Послеоперационная ЛТ мягких тканей передней грудной стенки проводится в соответствии с показаниями по лечению больных после мастэктомии [149].
- Рекомендуется выполнение резекции рецидивной опухоли и проведение послеоперационной ЛТ прооперированной молочной железы согласно рекомендациям по лечению больных РМЖ после органосберегающих операций.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

При первичном лечении – органосберегающая операция с послеоперационной ЛТ:

- Рекомендуется выполнение мастэктомии.
- Рекомендуется иссечение рецидивной опухоли с последующим облучением ложа удалённой опухоли для снижения риска второго локального рецидива с помощью 3D конформной ЛТ (с отступом от ложа опухоли до CTV 1,5 см, CTV-PTV-1 см) РД 1,5 Гр суточная доза 3 Гр (интервал между фракциями не менее 6 часов), СД 45Гр (категория рекомендации: 2b) [129] [130] или послеоперационной интерстициальной брахитерапии с дозами при брахитерапии HDR – 22–36 Гр (в 5–10 фракциях) брахитерапия PDR 45–50 Гр [131], [132], [133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

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

3.3.5.2 Лучевая терапия в лечении больных с рецидивами РМЖ в области передней грудной стенки

При первичном лечении – мастэктомия без послеоперационной ЛТ

- Рекомендуется резекция рецидивной опухоли с последующим облучением всех мягких тканей передней грудной стенки РД 2 Гр СД 50–54 Гр. Режим умеренного гипофракционирования дозы (40–42,5 Гр в 15–16 фракциях) при лечении локальных рецидивов не подтверждается доказательствами высокого уровня, но его можно использовать, основываясь на положительном опыте проспективных исследований после органосберегающих операций.
- Рассмотреть подведение «буста» на ложе иссечённого рецидива при «положительном» или «близком» крае резекции и невозможности выполнения ре-резекции дозой 10–16 Гр за 4–8 фракций [124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Проведение ЛТ зон лимфооттока определяется в каждой конкретной клинической ситуации, зависит от локализации рецидивной опухоли, её размеров, наличия факторов неблагоприятного прогноза.

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

Комментарий*: рекомендуется использовать тканеэквивалентный болюс для подведения адекватной кожной дозы.*

При первичном лечении – мастэктомия с послеоперационной ЛТ

- Рекомендуется рассмотреть возможность иссечения рецидивной опухоли с последующей локальной дистанционной ЛТ или HDR брахитерапии с максимальной дозой 30-40Гр [148].

Возможность повторного облучения ограничена, так как это может привести к серьёзным лучевым повреждениям мягких тканей (лучевая язва, некроз). Для лечения рецидивов больших размеров рекомендуется проводить паллиативную ЛТ. С паллиативной целью повторная ЛТ может проводиться с индивидуальным подбором дозы в зависимости от дозы проведенной ранее ЛТ (обычно 30–40 Гр стандартным фракционированием) с использованием полей небольших размеров [149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Примечание: при наличии в радиотерапевтическом отделении оборудования возможно использование локальной гипертермии в качестве радиомодификатора [150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.3.5.3 Лучевая терапия в лечении регионарных рецидивов

Рецидив в подмышечных лимфатических узлах:

- Если ЛТ этой зоны ранее не проводилась – рекомендуется хирургическое удаление поражённого лимфатического узла с последующей ЛТ аксиллярной зоны в дозе 50 Гр за 25 фракций.

При невозможности удаления рецидива рекомендуется проведение ЛТ на аксиллярную область дозой 50–60 Гр за 25–30 фракций. Режим умеренного гипофракционирования дозы (РД 2,66–2,67 Гр 15–16–17 фракций) при лечении локальных рецидивов не подтверждается доказательствами высокого уровня, но можно рассмотреть его использование, основываясь на положительном опыте проспективных исследований по лучевой терапии зон регионарного лимфооттока у больных РМЖ [124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- В случае предшествующего облучения рекомендуется рассмотреть возможность паллиативного облучения небольшого объема с индивидуальным подбором дозы в зависимости от дозы ранее проведенной ЛТ (обычно 30-40 Гр) [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Рецидив в надключичных лимфатических узлах:

- Если ЛТ этой зоны ранее не проводилась – рекомендуется хирургическое удаление поражённого лимфатического узла с последующей ЛТ надподключичной области в дозе 50 Гр за 25 фракций. При невозможности удаления рецидива рекомендуется проведение ЛТ на всю надподключичную область в дозе 50 Гр за 25 фракций с «бустом» на остаточную опухоль СД 10–16 Гр за 4–8 фракций [124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

В случае предшествующего облучения в паллиативных целях может быть проведена повторная ЛТ в дозе 30 Гр [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.3.6 Лечение диссеминированного РМЖ

Рекомендуется для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического) [142].

Лучевая терапия отдаленных метастазов

При проведении паллиативной ЛТ объем облучения, доза ЛТ и режимы фракционирования варьируют в зависимости от конкретной клинической ситуации и цели проведения ЛТ. Учитываются стадия заболевания, состояние первичной опухоли, ожидаемая продолжительность жизни, общее состояние больной и её жалобы.

При ЛТ отдалённых метастазов обычно используются режимы с меньшей суммарной дозой, более крупными разовыми дозами (режимы гипофракционирования) и более простые методы облучения, при использовании крупных фракций рекомендуется объёмное планирование ЛТ для защиты здоровых тканей.

При экстракраниальных одиночных или некрупных олигометастатических метастатических очагах с ожидаемым благоприятным течением заболевания (например, метастазы в надпочечники, кости или печень) стереотаксическая ЛТ может быть альтернативой хирургическому лечению (метастазэктомии).

Лучевая терапия в лечении больных РМЖ с метастазами с поражением костей

Используются различные суммарные дозы ЛТ и режимы фракционирования (от умеренного гипофракционирования и однофракционной ЛТ до стереотаксической радиотерапии) в зависимости от конкретной клинической ситуации (числа костных метастазов, их локализации, жалоб больной, признаков компрессии спинного мозга, патологических переломов и др.) [275], [280].

Альтернативой при паллиативном лечении множественных метастазов в кости является использование радионуклидной терапии [280].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *использование бисфосфонатов не отменяет потребности в дистанционной ЛТ у пациентов с болевым синдромом. Одновременное использование*

дистанционной ЛТ и бисфосфонатов улучшает результаты паллиативного лечения. Дистанционная ЛТ и бисфосфонаты по механизму действия взаимно дополняют друг друга, а их профили токсичности незначительно перекрываются. Применение бисфосфонатов возможно при различном фракционировании дистанционной ЛТ.

Комментарии*: возможность проведения повторной дистанционной ЛТ при рецидиве симптомов, связанных с костными метастазами, определяется индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от локализации костного метастаза и возможности подведения дополнительной дозы излучения с учетом толерантности тканей (особенно спинного мозга), попадающих в объем облучения, а также степени выраженности лучевых повреждений нормальных тканей после проведенной ранее ЛТ.*

Комментарии*: проведение вертебропластики или транспедикулярной фиксации позвонков не является противопоказанием к ЛТ.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Лучевая терапия в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга

Рекомендуется тактику лечения больных с метастатическим поражением головного мозга определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием нейрохирурга, онколога и радиотерапевта. Рекомендуется принципы лечения больных проводить согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации 2020 г. «Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек».

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Лучевая терапия в лечении больных РМЖ с внутриглазными и орбитальными метастазами

Поражение задних отделов сосудистой оболочки глаза наблюдается в 85–90 % внутриглазных метастазов, поражение радужки и роговицы наблюдаются в 10–15 % случаев. В большинстве случаев орбитальные или внутриглазные метастазы выявляется в сочетании с другими отдалёнными метастазами, вовлечение в опухолевый процесс обоих глаз встречается в 25–30 % случаев [140], [142].

Рекомендуется применение ЛТ в режимах РД 2 Гр СД 40–50 Гр, СД 30 Гр за 10 фракций – в зависимости от локализации метастаза, его размеров, цели лечения.

Рекомендуется проводить планирование ЛТ по данным компьютерной томографии, желательно проведение 3D-конформной лучевой терапии с объёмным планированием. Целесообразно проводить ЛТ с экранированием передних отрезков глаза. В отдельных клинических ситуациях возможно проведение брахитерапии с использованием аппликаторов с изотопом Ru-106/Rh-106 [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Метастазы РМЖ с поражением лимфатических узлов средостения

Паллиативная ЛТ может устранить признаки сдавления пищевода или верхней полой вены; обычная доза составляет 10 фракций 3 Гр, рекомендовано рассмотреть возможность

проведения стереотаксической радиотерапии в зависимости от конкретной клинической ситуации [142].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Внутрикожные метастазы РМЖ

ЛТ рекомендуется планировать в соответствии со стадией заболевания, числом и размерами метастатических очагов, проведенной ранее лучевой терапии [142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.3.7 Лучевая терапия в лечении «скрытого» (оккультного) рака молочной железы без выявленной первичной опухоли (T0N1-2M0)

Рекомендуется выбор тактики лечения больной определять на мультидисциплинарном консилиуме.

При РМЖ с метастазами в подмышечные лимфатические узлы без выявленной первичной опухоли рекомендуется удаление подмышечных лимфатических узлов. Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения системной терапии (в неоадъювантном или адъювантном периоде).

- При выполнении органосберегающей операции с лимфодисекцией рекомендуется проведение ЛТ с включением молочной железы и зон лимфооттока.
- При выполнении мастэктомии рекомендуется ЛТ зон лимфооттока +/- мягких тканей передней грудной стенки
- При выполнении только аксиллярной лимфодиссекции рекомендуется ЛТ молочной железы на стороне поражения и зон лимфооттока (уровни лимфатических узлов определяются в зависимости от конкретной клинической ситуации – размеров поражённых лимфатических узлов, экстракапсулярной инвазии, молекулярного подтипа, данных гистологического исследования, ответа на проведенную неоадъювантную системную терапию, степени злокачественности) [134], [135], [136].

ЛТ рекомендуется проводить РД 2 Гр СД 50 Гр.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Режим умеренного гипофракционирования дозы (40–42,5 Гр в 15–16 фракциях) при «скрытом» раке молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но он может быть использован на основе положительного опыта в проспективных исследованиях после операции по сохранению груди [134], [135], [136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.3.8 Лучевая терапия в лечении злокачественных филлодных опухолей

Злокачественные филлодные опухоли характеризуются высокой частотой местных рецидивов, редко метастазируют в аксиллярные лимфатические узлы (1,5 %). Данные литературы противоречивы в отношении значения послеоперационной ЛТ, которая

снижает риск развития локального рецидива, в ряде исследований улучшает показатели общей выживаемости, но не улучшает выживаемость, специфичную для опухоли.

Рекомендуется проведение ЛТ в дозе 50 Гр за 25 фракций после органосберегающих операций. Следует рассмотреть подведение «буста» к ложу удалённой опухоли СД 10–16 Гр за 4–8 фракций [137], [138].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

- Рекомендуется проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки после мастэктомии в случае наличия «положительного»/«близкого»/не исследованного края резекции. РД 2 Гр СД 50 Гр. Целесообразно рассмотреть подведение «буста» в дозе 10-16 Гр за 4-8 фракций.
- Режим умеренного гипофракционирования дозы (40–42,5 Гр в 15–16 фракциях) у больных с филлоидными опухолями молочной железы не подтверждается доказательствами высокого уровня, но он может быть использован на основе положительного опыта в проспективных исследованиях после органосберегающих операций и мастэктомий у больных РМЖ [137], [138], [139].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

- Пограничные филлоидные опухоли требуют индивидуального рассмотрения.

При доброкачественных филлоидных опухолях послеоперационная ЛТ не показана.

3.4 Системная адъювантная и неоадъювантная терапия

Принципы системной адъювантной и неоадъювантной терапии РМЖ представлены ниже.

Таблица 11. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить органосохранющую операцию (ОСО)), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип. Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score (4–8). HER2- (отриц.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный возраст	АС×4→Р×12 {**доксорубицин (60 мг/м^2) в 1-й день + **циклофосфамид (600 мг/м^2) в 1-й день} – до 4 циклов, затем **паклитаксел (80 мг/м^2) в/в – 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	**См. «Неоадъювант-ная гормонотера-пия»**	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	См. «Неоадъювант-ная гормонотера-пия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювант-ное лечение»**	Ингибиторы ароматазы – 4 мес	**См. «Неоадъюван-тное лечение»**	**Тамоксифен – 20 мг, 4 мес .

Таблица 12. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: частично IIA (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER- (Allred score 0–3). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12{**доксорубицин (60 мг/м^2 в 1-й день) + **циклофосфамид (600 мг/м^2 в 1-й день} – до 4 циклов, затем **паклитаксел (80 мг/м^2) в/в – 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 {**доксорубицин (60 мг/м^2 в 1-й день) + **циклофосфамид (600 мг/м^2 в 1-й день)} – до 4 циклов, затем **паклитаксел (80 мг/м^2) в/в – 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)

Таблица 13. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0-T3N0M0)

Материал – трепано биопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	ХТ	**Таргетная терапия**	**Эндокри-нотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**	**Таргет-ная терапия**
Репродуктивный и Пременопаузаль-ный Возраст		**перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов	См. «Адъю-вантное лечение»	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	См. «Адъю-вантное лечение»	**трас-тузумаб
	доцетак-сел+ **карбопла-тин 6 циклов (NB! FEC В адъю-вантной терапии не проводится) (TRYPHAENA) **Полный список схем см. «Неоадъю-вантное лечение»	**пертузу-маб + **трасту-зумаб – 6 циклов		АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)		
Постменопауза	**доцетак-сел+ **карбопла-тин 6 циклов (NB! FEC В адъю-вантной терапии не проводится)	**пертузу-маб + **трасту-зумаб – 6 циклов	См. «Адъю-вантное лечение»	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3	См. «Адъю-вантное лечение»	**трас-тузумаб

Материал – трепано биопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	ХТ	**Таргетная терапия**	**Эндокри-нотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**	**Таргет-ная терапия**
	(TRYPHAENA) **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**			нед, 4 цикла)		
		**Трасту-зумаб – 4 цикла	См. «Адъю-вантное лечение»		См. «Адъю-вантное лечение»	
	Доцетак-сел + **Карбопла-тин – 6 циклов (TRYPHAENA) (NB! FEC в Адъювант-ной терапии не проводится) **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»	**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов		АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)		

Таблица 14. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA частично (в случае, если размеры опухоли не позволяют выполнить ОСО), IIB (T2N1M0–T3N0M0)

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER- (Allred score 0–3). HER2+	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный		**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	**Трастузу-маб
	**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов		

Таблица 15. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score 4–8). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 {**доксорубицин – 60 мг/м^2 в 1-й день + **циклофосфамид – 600 мг/м^2 в 1-й день} – до 4 циклов, затем **паклитаксел – 80 мг/м^2 в/в, 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед. **Полный список схем см. «Неоадъювант-ное лечение»**	См. «Неоадъю-вантная гормонотерапия»	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	См. «Неоадъювант-ная гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 **Полный список схем см. «Неоадъю-вантное лечение»**	См. «Неоадъю-вантная гормонотерапия»		См. «Неоадъювант-ная гормонотера-пия»

Таблица 16. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER- (Allred score 0–3). HER2- (отр.)	**Предпочтительный стандарт**	**Рекомендуемый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) **Полный список схем см. «Неоадъювантное лечение»**

Таблица 17. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал – трепанобиопсия пер- вичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**			**Рекомендуемый стандарт**		
	ХТ	**Таргетная терапия**	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокри-нотерапия**	**Таргет-ная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный		**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов	См. «Адъю-вантное лечение»	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	См. «Адъю-вантное лечение»	**Трас-тузумаб
	**Доцетаксел + **Карбопла-тин – 6 циклов (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов				
Постменопауза		**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов	См. «Адъю-вантное лечение»	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	См. «Адъю-вантное лечение»	**Трас-тузумаб
	**Доцетак-сел + **карбопла-тин – 6 циклов (TRYPHAENA) (NB! FEC	**Перту-зумаб + **трасту-зумаб – 6 циклов				

Материал – трепанобиопсия пер- вичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER+ (Allred score 4–8). HER2+ (положит.)	Предпочтительный стандарт			Рекомендуемый стандарт		
	ХТ	Таргетная терапия	Эндокринотерапия	ХТ	Эндокри-нотерапия	Таргет-ная терапия
	в адъювант-ной терапии не проводится)					

Таблица 18. Неоадъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIIA, IIIB, IIIC

Материал – трепанобиопсия первичной опухоли. G – любой, KI – любой. ER- (Allred score 0–3). HER2+ (положит.)	**Предпочтительный стандарт**		**Рекомендуемый стандарт**	
	ХТ	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и премено-паузальный	**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится) (TRYPHAENA)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	**Трастузумаб
		**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов		
Постменопауза	**Доцетаксел + **Карбоплатин – 6 циклов (TRYPHAENA) (NB! FEC в адъювантной терапии не проводится)	**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов	АС – 4 цикла, затем **доцетаксел (75–100 мг/м^2 в/в в 1 день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	**Трастузумаб
		**Пертузумаб + **трастузумаб – 6 циклов		

Таблица 19. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I–IIA (pT1–2N0M0)

ER+/PR±, ± (Allred score 4–8) HER2(-) G1, или G2, Ki 67 (низкий, по данным вашей лаборатории)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	Не рекомендуется	ТАМ – 5 лет	Не рекомендуется	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»
Постменопауза	Не рекомендуется	Ингибиторы ароматазы или ТАМ – 5 лет	Не рекомендуется	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»

Таблица 20. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIA (pT1–2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G2, Ki67 (высокий, по данным вашей лаборатории), HER2 (-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА – 2–3 года + остеомодифи-цирующие агенты; ИА – 5 лет + остеомоди-фицирующие агенты	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотера-пия»

Таблица 21. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I (pT1N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G3, HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокрино-терапия**	**ХТ**	**Эндокрино-терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции	Полный список схем см. «Неоадъю-вантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА – 2–3 года + Остеомодифи-цирующие агенты; ИА – 5 лет + остеомоди-фицирующие агенты	Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»

Таблица 22. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: IIa (pT2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G3, HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р ×12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + овариальная супрессия; ингибиторы ароматазы – 5 лет + овариальная супрессия	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 → ИА – 2–3 года + Остеомодифици-рующие агенты ИА – 5 лет + остеомодифици-рующие агенты	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»

Таблица 23. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIb, частично IIIa (pT1–2N1, pT3N0M0, pT2N2M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8) G1–G3, HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + овариальная супрессия с пролонгацией; ингибиторы ароматазы – 5 лет + овариальная супрессия с пролонгацией	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА – 2–3 года + остеомодифицирующие агенты с пролонгацией ИА – 5 лет + остеомодифи-цирующие агенты с пролонгацией	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормонотера-пия»

Таблица 24. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I–IIA (pT1–2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8), G2-3, Ki67 (высокий, по данным вашей лаборатории), HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**ХТ**	**Эндокринотерапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювант-ное лечение»	ТАМ – 5лет Полный список см. «Адъювантная Гормоноте-рапия»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ 2 → ИА 2–3 года + остеомодифициру-ющие агенты ИА – 5 лет + остеомодифициру-ющие агенты	**Доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъювантная Гормоноте-рапия»

Таблица 25. Адъювантная системная терапия РМЖ. Стадии: I–IIA (pT1–2N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0–3), G1–3, Ki67 любой HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**	
	Предпочтительный стандарт	**Допустимый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пери-менопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение»
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла Полный список схем см. «Адъювантное лечение»

Таблица 26. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1–2N1–2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER+/PR± (Allred score 4–8), G1-3, Ki67 – любой HER2 (+++)	**ЛЕЧЕНИЕ**					
	Предпочтительный стандарт			**Допустимый стандарт**		
	ХТ	**Эндокринотерапия**	**Таргетная тера-пия**	**ХТ**	**Эндокринотера-пия**	**Таргет-ная терапия**
Репродуктивный и пременопау-зальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 5 лет + супрессия овариальной функции Полный список см. «Адъювантная гормонотерапия»	**Трастузумаб – 52 нед	АС × 4 → **доцетаксел × 4 Полный список схем см. «Адъю-вантное лечение»	ТАМ – 5 лет Полный список см. «Адъю-вантная гормоно-терапия»	**Трас-тузумаб – 52 нед
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	ТАМ – 2 года → ИА 2–3 года + остеомодифицирующие агенты Полный список см. «Адъювант-ная гормонотерапия» ИА – 5 лет + остеомодифицирующие агенты	**Трастузумаб – 52 нед	АС × 4 → **доцетаксел × 4 Полный список схем см. «Адъю-вантное лечение»	ТАМ – 5 лет. Полный список см. «Адъювантная гормоно-терапия»	**Трас-тузумаб – 52 нед

Таблица 27. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1–2N1-2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0–3), G1-3, Ki67 – любой HER2 (+++)	**ЛЕЧЕНИЕ**			
	Предпочтительный стандарт		**Допустимый стандарт**	
	ХТ	**Таргетная терапия**	**ХТ**	**Таргетная терапия**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед	АС × 4 → **доцетаксел × 4 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед	АС × 4 → **доцетаксел × 4 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	**Трастузумаб – 52 нед

Таблица 28. Системная адъювантная терапия РМЖ. Стадии: IIB, частично IIIA (pT1–2N1–2, pT3N0M0)

Биологический (ИГХ) подтип РМЖ ER-/PR- (Allred score 0–8), G1-3, Ki67 – любой HER2(-)	**ЛЕЧЕНИЕ**	
	Предпочтительный стандарт	**Допустимый стандарт**
	ХТ	**ХТ**
Репродуктивный и пременопаузальный	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла
Постменопауза	АС × 4 → Р × 12 Полный список схем см. «Адъювантное лечение»	АС (**доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + **циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → **паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла

3.4.1 Неоадъювантная лекарственная терапия РМЖ

Морфологическое исследование материала резецированной молочной железы после проведенного неоадъювантного лечения является золотым стандартом оценки эффективности проводимой терапии, а диагностика полного морфологического регресса – важнейшим показателем безрецидивной и общей выживаемости. Полный морфологический ответ определен как отсутствие инвазивной карциномы в первичной опухоли (T0) и лимфатических узлах (N0) либо наличие в первичной опухоли только структур карциномы *in situ* (Tis) и отсутствие метастазов в лимфатических узлах (N0). В настоящее время существуют рекомендации рабочей группы, которые детально описывают процедуру оценки морфологического материала молочной железы после проведенного неоадъювантного лечения. Особенное внимание в рекомендациях придается повторному исследованию биологических маркеров при исследовании остаточной опухоли и ее метастазов в условиях проводимой неоадъювантной ХТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [291].

Неоадъювантные клинические исследования, анализирующие эффективность предоперационного лечения местно-распространенного РМЖ (со стадией T1 и N2–3 или T2–4 с любым N и M0), – привлекательная модель для изучения эффективности лекарственных средств, где за короткий срок по степени достижения полного патоморфологического ответа (pCR) можно судить об эффективности препарата.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [292].

Метаанализ, проведенный по инициативе FDA рабочей группой CTNeoBC, полностью подтвердил улучшение отдаленных результатов лечения больных, достигших pCR, по сравнению с теми, у кого оставалась резидуальная опухоль к моменту хирургического вмешательства [291]. Наиболее значимая корреляционная связь наблюдалась между pCR и показателями общей и безрецидивной выживаемости при агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, люминальном B (HER2-негативном) и HER2-позитивном подтипе, особенно при добавлении анти-HER2-препарата – ***трастузумаба*. Поэтому на основании результатов метаанализа 12 клинических исследований (включены 11 955 больных) рабочей группой CTNeoBC было предложено трактовать определение полного патоморфологического ответа как ypT0ypN0 или ypT0/isypN0 (так как наличие или отсутствие дуктальной карциномы не воздействует на отдаленные результаты).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.4.2 Неоадъювантная лекарственная терапия трижды негативного РМЖ

Большинство членов Панели (Consensus St. Gallen Breast Cancer Conference 2023 Voting Results) считают целесообразным включение препаратов платины в режимы НАХТ у больных с ТНРМЖ ввиду значимого увеличения частоты достижения pCR, что транслируется в улучшение онкологических результатов лечения больных.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3) [175].

Повышение частоты pCR отмечено у пациентов с ТНРМЖ, получавших **_карбоплатин_ [295], подобная корреляция не отмечалась при HER2-позитивном РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

Пациентам с ТНРМЖ высокой степени риска (T1c, N1-N2, T2, N0-N2 T3, N0-N2, T4a-d, N0-N2) рекомендована неоадъювантная терапия **_пембролизумабом_:
пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели в сочетании с **_паклитакселом_ и **_карбоплатином_ 4 цикла, затем **_пембролизумаб_ каждые 3 недели + (_доксорубицин_ или **_эпирубицин_) + **_циклофосфамид_ в количестве 4 циклов. Последующая адъювантная терапия **_пембролизумабом_ до 9 циклов.

Пятилетние результаты крупного РКИ III фазы KEYNOTE-522 с включением 1174 больных[1] продемонстрировали, что 5-тилетняя ОВ в группе, получавшей **_пембролизумаб_ в комбинации с химиотерапией, статистически значимо превышала ОВ в группе плацебо (86,6% vs 81,7%, HR 0,66 [95% ДИ 0,50–0,87], p = 0,0015). При этом увеличение ОВ отмечено во всех подгруппах: с разным статусом поражения лимфатических узлов (N+: HR 0,65; N-: 0,66), размером опухоли (T1/T2: HR 0,51; T3/T4: HR 0,88), статусом PD-L1 (CPS ≥1: HR 0,64; CPS <1: HR 0,70).

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2) [174].

3.4.3 Неоадъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ

Наиболее предпочтительным режимом НАХТ при HER2+ РМЖ является безантрацилиновый режим ТСН+Р *(**_доцетаксел_ + **_карбоплатин_ + **_трастузумаб_ + **_пертузумаб_), 6 курсов [175].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

Добавление в адъювантном режиме **_пертузумаба_ к стандартной терапии **_трастузумабом_ и ХТ статистически достоверно снижает риск рецидива заболевания и смерти у пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ и не усиливает профиль токсичности.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

**_Трастузумаб_ для подкожного применения может заменить в/венный **_трастузумаб_: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим:
**_герцептин_ п/к: фиксированная доза – 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин);

[1] Исследование проведено с участием 6 центров Российской Федерации: ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З.Сигала», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

***трастузумаб** в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза. Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Ранние стадии РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 – в комбинации с неоадъювантной ХТ и последующей адъювантной монотерапией препаратом ***трастузумаб**, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре. Исследование показало отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введений ***трастузумаба** [296], [297], [298], [299].

3.4.4 Режимы неоадъювантной химиотерапии с трастузумабом HER2-позитивного РМЖ

АС – 4 цикла, затем ***доцетаксел** (75–100 мг/м^2 в/в в 1 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), продолжить адъювантно до 1 года. Обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов при использовании ***доцетаксела** в дозе 100 мг/м^2. Мониторирование функции сердца.

АС – 4 цикла, затем ***паклитаксел** (80 мг/м^2 в/в еженедельно 12 введений) + ***трастузумаб** (2 мг/кг с нагрузочной дозой 4 мг/кг) в/в еженедельно, продолжить адъювантно до 1 года. Введение ***трастузумаба** начинается одновременно с ***паклитакселом**. Мониторирование функции сердца.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [300].

Предпочтительный режим при HER2+ РМЖ

6 циклов терапии препаратами ***пертузумаб** и ***трастузумаб** в комбинации с ***доцетакселом** и ***карбоплатином** (с адъювантной терапией ***трастузумабом** общей длительностью до 1 года) • ***пертузумаб** (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг) • ***трастузумаб** (8 мг/кг массы тела – нагрузочная доза, далее каждые 3 нед 6 мг/кг) • ***доцетаксел** – 75 мг/м^2 (увеличение дозы ***доцетаксела** выше 75 мг/м^2 не рекомендовано) • ***карбоплатин** AUC6.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [302].

3.4.5 Неоадъювантная гормонотерапия ER-позитивного РМЖ

Альтернативой неоадъювантной ХТ у пожилых больных РМЖ ER+ PR+ является предоперационная гормонотерапия предпочтительно ингибиторами ароматазы до 4–8 месяцев или до максимального ответа на терапию.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [303].

Целесообразность проведения гормонотерапии у пожилых больных ER+ PR+ РМЖ обусловлена также тем, что полный морфологический регресс опухоли под влиянием ХТ достигается реже, чем у больных с ER- и PR-опухолями. У постменопаузальных больных с

ER+-опухолями при гормонотерапии ингибиторами ароматазы частота pCR, частота органосохраняющих операций, 5-летняя безрецидивная выживаемость такие же, как и при ХТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [303].

Отсутствие снижения Ki-67 через 2 недели гормонотерапии помогает определить группы пациентов, являющихся кандидатами для более раннего перехода на альтернативные виды лечения [304].

Эксеместан (25 мг/день × 3 мес) или ***анастрозол* (1 мг/день × 3 мес), или схема АТ {***доксорубицин* (60 мг/м^2) + ***паклитаксел* (200 мг/м^2); 4 цикла по 3 нед} = соотв. 78,9 %, 75,0 % и 75,6 % Рм в группах из 38, 40 и 74 больных РМЖ ER+/PR+, пребывающих в постменопаузе. Органосохраняющие операции выполнены соотв. 34,2 %, 30 % и 24,3 % больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [303].

***анастрозол* (1 мг/день × 3 мес) [303].

3.4.6 Схемы неоадъювантной химиотерапии РМЖ HER2-отрицательного РМЖ

АС × 4 → Р 12

{****Доксорубицин* – 60 мг/м^2 в 1-й день + ****циклофосфамид* – 600 мг/м^2 в 1-й день} – до 4 циклов, затем ****паклитаксел* – 80 мг/м^2 в/в, 1-часовая инфузия еженедельно в течение 12 нед.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [305].

АС × 4 → D × 4

{****Доксорубицин* (60 мг/м^2 в 1-й день) + ****циклофосфамид* (600 мг/м^2 в 1-й день)} – до 4 циклов, затем ****доцетаксел* (100 мг/м^2 в/в, 1-часовая инфузия в 1-й день) – 4 цикла по 3 нед. Обязательно профилактическое назначение колониестимулирующего фактора (КСФ).

В сравнении с АС (4 цикла) = соотв. 91 % и 85 % Рм (в т. ч. 65 % и 40 % полных клинических Рм, 25 % и 13 % полных патоморфологических Рм).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [306], [308].

При быстро пролиферирующих опухолях (G3/высокий Ki67) предпочтительно применение дозоуплотненных режимов НАХТ с первичной Г-КСФ профилактикой

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.7 Системное лечение больных РМЖ с наличием остаточной опухоли после неоадъювантного лечения

Широкое применение неоадъювантного лечения при раннем (операбельном) РМЖ с определением клинического и патоморфологического ответа позволяет не только оценить непосредственную эффективность системной терапии, но и выделить группу больных с высоким риском рецидива. Наиболее изученным и надежным фактором прогноза является степень регресса опухоли. Достижение pCR транслируется в улучшение отдаленных результатов лечения, наличие же остаточной опухоли свидетельствует о высоком риске рецидива заболевания. Частота коррелирует с биологическим подтипом опухоли: наиболее часто pCR регистрируется при HER2-сверхэкспрессирующем (50–70 %), трижды негативном (25–33 %), люминальном В (30–40 %) подтипах РМЖ и значительно реже – при люминальном А (7–16 %) подтипе [302], [315], [316].

В группе больных с резидуальной опухолью примерно в 50 % случаев регистрируется рецидив или гибель пациентки от основного заболевания, в то время как при достижении pCR риск смерти снижается на 64 % при 10-летнем сроке наблюдения [291].

Рекомендовано:

- завершение курса стандартной терапии в адъювантном режиме при частичном лекарственном патоморфозе опухоли (если курс не завершен на предоперационном этапе);
- при резидуальном люминальном А подтипе РМЖ показано назначение или продолжение гормонотерапии в адъювантном режиме;
- при лечении резидуального ER+/PR+ РМЖ необходимо учитывать, что отсутствие эффекта краткосрочной неоадъювантной гормонотерапии не является надежным маркером, требующим перехода на полихимиотерапию, однако при сочетании резидуальной опухоли с отсутствием снижения уровня Ki-67 и другими неблагоприятными факторами прогноза (например, >4 пораженных лимфатических узлов) рекомендовано проведение адъювантной ХТ с последующей гормонотерапией [318];
- при резидуальном HER2+ РМЖ после неоадъювантного лечения, включающего комбинации ХТ с ***трастузумабом* (± ***пертузумаб*), может быть рекомендована адъювантная терапия T-DM1 (14 циклов). При отмене T-DM1 в связи с токсичностью возможен переход на ***трастузумаб* (± ***пертузумаб*).

  ***Трастузумаб эмтанзин* (T-DM1) назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 14 циклов при HER2+ РМЖ с наличием остаточной инвазивной опухоли после неоадъювантной химиотерапии.

  Обновленные результаты РКИ III фазы KATHERINE подтвердили преимущество назначения постнеоадъювантной терапии T-DM1 по сравнению с анти-HER2 терапией ***трастузумабом* у пациентов с HER2+ РМЖ с остаточной опухолью после НАХТ. При медиане наблюдения 8,4 года терапия T-DM1 демонстрировала значимое увеличение показателей выживаемости без инвазивного рецидива (80,8 vs 67,1 % в пользу T-DM1, ▲ 13,7 %, HR 0,54, $p < 0,0001$), а также значимое увеличение показателей общей выживаемости в пользу T-DM1 (89,1 vs 84,4 %, ▲ 4.7 %, HR 0,66,

p = 0,0027. Преимущество от назначения T-DM1 при остаточной опухоли после НАХТ имели все подгруппы больных. При продленном периоде наблюдения профиль безопасности лечения был удовлетворительным; НЯ ≥ 3-й степени были отмечены всего у 0,4 % пациентов в группе T-DM1 и у 0,4 % – в группе **_трастузумаб_а.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [317].

Комментарии: _**трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов. Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и **трастузумабом± **пертузумабом в стандартном объеме по поводу HER2+ РМЖ II-III стадии, при наличии инвазивной резидуальной опухоли соответствующей ypT≥1b или ypN+ или RCB II–III независимо от HER2-статуса остаточной опухоли [320]_.

- при потере после неоадъювантной ХТ экспрессии HER2 адъювантную таргетную терапию целесообразно назначать с учетом первичного статуса данного маркера.

У пациентов с местнораспространенным HER2-положительным РМЖ (клинические стадии cT4 или cN2-3), получивших неоадъювантную химиотерапию с двойной таргетной блокадой **_трастузумаб_+**_пертузумаб_, и имеющих резидуальное опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов после НАХТ (ypN1-3) может быть рекомендована терапия #_трастузумаб дерукстеканом_ в дозе 5,4 мг/кг в/в 1 р/3 нед в течение 14 циклов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [321].

В РКИ DESTINY-Breast05 было подтверждено значимое преимущество постнеоадъювантной терапии #_трастузумаб дерукстеканом_ (T-DXd) в сравнении с **_трастузумаб эмтанзином_ (T-DM1) у пациентов с местнораспространенным HER2+ РМЖ с наличием резидуального опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов в снижении риска инвазивного рецидива и смерти на 53 % (3-летняя ВБИЗ – 92,4 против 83,7 %, p < 0,0001) и снижении риска отдаленного метастазирования на 51 % (3-летняя ВБОМ – 93,9 против 86,1 %).

Комментарии: _у пациентов с люминальным HER2+ РМЖ постнеоадъювантная терапия T-DXd может проводится одновременно с адъювантной эндокринотерапией. Адъювантная лучевая терапия может быть проведена до начала терапии T-DXd (последовательный режим) либо одновременно с терапией T-DXd (одновременный режим). При терапии T-DXd требуется мониторинг развития интерстициальной болезни легких (низкодозная КТ органов грудной клетки без контраста)_.

При резидуальном трижды негативном РМЖ как с остаточным поражением регионарных лимфатических узлов, так и без их поражения и/или с резидуальной инвазивной опухолью молочной железы (в том числе размером <5 мм) [322], [323] после неоадъювантного лечения алкилирующими агентами, таксан- и антрациклинсодержащими схемами рекомендована адъювантная терапия **_капецитабином_ в дозе 2000-2500 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно в 1–14-й дни каждые 3 недели в течение 6 месяцев.

Исследование CREATE-X выявило разницу в показателях безрецидивной выживаемости (69,8 % в группе с **_капецитабином_ против 56,1 % в контрольной группе), а также общей выживаемости (78,8 % против 70,3 %) [324], [325], [326].

Адъювантная терапия **_олапарибом_ после неоадьювантного лечения у больных высокого риска с наличием патогенных герминальных мутаций генов _BRCA1/2_

Рекомендуется рассмотреть назначение таблетированной формы **_олапариба_ в дозе 600 мг внутрь ежедневно в течение 1 года:

- больным с тройным негативным фенотипом (отрицательные ER, PR и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами с или без соединений платины в стандартном объеме при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей ypT≥1b или ypN+ или RCB II–III;
- больным с HR+, HER2-негативным фенотипом при наличии инвазивной резидуальной опухоли. Параллельно с **_олапарибом_ возможно назначение гормонотерапии.

В крупном клиническом рандомизированном исследовании III фазы OlympiA с включением 1836 больных с ранним РМЖ с выявленными патогенными мутациями генов _BRCA1/2_ и высоким риском рецидива (83 % больных в исследовании – пациентки с тройным негативным РМЖ; 17 % больных в исследовании – пациентки с HR+, HER2-негативным РМЖ) показано, что терапия **_олапарибом_ в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 1 года после полностью законченного локального и системного лечения (неоадъювантной и/или адъювантной ХТ) снижает риск инвазивного рецидива на 37 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива с 75,4 % (подгруппа контроля) до 82,7 % (подгруппа **_олапариб_а), значимо снижает риск отдаленного метастазирования на 32 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без отдаленных метастазов с 86,4 % (подгруппа контроля) до 89,8 % (подгруппа **_олапариба_), снижает риск смерти на 39 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней общей выживаемости с 79,1 % (подгруппа контроля) до 86,5 % (подгруппа **_олапариба_), в связи с чем **_олапариб_ рекомендован при BRCA-ассоциированном РМЖ в адъювантном режиме в группах высокого риска. Режим адъювантной терапии **_олапарибом_: 300 мг 2 раза в день внутрь ежедневно в течение 1 года [327].

Комбинированная адъювантная эндокринотерапия с CDK4/6 ингибиторами после неоадьювантного лечения у больных, не достигших pCR в первичной опухоли и/или в лимфатических узлах отражена в разделе 3.4.15.

3.4.8 Адъювантная химиотерапия

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Адъювантная ХТ должна быть начата в ближайшие 3–4 недели после операции.

Схемы полихимиотерапии: 1) AC; 2) AC × 4 → D × 4; 3) AC × 4 → P × 12; 4) CAF (GALGB; SWOG); 5) DC; 6) FEC; 7) FEC–100; 8) TAC.

AC – до 4–6 циклов {***доксорубицин* (60 мг/м^2 в/в в 1-й день) + ***циклофосфамид* (600 мг/м^2 в/в в 1-й день) – циклами по 3 нед}. В исследовании пациентов с поражением 0–3 лимфатических узлов независимо от уровня гормональных рецепторов, HER2- или менопаузального статуса не было показано преимуществ 6 циклов AC по сравнению с 4 циклами [329].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

AC × 4 → D × 4

AC – 4 цикла по 3 нед, затем ***доцетаксел* (75 мг/м^2 в/в, 4 цикла 1 раз в 3 нед). Допустимо профилактическое назначение *рчГ-КСФ*.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1) [330], [331].

AC × 4 → P 12

{***циклофосфамид* (600 м/м^2) + ***доксорубицин* (60 мг/м^2, 75 мг/м^2 или 90 мг/м^2) – 4 цикла по 3 нед} + ***паклитаксел* (175 мг/м^2 – 4 цикла один раз в 3 нед после окончания AC) в группе больных РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах в сравнении с 4 циклами AC без последующего применения ***паклитаксела* = снижение риска рецидива на 17 % (p = 0,0023), риска смерти – на 18 % (p = 0,0064). Пятилетняя безрецидивная выживаемость не зависела от дозы ***доксорубицина* в схеме AC (69 %, 66 % и 67 % соотв.).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2) [331].

AC × 4 → P × 12

AC – 4 цикла 1 раз в 3 нед, затем ***паклитаксел* по 80 мг/м^2 в/в еженедельно – 12 введений.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1) [333].

EC {***эпирубицин* (120 мг/м^2) + ***циклофосфамид* (600 мг/м^2) один раз в 3 нед, 4 цикла} в сравнении с CMF (6 циклов) в группе больных в пременопаузе с ≥ 4 положительными подмышечными лимфатическими узлами = безрецидивная выживаемость – соотв. 5,5 и 4,2 года, общая выживаемость – соотв. 8,3 и 6,8 года [297].

Пациенты N+ или больные N0 с высоким риском рецидива

Дозоуплотненная схема AC, затем монохимиотерапия ***паклитакселом*.

***Доксорубицин* – 60 мг/м^2 в 1-й день + ***циклофосфамид* – 600 мг/м^2 в 1-й день + ***филграстим* – 300 мкг 1 раз в день (№ 5–7) начиная с 3-го дня цикла). Интервал между циклами – 14 дней, всего до 4 циклов, затем ***паклитаксел* – 175 мг/м^2, инфузия в течение 3 ч в 1-й день, интервал между циклами – 14 дней, всего до 4 циклов (все циклы с профилактикой ***филграстимом*), или ***паклитаксел* –80 мг/м^2 1 раз в неделю (№12).

В большом числе рандомизированных исследований III фазы показаны преимущества дозоуплотненных режимов адъювантной ХТ (например, схемы АС с интервалом в 2 нед) по сравнению со стандартными 3-недельными интервалами у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива. В более раннем метаанализе достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ ограничивалось опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов. В последний более крупный метаанализ включены индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований. Показано, что интенсификация дозовых режимов адъювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами, а также последовательное применение антрациклинов и таксанов, а не их одновременное назначение, приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин. Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым ($p < 0,0001$) как при ER-позитивных, так и при ER-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли.

В крупный метаанализ EBCTCG, оценивший преимущества и риски интенсивных режимов адъювантной ХТ по сравнению со стандартной ХТ при раннем РМЖ, включены индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований. В нем сравнивались 2-недельные и стандартные 3-недельные режимы ХТ, а также последовательное и одновременное введение антрациклинов и таксанов. Показано, что частота рецидивов РМЖ была значительно ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск рецидива – 28,0 % против 31,4 %; ОР = 0,86, 95 % ДИ 0,82–0,89; $p < 0,0001$), так же как и 10-летняя смертность от РМЖ (18,9 % против 21,3 %; ОР = 0,87, 95 % ДИ 0,83–0,92; $p < 0,0001$), и смертность от всех причин (22,1 % против 24,8 %; ОР = 0,87, 95 % ДИ 0,83–0,91, $p < 0,0001$). Смертность без рецидивов была также ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск – 4,1 % против 4,6 %; ОР = 0,88, 95 % ДИ 0,78–0,99, $p = 0,034$), что свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности и связанной с ней летальности от интеркуррентных заболеваний после проведения дозоинтенсивных режимов. При объединенном поданализе семи исследований ($n = 10\,004$), сравнивающих 2- и 3-недельные режимы ХТ, отмечено достоверное снижение частоты рецидива заболевания при сокращении интервалов между курсами (10-летний риск – 24,0 % против 28,3 %; ОР = 0,83, 95 % ДИ 0,76–0,91, $p < 0,0001$). Кроме того, при объединенном поданализе шести исследований ($n = 11\,028$) по сравнению с последовательной ХТ антрациклинами и таксанами отмечено достоверное снижение частоты рецидивов РМЖ при последовательной стратегии (28,1 % против 31,3 %; ОР = 0,87, 95 % ДИ 0,80–0,94; $p = 0,0006$). Объединенный поданализ исследований ($n = 6532$), сравнивавших как более короткие интервалы, так и последовательное назначение антрациклинов и таксанов, продемонстрировал достоверное снижение 10-летнего риска возврата РМЖ в группе коротких интервалов и последовательной ХТ (30,4 % против 35,0 %; ОР = 0,82, 95 % ДИ 0,74–0,90; $p < 0,0001$). Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым ($p < 0,0001$) как при ER-позитивных, так и при ER-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли. Таким образом, в метаанализе было с высокой достоверностью продемонстрировано, что интенсификация

дозовых режимов адъювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами, а также последовательное применение антрациклинов и таксанов, а не их одновременное назначение, приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин.

3.4.9 Адъювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ

У пациентов с HER2+ РМЖ со стадиями от pT1b–cN0M0 и более распространенными рекомендуется лечение начинать с антрациклиновых антибиотиков и последующего применения таксанов в комбинации с ***трастузумабом* (лечение последним продолжается до 1 года).

Результаты 10-летней безрецидивной выживаемости больных HER2+ РМЖ в исследовании HERA (n = 5099): в группах 1-годичного и 2-годичного адъювантного ***трастузумаба vs* наблюдение составило 69 % *vs* 69 % *vs* 63 % [334].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Больные HER2+/ER+/PR-РМЖ (n = 2571): в группах 1-годичного *vs* 2-годичного адъювантного ***трастузумаба vs* наблюдение – 72 % *vs* 70 % *vs* 66 % [334].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Больные HER2+/ER2-/PR-РМЖ (n = 2528): в группах 1-годичного *vs* 2-годичного адъювантного ***трастузумаба vs* наблюдение – 67 % *vs* 67 % *vs* 59 % [334].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Трастузумаб* для подкожного применения может заменить в/венный ***трастузумаб*: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим: ***герцептин* п/к: фиксированная доза – 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин); ***герцептин* в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза. Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Ранние стадии РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения ХТ (неоадъювантной или адъювантной) и ЛТ; в комбинации с ***паклитакселом* или ***доцетакселом* после адъювантной ХТ *доксорубицин*ом и ***циклофосфамидом*; в комбинации с адъювантной ХТ, состоящей из ***доцетаксел*а и *карбоплатин*а. Исследование показало отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введений ***трастузумаба* [311], [312], [313], [314].

****Трастузумаб эмтанзин* (T-DM1; назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 14 циклов или до рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

HER2-положительный РМЖ и наличие инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и ***трастузумабом* [335].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.10 Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом

АС × 4 → D × 4 + ****трастузумаб*: 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, затем ***доцетаксел* (75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная

доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 1 года). Обязательно профилактическое назначение *КСФ* при использовании ***доцетаксела* в дозе 100 мг/м^2 [336].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

АС × 4 → Р × 12 + *****трастузумаб*: 4 цикла АС в/в 1-й раз в 3 нед, затем ***паклитаксел* (80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений) + ***трастузумаб* (2 мг/кг; нагрузочная доза – 4 мг/кг в/в еженедельно в течение 1 года). Введение ***трастузумаба* начинается одновременно с ***паклитакселом* [337].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

DCH+ *****трастузумаб*: 6 циклов ***доцетаксела* (75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) в комбинации с ***карбоплатином* (AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед в течение 1 года). Введение цитостатиков и ***трастузумаба* начинается одновременно [336].

3.4.11 Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с комбинацией трастузумаб + пертузумаб

Комментарии: *режимы адъювантной ХТ с двойной анти-HER2 блокадой **трастузумаб + **пертузумаб возможно обсудить при стадиях pN1-3; **пертузумаб вводится в сочетании с **трастузумабом в течение 12 мес [338], [339], 340].*

АС × 4 → D × 4 + *****трастузумаб* +***пертузумаб*:** 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, затем ***доцетаксел* (75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + ***пертузумаб* (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг в течение 1 года) [338].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

АС × 4 → Р × 12 + *****трастузумаб* + *****пертузумаб* 4 цикла АС в/в 1 раз в 3 нед, затем ***паклитаксел* (80 мг/м^2 в/в еженедельно, 12 введений) + ***трастузумаб* (2 мг/кг; нагрузочная доза – 4 мг/кг; ***пертузумаб* (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг) в течение 1 года). Введение ***трастузумаба* начинается одновременно с ***паклитакселом* [336], [338] .

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

DCH+ *****трастузумаб* + *****пертузумаб*: 6 циклов ***доцетаксела* (75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) в комбинации с ***карбоплатином* (AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (в нагрузочной дозе 8 мг/кг и поддерживающей дозе 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***пертузумаб* (840 мг – нагрузочная доза препарата, далее каждые 3 нед 420 мг) в течение 1 года). Введение цитостатиков и ***трастузумаба* начинается одновременно [336], [338] .

Обновленные данные по исследованию APHINITY (8-летняя выживаемость без инвазивного рецидива (иВБР)) показывают значимое преимущество двойной анти-HER2 терапии ***трастузумаб* + ***пертузумаб* в адъювантном режиме в течение 1 года перед

терапией ***трастузумабом* у больных с N+ статусом (8-летняя иВБР составила 86,1 % *vs* 81,2 %, Δ4,9 %, HR 0,72). Преимущество стало более значимым по сравнению с 6-летним периодом наблюдения [338], [339], [340].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У ослабленных больных и пациентов ≥70 лет с сохранной кардиальной функцией возможна адъювантная монотерапия ***трастузумабом* без ХТ.

Комментарии: *в РКИ RESPECT study group показана эффективность и безопасность адъювантной монотерапии **трастузумабом у пациентов пожилого возраста старше 70 лет с T1-2N0 стадиями с сохраненной кардиальной функцией. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости – 92,4 %, 3-летней общей выживаемости – 97,2 %, терапия была эффективна и безопасна вне зависимости от статуса ECOG, статуса ER и статуса лимфатических узлов.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.4.12 Адъювантная гормонотерапия РМЖ

Рекомендуется проведение адъювантной гормонотерапии всем больным с гормонозависимыми опухолями.

Экспрессия ER в 1–100 % опухолевых клеток считается позитивным результатом. Пациенткам с такими результатами рекомендована эндокринная терапия (как при инвазивном раке, так и при карциноме *in situ*). Пациентки с низким уровнем экспрессии ER (1–10 %) могут получить эффект от эндокринной терапии.

Однако биологическое поведение некоторых карцином с низкой экспрессией ER (1–10 %) более схоже с ER-негативными карциномами, поэтому такой результат в настоящее время следует считать сомнительным, течение заболевания более близко к ER-негативному РМЖ, что должно учитываться при выборе лечебной стратегии [341], [342].

Комментарий: *согласно результатам исследования Sheffield BS et al. [343] в группе ER (1–10 %) по результатам PAM 50 только 10 % составляет люминальный HER2-негативный рак, 90 % – базальный и HER2-позитивный подтипы. Эти результаты существенно не отличаются от доли люминальных подтипов, выявленных в когорте IHC ER-отрицательных опухолей молочной железы (5 %) люминальных, (95 %) не люминальных. Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми в обеих группах (p = 0,4 и 0,5 соответственно), несмотря на адъювантную гормональную терапию, назначенную в большинстве (59 %) слабо положительных случаев ER.*

В ретроспективное исследование Yi M. et al. [344], проведенное в MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, было включено 9369 больных РМЖ. Пациенты были распределены по 3 группам в зависимости от результата окрашивания антителами к ER: ≥10 % окрашенных клеток, 1–9 % окрашенных клеток, < 1 % окрашенных клеток. При оценке выживаемости при медиане длительности наблюдения 5,1 года оказалось, что выживаемость пациентов с 1–9 % окрашенных клеток была ниже, чем у больных с их количеством ≥10 %. Показатели выживаемости существенно не различались у пациентов с 1–9 % окрашенных клеток и отрицательным ER-статусом. Клинические и

патоморфологические показатели отличались у пациентов с 1–9 % окрашенных клеток и их количеством ≥10 %. Гормонотерапия оказалась неэффективной в группе пациентов с 1–9 % окрашенных клеток, как и в группе пациентов с ER-отрицательным статусом.

Прогностическая роль адъювантной гормонотерапии у больных с ER-low РМЖ изучена Choong G.M.Y. et al. [345] на основании анализа данных National Cancer Database за 2018-2020 гг. с включением 357085 больных ER+ РМЖ I-III стадий, среди которых 10396 (3 %) имели ER-low статус (1-10 %). Среди пациенток с ER-low статусом 69 % имели PR-отрицательный и 67 % – HER2-отрицательный статус РМЖ. Большинство из данных больных (77 %) получали ХТ (неоадъювантную ХТ – 32 %, адъювантную ХТ – 44 %, 1 % – в неизвестные сроки) и эти больные составили когорту для анализа. Среди данных 7956 пациенток адъювантная гормонотерапия отсутствовала у 3233 (41 %). Факторами, значимо влияющими на отказ от назначения адъювантой эндокринотерапии были PR-отрицательный статус, HER2-отрицательный статус, Ki67 ≥20 %, степень злокачественности опухоли G3, cN0 статус, а также проведение неоадъювантной ХТ.

Проведен сбалансированный по ключевым факторам анализ оценки риска смерти с медианой наблюдения 3 года. Отсутствие адъювантной гормонотерапии при ER-low РМЖ I-III стадии ассоциировался со значимым снижением показателей 3-летней общей выживаемости (с 92,3 до 89,1 % и увеличением риска смерти на 27 % (p = 0,01) для пациентов, получивших неоадъювантную ХТ и имеющих остаточную опухоль после ее проведения.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется оценивать функцию яичников перед началом гормонотерапии. Выбор режима гормонотерапии зависит от функции яичников (см. критерии менопаузы) [296].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии:

Критерии менопаузы:

- *билатеральная овариэктомия;*
- *возраст ≥60 лет;*
- *возраст <60 лет и аменорея 12 мес и более при отсутствии ХТ, терапии **тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии, с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.*

У женщин в пременопаузе, получающих ХТ, аменорея не является индикатором функции яичников. Для таких женщин с целью подтверждения менопаузы необходимы овариэктомия или регулярные измерения уровня ФСГ и эстрадиола.

Пациенты с положительными гормональными рецепторами и позитивным HER2 (ER+/HER2+) нуждаются в гормонотерапии, соответствующей их менопаузальному возрасту в дополнение к первоначальной цитотоксической ХТ и анти-HER2 терапии. HER2-позитивный статус опухоли может являться основанием в пользу включения ингибиторов ароматазы [341].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER2-негативным заболеванием, существует спектр различных видов гормонотерапии в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической ХТ [347].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Пациенты низкого риска безотносительно менопаузального статуса с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный А) могут быть адекватно пролечены с помощью одной гормонотерапии **_тамоксифеном_ [347].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов высокого риска рецидива в постменопаузе (поражение 4 и более подмышечных ЛУ; III степень злокачественности) необходимо изначальное назначение ингибиторов ароматазы (ингибиторы ароматазы – 2 года, далее − **_тамоксифен_ 3 года или ингибиторы ароматазы 5 лет) [341]. Следует рассмотреть у пациентов высокого риска рецидива продленные режимы адъювантной эндокринотерапии (7-10 лет).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Гормонотерапия пременопаузальных пациентов низкого риска заключается в применении **_тамоксифена_ в течение 5 лет [350].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов высокого риска пременопаузального возраста с вовлечением лимфатических узлов (pN+), закончивших 5-летнее адъювантное лечение **_тамоксифен_ом, оправданно продолжение такого же лечения до 10 лет. Адъювантную гормонотерапию следует проводить на фоне овариальной супрессии аналогами ГРГ.

У пациентов высокого риска рецидива (pN+ статус) пременопаузального возраста рекомендовано рассмотреть назначение ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии [348].

Результаты комбинированного анализа РКИ III фазы TEXT и SOFT показали значимое преимущество назначения у пременопаузальных женщин высокого риска рецидива в адъювантном режиме ингибиторов ароматазы с овариальной супрессией: 8-летняя выживаемость без отдаленных метастазов достигла 90 % (TEXT) и 86 % (SOFT) по сравнению с _тамоксифен_ом ± овариальной супрессией (84,9 % – TEXT и 80,3 % – SOFT) [348].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У части пациенток с гормоно-позитивным ранним РМЖ возможно временное прерывание адъювантной гормональной терапии для реализации женщиной репродуктивной функции.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [175], [349]

Комментарий: *В хорошо сбалансированном сравнении с когортой внешнего контроля исследование POSITIVE не выявлено значимого ухудшения исходов заболевания в*

краткосрочной перспективе после временного прекращения гормонотерапии для реализации репродуктивной функции у женщин с гормонозависимым РМЖ в анамнезе [349]. Вместе с тем, необходимо проявлять осторожность при экстраполяции результатов данного исследования на пациентов РМЖ III стадии, так как у них наблюдался высокий риск раннего рецидива [175].

У больных раком II–III стадий в искусственной или естественной постменопаузе рекомендуется адъювантная гормонотерапия на протяжении 10 лет. Возможные сочетания:

- Ингибиторы ароматазы – 5 лет + ***тамоксифен* (или *торемифен*) – 5 лет
- ***Тамоксифен* (или *торемифен*) – 5 лет + ингибиторы ароматазы – 5 лет
- ***Тамоксифен* – 2-3 года + ингибиторы ароматазы – 5 лет
- ***Тамоксифен* – 10 лет

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.13 Адъювантная гормонотерапия пациенток, получавших химиотерапию и сохранивших менструальную функцию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте

Рекомендуется выключение функции яичников препаратами ***трипторелин* (3,75 мг 1 раз в 28 дней), ***гозерелин* (3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней) + гормонотерапия: ***тамоксифен* или ингибиторы ароматазы в течение 5 лет [341].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Допустимо применение: ***тамоксифен* – 20 мг в сутки в течение 5 лет [341].

3.4.14 Адъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе

Рекомендуется применение:

***Тамоксифен* 20 мг в сутки в течение 5 лет [351], [352].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

***Тамоксифен* – 20 мг в сутки в течение 10 лет [352].

Летрозол – 2,5 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет ***тамоксифен*а до 5 лет в общей сложности [353].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Анастрозол* – 1 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет ***тамоксифен*а до 5 лет в общей сложности [354].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Эксеместан – 25 мг 1 раз в сутки, режим переключения после 2–3 лет ***тамоксифен*а до 5 лет в общей сложности [355].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Предпочтительная схема лечения: ингибиторы ароматазы + остеомодифицирующие агенты.

**_Деносумаб_ – 60 мг подкожно каждые 6 мес + препараты кальция и витамин D

Бисфосфонаты (Золедроновая кислота 4 мг 1 р аз в 6 мес + препараты кальция и витамин D)

В проспективном двойном слепом исследовании III фазы ABCSG-18, включающем 3420 пациенток с постменопаузальным ранним гормонпозитивным РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы, **_деносумаб_ увеличивал время до первого клинически значимого перелома на 50 % в сравнении с плацебо (p < 0,0001). При лечении **_деносумабом_ на протяжении 36 мес минеральная плотность кости (МПК) увеличивается в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и шейке бедра на 10,0 %, 7,9 % и 6,5 % соответственно в сравнении с плацебо (p < 0,0001). Промежуточный анализ безрецидивной выживаемости показал преимущество **_деносумаба vs_ плацебо в снижении риска рецидива на 18 %, (ОР = 0,816, 95 % ДИ 0,66–1,00, p = 0,051). В абсолютных числах преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 1,2 % после 3 лет наблюдения, 2,1 % и 3,1 % после 5 и 7 лет наблюдения соответственно [356].

Рекомендуется лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *применение **тамоксифена возможно у больных с сохраненной функцией яичников и у больных в менопаузе. Применение ингибиторов ароматазы возможно только у больных, достигших стойкой менопаузы.*

Анализ исследования BIG1-98 свидетельствует о том, что пациенты промежуточного риска характеризуются благоприятными исходами при любом режиме, включающем *ингибиторы ароматазы*, в то время как пациенты самого низкого риска имеют благоприятные отдаленные результаты на одном **_тамоксифене_ [353].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов высокого риска пременопаузального возраста с вовлечением лимфатических узлов (pN+), закончивших 5-летнее адъювантное лечение **_тамоксифеном_, оправданно продолжение такого же лечения до 10 лет [335].

3.4.15 Комбинированная адъювантная эндокринотерапия с CDK4/6 ингибиторами у больных с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском рецидива

Комбинированная эндокринотерапия ингибиторы ароматазы + **_абемациклиб_ (для пациенток в пременопаузе – с овариальной супрессией) рекомендована при HR+/HER2-негативном РМЖ II–III стадий с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском рецидива, а именно:

- пациентам с поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (N2–3-статус);

- пациентам с поражением 1–3 лимфатических узлов (N1-статус) и наличием дополнительных факторов высокого риска рецидива.

Комбинированная эндокринотерапия ингибиторы ароматазы + ***рибоциклиб* (для пациенток в пременопаузе – с овариальной супрессией) рекомендована пациентам высокого клинического риска рецидива:

- N+ статус;
- N0 в сочетании с T3-4;
- N0 в сочетании с T2 и G3;
- T2-4N0 или N+ у пациентов ≤40 лет.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Пациенты с N2–3-статусом (поражение 4 и более регионарных лимфатических узлов) имеют максимальный риск развития рецидива, подтвержденный данными рандомизированных клинических исследований и мультигенного тестирования опухолей с использованием сигнатур Oncotype DX и MammoPrint, и нуждаются в эскалации адъювантного лечения. Пациенты с поражением 1–3 лимфатических узлов (N1-статус) в сочетании с высокой степенью злокачественности G3 имеют высокий риск рецидива уже в первые 5 лет после радикального лечения первичного РМЖ [357], [358], [359], [360].

Согласно данным мета-анализа FDA CTNeoBC, проведение неоадъювантной ХТ при высоко агрессивном HR+/HER2-негативном РМЖ II–III стадий со степенью злокачественности G3 позволяет оценить ответ опухоли на лечение и выделить группы благоприятного (полный ответ на лечение) и неблагоприятного (с наличием неполного патоморфологического ответа) прогноза. Достижение pCR после неоадъювантной ХТ у больных с HR+/HER2-негативным ранним РМЖ со степенью злокачественности G3 позволяет снизить риск рецидива на 73 % (отношение рисков 0,27, $p < 0,001$), в то время как пациенты, не достигшие pCR, имеют высокий риск рецидива и низкие показатели отдаленной выживаемости, что делает данную группу пациентов кандидатами для эскалации адъювантной эндокринотерапии [291].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Режимы комбинированной адъювантной эндокринотерапии

Комбинированная адъювантная эндокринотерапия рекомендована после полностью законченной неоадъювантной/адъювантной ХТ и локального лечения в следующем режиме:

- ***абемациклиб* 300 мг/сут (по 150 мг 2 раза в день) в течение 2 лет + эндокринотерапия (ингибиторы ароматазы – ***анастрозол* 1 мг, или *летрозол* 2,5 мг, или э*ксеместан* 25 мг, либо ***тамоксифен* 20 мг) в течение 5–10 лет.

- ***рибоциклиб* 400 мг в день, 3 недели прием, 1 неделя перерыв, в течение 3 лет + эндокринотерапия (ингибиторы ароматазы – ***анастрозол* 1 мг или *летрозол* 2,5 мг) в течение ≥5 лет.

Пациенты с сохраненной менструальной функцией на момент начала адъювантной эндокринотерапии (в том числе с наличием показателей ФСГ и эстрадиола крови, не соответствующих менопаузальным) нуждаются в овариальной супрессии (хирургической или лекарственной препаратами **_трипторелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней) или **_гозерелин_ (3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней) или **_бусерелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней)).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

При старте адъювантной эндокринотерапии **_абемациклибом_ целесообразно проводить постепенную эскалацию дозы CDK4/6 ингибитора (в первый месяц лечения – 150 мг 1 раз в день, начиная со второго месяца – 150 мг 2 раза в день) с целью профилактики развития диареи.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Данные РКИ TRADE и анализа рутинной практики показали значимое снижение частоты развития диареи (всех степеней и тяжелой), а также значимое снижение частоты прерывания терапии и редукции дозы препарата при использовании модификации дозы **_абемациклиба_ на старте лечения раннего РМЖ [361], [362].

Пятилетние результаты РКИ III фазы MonarchE с включением 5637 больных с HR+/HER2-негативным РМЖ II–III стадии с поражением регионарных лимфатических узлов и наличием высокого риска рецидива (N2–3-статус; N1-статус с наличием дополнительного неблагоприятного фактора – высокого уровня Ki-67, степени злокачественности G3 или размера опухоли T3 и более) подтвердили значимое преимущество комбинированной эндокринотерапии с **_абемациклиб_ом в снижении риска инвазивного рецидива на 32 % и значимое увеличение показателей 5-летней выживаемости без инвазивного рецидива с 76 % (без **_абемациклиб_а) до 83,6 % (с **_абемациклибом_), $p < 0,001$, а также снижение риска отдаленных метастазов на 33 % и значимое увеличение показателей 5-летней выживаемости без отдаленных метастазов с 79,2 % (без **_абемациклиба_) до 86 % (с **_абемациклибом_), $p < 0,001$ [363], [364], [365], [366].

Четырехлетние результаты РКИ III фазы NATALEE с включением 5101 больных РМЖ II-III стадии высокого клинического риска рецидива показали значимое преимущество комбинированной эндокринотерапии с **_рибоциклибом_ по сравнению с только ингибиторами ароматазы в снижении риска инвазивного рецидива на 29 % и увеличение показателей 4-летней выживаемости и выживаемости без рецидива – 88,5 % (**_рибоциклиб_ + эндокринотерапия) vs 83,6 % (эндокринотерапия), ▲4,9 %, HR 0,715, $p < 0,0001$. Преимущество от назначения комбинированной эндокринотерапии с **_рибоциклиб_ом имели как пациенты с поражением регионарных лимфатических узлов – иВБП 88 % vs 83 %, ▲5,1 %, HR 0,73, так и пациенты с N0-статусом – 92,1 % vs 87 %, ▲5,1 %, HR 0,66.

Пациенты молодого возраста ≤40 лет имели абсолютный и ранний выигрыш от комбинированной эндокринотерапии с **_рибоциклибом_ уже в первые 3 года, ВБП – 90,1 vs 85%, ▲5,1%, HR 0,546 [367], [368].

Профиль безопасности лечения был благоприятным [369].

Примечание. Проведение комбинированной эндокринотерапии ***абемациклибом* с ***тамоксифен*ом по сравнению с ингибиторами ароматазы ассоциировалось с более высоким риском развития тромбозов всех степеней (4,1 % против 1,7 %), 3-й и более степени (2,2 % против 0,9 %), что необходимо учитывать при выборе режима комбинированной эндокринотерапии [370], [375].

Комбинированная адъювантная эндокринотерапия (***тамоксифен* или ингибиторы ароматазы) + ***палбоциклиб* 125 мг внутрь ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом может иметь клиническую пользу для пациентов с инвазивным дольковым раком, получивших неоадъювантную ХТ и имеющих массивную остаточную опухолевую нагрузку (RCB II-III).

Комментарий: *представленный в 2024 году дополнительный анализ РКИ III фазы Penelope-B не показал выигрыш от добавления **палбоциклиба в течение 1 года к адъювантной ЭТ у пациентов с высоким риском рецидива после неоадъювантной ХТ (наличие остаточной опухоли, класс CPS-EG ≥ 3 или CPS-EG ≥ 2 с pN+) в общей группе. Авторы исследования выделили факторы, значимо увеличивающие риск смерти у пациентов с HR+HER2-негативным РМЖ, получивших НАХТ: ypN2-3 статус после НАХТ: HR 1,37, p = 0,025, крупные размеры опухоли после НАХТ (ypT3/4: HR 1.40, p = 0.034), CPS-EG ≥ 3 (HR 1.56, p = 0,008), и стартовый уровень Ki67 > 15 % HR 2,21, p < 0,001).*

*В анализ были включены 110 пациентов с инвазивным дольковым раком, для которых выигрыш от добавления **палбоциклиба к ЭТ оказался значимым: отмечено снижение риска смерти на 54 % и увеличения 6-летней ОВ – 88,8 % (**палбоциклиб + ЭТ) vs 73,2 % (ЭТ), ▲ 15,6 %, HR 0,46, p = 0,06. Кроме того, для данной группы пациентов отмечено снижение риска инвазивного рецидива на 48 % и значимое увеличение показателей 6-летней иБРВ – 73,5 % (**палбоциклиб + ЭТ) vs 51,1 % (ЭТ), ▲ 22,4 %, HR 0,52, p = 0,035, что говорит о том, что пациенты с инвазивным дольковым раком с массивной остаточной опухолевой остаточной нагрузкой после НАХТ (RCB II-III) могут иметь клиническую пользу от комбинированной адъювантной ЭТ с **палбоциклибом [371].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.4.16 Адъювантная терапия олапарибом у больных с наличием патогенных герминальных мутаций генов *BRCA*1/2

Рекомендуется пациентам РМЖ высокого риска рецидива с наличием патогенных мутаций генов *BRCA1/2* рассмотреть назначение таблетированной формы ***олапариба* в дозе 600 мг внутрь ежедневно в течение 1 года [372]:

- больным с тройным негативным фенотипом (отрицательные ER, PR и HER2) и выявленными патогенными герминальными мутациями генов *BRCA1/2*, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами с или без соединений платины в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей ypT≥1b или ypN+ или RCB II–III.

*Кроме того, ввиду высокого риска рецидива назначение **олапариба целесообразно рассмотреть:*

- *больным с тройным негативным фенотипом и выявленными патогенными герминальными мутациями генов BRCA1/2 с pN+ статусом, прооперированных на 1 этапе;*
- *больным с HR+HER2- негативным фенотипом и выявленными патогенными герминальными мутациями генов BRCA1/2 с поражением ≥ четырех лимфатических узлов (pN2-3 статус) [372].*

В крупном КРИ III фазы OlympiA с включением 1836 больных с ранним РМЖ с выявленными патогенными мутациями генов *BRCA1/2* и высоким риском рецидива (83 % больных в исследовании – пациентки с тройным негативным РМЖ; 17 % больных в исследовании – пациенты с HR+HER2- негативным РМЖ) показано, что терапия **олапарибом* в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 1 года после полностью законченного локального и системного лечения (неоадъювантной и/или адъювантной ХТ) снижает риск инвазивного рецидива на 37 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива с 75,4 % (подгруппа контроля) до 82,7 % (подгруппа **олапариба*), значимо снижает риск отдаленного метастазирования на 32 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без отдаленных метастазов с 86,4 % (подгруппа контроля) до 89,8 % (подгруппа **олапариб*а), и снижает риск смерти на 39 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней общей выживаемости с 79,1 % (подгруппа контроля) до 86,5 % (подгруппа **олапариба*), в связи с чем **олапариб* рекомендован при *BRCA*-ассоциированном РМЖ в адъювантном режиме в группах высокого риска [372].

Режим адъювантной терапии **олапарибом*: 300 мг 2 раза в день внутрь ежедневно в течение 1 года [372].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.16.1 Адъювантная терапия олапарибом и абемациклибом у больных с HR+, HER2- негативным РМЖ II-III стадии с наличием патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* и наличием поражения регионарных лимфатических узлов

Пациенты с наличием патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* с HR+, HER2-негативным РМЖ и поражением ≥4-х регионарных лимфатических узлов могут обсуждаться для назначения в адъювантном режиме **олапариба* в течение 1 года, затем **абемациклиб*а в течение 2 лет параллельно с эндокринотерапией.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [373].

3.4.17 Рекомендации по лечению локорегионарных рецидивов при РМЖ

Лечение местных и регионарных рецидивов должно проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики, в том числе определением PR, ER, Her2neu, Ki67 в рецидивной опухоли. Целью лечения является излечение от заболевания. Лечение может быть комбинированным (хирургическое + лекарственное), комплексным (лекарственное + хирургическое + лучевое +

лекарственное), комбинированным (лекарственное + лучевое), комбинированным (лучевое + лекарственное).

Выбор метода лечения определяется с учетом вида рецидива (локальный, регионарный, локо-регионарный), распространения рецидивной опухоли на грудной стенке, молочной железе, гистологического и ИГХ подтипов рецидивной опухоли, ранее проведенного лечения. Метод лечения определяется на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта [376], [377], [378], [379], [380].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Хирургическое лечение

Хирургический этап выполняется при резервах хирургического лечения (локальные рецидивы в области п/о рубца, рецидив в оставшейся части молочной железы, регионарный рецидив, сочетание локального и регионарного рецидивов).

Возможные варианты хирургического лечения:

1. Завершающая мастэктомия (при рецидиве в молочной железе). С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

2. Удаление рецидивного узла в пределах здоровых тканей (при постмастэктомических рецидивах). С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

3. Подкожная или кожесохраняющая мастэктомия (как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее). При выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. С возможной завершающей регионарной лимфаденэктомией.

4. Регионарная лимфадеэктомия. При регионарном рецидиве [381].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Лекарственное лечение

Лекарственный этап комбинированного лечения проводится в соответствии со стандартами лекарственной терапии локализованных и местно-распространенных форм инвазивного РМЖ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухолевого узла и раннее проведенного системного лечения: системная лекарственная терапия первично неоперабельного РМЖ, адъювантная ХТ, адъювантная таргетная терапия, адъювантная эндокринотерапия. (см. раздел «Системное лекарственное лечение») [376], [377], [378], [379], [380].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.18 Лечение метастатического РМЖ

3.4.18.1 Хирургическое лечение метастатического РМЖ

Хирургическое удаление первичной опухоли у больных IV стадии может быть рекомендовано у больных с метастазами в кости, ответивших на системное лечение [207].

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

Рекомендуется биопсия из доступного метастатического очага с определением биологического подтипа опухоли. Дальнейшее лечение планируется в соответствии с полученными результатами [384], [385], [386].

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

ЛТ метастатического РМЖ (мРМЖ) – см. раздел «Лучевая терапия у больных с отдаленными метастазами».

Показания к проведению лучевой терапии – см. в разделе «Лучевая терапия»

3.4.18.2 Лекарственное лечение метастатического РМЖ

Современная противоопухолевая стратегия лекарственного лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) направлена на увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни больных [387].

В таблицах 26–40 представлены сводные данные по системной терапии мРМЖ.

Системное лечение больных РМЖ со слиянием гена рецептора нейротрофической тирозинкиназы (*NTRK*)

Рекомендуется в качестве монотерапии для лечения пациентов с местно-распространенными и метастатическими солидными опухолями со слиянием гена рецептора нейротрофической тирозинкиназы (*NTRK*) ларотректиниб 200 мг/сутки внутрь в два приема ежедневно [388], [389], [390].

В анализе по результатам трех клинических исследований (clinicaltrials.gov: NCT02576431, NCT02122913, NCT02637687), частота объетивных ответов составила 69 % (включая более 20 % полных ответов), медиана времени без прогрессирования составила 29,4 месяца.

Таблица 29. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пре- и менопауза у больных с de novo мРМЖ или гормоночувствительным рецидивом без признаков висцерального криза (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

<table>
<tr><th>Клиническая ситуация</th><th>Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе</th><th>Выбор режима
первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ</th></tr>
<tr><td>de novo мРМЖ

нет признаков висцерального криза</td><td></td><td rowspan="2">CDK4/6 ингибиторы + ИА (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией)

(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

ХТ не рекомендована в качестве первой линии терапии у больных с ER+ (>10 %) мРМЖ при отсутствии признаков висцерального криза</td></tr>
<tr><td>безрецидивный период более 1 года с момента окончания адъювантной эндокринотерапии

нет признаков висцерального криза</td><td>**Тамоксифен
Ингибиторы ароматазы (ИА)
(режимы переключения: **тамоксифен → ИА либо
ИА → **тамоксифен)
с ± овариальной супрессией

ИА + CDK4/6 ингибиторы (**абемациклиб или **рибоциклиб) с ± овариальной супрессией (группа высокого риска рецидива)</td></tr>
</table>

Таблица 30. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пре- и менопауза у больных с de novo мРМЖ или гормоночувствительным рецидивом с симптомным течением заболевания и признаками висцерального криза (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Клиническая ситуация	Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе	Выбор режима первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ
de novo мРМЖ есть признаки висцерального криза		ХТ (таксаны ± **бевацизумаб, таксаны + **карбоплатин, антрациклины (если ранее не использовались) (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») Альтернативой ХТ при висцеральном кризе у пациентов в пременопаузе может быть режим ЭТ: **рибоциклиб + ИА + овариальная супрессия После купирования симптомов висцерального криза рекомендована комбинированная ЭТ: CDK4/6 ингибиторы + ИА (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией) (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)
Безрецидивный период более 1 года с момента окончания адъювантной эндокринотерапии есть признаки висцерального криза	**Тамоксифен Ингибиторы ароматазы (ИА) (режимы переключения: (**тамоксифен → ИА либо ИА → **тамоксифен) с ± овариальной супрессией ИА + CDK4/6 ингибиторы (**абемациклиб или **рибоциклиб) с ± овариальной супрессией (группа высокого риска рецидива)	

Таблица 31. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пре- и менопауза у больных с гормонорезистентным рецидивом без признаков висцерального криза (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Клиническая ситуация	Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе	Выбор оптимального режима первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ
Прогрессирование на фоне адъювантной ЭТ или в течение первого года с момента ее окончания и нет признаков висцерального криза	**Тамоксифен ± овариальная супрессия	CDK4/6 ингибиторы + ИА (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией) CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») ХТ не рекомендована в качестве первой линии терапии у больных с ER+ (>10 %) мРМЖ при отсутствии признаков висцерального криза
	Ингибиторы ароматазы (ИА) или режимы переключения (**тамоксифен → ИА либо ИА → **тамоксифен) с ± овариальной супрессией	CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией) CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») ХТ не рекомендована в качестве первой линии терапии у больных с ER+ (>10 %) мРМЖ при отсутствии признаков висцерального криза
	ИА + CDK4/6 ингибиторы (**абемациклиб или **рибоциклиб) с ± овариальной супрессией (группа высокого риска рецидива)*	CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией **Капивасертиб + **фулвестрант при наличии AKT альтераций (PIK3CA/AKT/PTEN) в опухоли с ± овариальной супрессией PARP ингибиторы при наличии патогенных герминальных мутаций генов BRCA1/2 или PALB2 Смена CDK4/6 ингибитора + **фулвестрант (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией) ХТ (таксаны ± **бевацизумаб, таксаны + **карбоплатин,

Клиническая ситуация	Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе	Выбор оптимального режима первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ
		антрациклины (если ранее не использовались), **капецитабин (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

* выбор оптимального режима первой линии лечения у больных с HR+HER2- негативным РМЖ при прогрессировании на адъювантной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами в настоящий момент не определен.
При наличии таргетных мишеней (PIK3CA мутации, AKT-альтерации, gBRCA1/2 и gPALB2 мутации) таргетная терапия может иметь преимущества ввиду высокой частоты ответа на терапию и значимого увеличения времени до прогрессирования.

Таблица 32. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Пре- и менопауза у больных с гормонорезистентным рецидивом с симптомным течением заболевания и признаками висцерального криза (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Клиническая ситуация	Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе	Выбор режима первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ
Прогрессирование на фоне адъювантной ЭТ или в течение первого года с момента ее окончания и есть признаки висцерального криза	**Тамоксифен ± овариальная супрессия	ХТ (таксаны ± **бевацизумаб, таксаны + **карбоплатин, антрациклины (если ранее не использовались). После купирования симптомов висцерального криза рекомендована комбинированная ЭТ: CDK4/6 ингибиторы + ИА (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией). (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») Альтернативой ХТ могут быть режимы с доказанной высокой частотой достижения объективного ответа: - **рибоциклиб + ИА + овариальная супрессия (если **рибоциклиб не использовался в адъювантных режимах лечения) - CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией
	ингибиторы ароматазы (ИА) или режимы переключения (**тамоксифен → ИА либо ИА → **тамоксифен) с ± овариальной супрессией	ХТ (таксаны ± **бевацизумаб, таксаны + **карбоплатин, антрациклины (если ранее не использовались) После купирования симптомов висцерального криза рекомендована комбинированная ЭТ: CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант (у больных в пременопаузе с овариальной супрессией) (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») Альтернативой ХТ могут быть режимы с доказанной высокой частотой достижения объективного ответа: - **рибоциклиб + ИА + овариальная супрессия - CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией

Клиническая ситуация	Предшествующая эндокринотерапия на адъювантном этапе	Выбор режима первой линии терапии по поводу распространенного РМЖ
	ингибиторы ароматазы + CDK4/6 ингибиторы (**абемациклиб или **рибоциклиб) с ± овариальной супрессией (группа высокого риска рецидива)*	ХТ (таксаны ± **бевацизумаб, таксаны + **карбоплатин, антрациклины (если ранее не использовались) После купирования симптомов висцерального криза рекомендована комбинированная ЭТ или таргетная терапия (при наличии мишеней к ней (см. таблица 31): (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ») Альтернативой ХТ могут быть режимы с доказанной высокой частотой достижения объективного ответа: - **рибоциклиб + ИА + овариальная супрессия (если **рибоциклиб не использовался в адъювантных режимах лечения) - CDK4/6 ингибиторы + **фулвестрант + инаволисиб при наличии PIK3CA мутации в опухоли с ± овариальной супрессией - PARP ингибиторы при наличии патогенных герминальных мутаций генов BRCA1/2 или PALB2

* выбор оптимального режима первой линии лечения у больных с HR+HER2- негативным РМЖ при прогрессировании на адъювантной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами в настоящий момент не определен. В случае наличия висцерального криза преимущество могут иметь комбинированная химиотерапия, а также режимы комбинированной эндокринотерапии или таргетной терапии с доказанной высокой частотой достижения объективного ответа при наличии таргетных мишеней к ним.

Таблица 33. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Пременопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безре-цидивный период более 5 лет Б) Без наличия висцераль-ных метастазов В) Без клиниче-ских проявле-ний метастати-ческого поражения органов	Предшествующее Лечение			Лечение					
				ХТ		Эндокри-нотерапия		Таргетная терапия	
	Схе-ма ХТ	Вариа нт эндо-кри-н о-тера -пии	Вариа нт тар-ге т-ной тера-пии	Предпо чти-тел ь-ный стан-да рт «А»	Рекоме нду-ем ый стан-да рт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Ант-рацик-лины	**Та-мокси -фен	**Тра сту-зу - маб	таксан ы	Без ХТ (при **трасту зумаб-эм танзине и трастузу маб-дер укстекане)	±выключе-ние функции яичников		**пертузумаб + **трасту -зумаб, **Трасту -зумаб, эмтанзи н (без ХТ) **Трасту зумаб-де ркс-тека н	**Лапа -тиниб + **капе цитаби н **Лапа -тиниб + **трас-тузу-м аб;
	Ант-рацик-лины	**Та-мокси -фен	Без **тра -сту-з у-маб а	таксан ы	Без ХТ (при **трасту -зумаб-э мтанзин е и трасту-з умаб-дер укстекан е)	±выключе-ние функции яичников		**пертузумаб + **трасту -зумаб, **Трасту -зумаб, эмтанзи н (без ХТ) **Трасту зумаб-де ркс-тека н	**Лапа -тиниб + **капе цитаби н **Лапа тиниб + **трас тузу-м аб;

	**До цета ксел	**Та-мо-кси-фен	**Тра сту-зумаб	Такса-ны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трастузумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукстекане)	±выключе-ние функции яичников	**пертузумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-деркс-текан	**Лапатиниб + **капецитабин **Лапатиниб + **трастузу-маб;
	**До це-таксел	**Та-мо-кси-фен	**Тра сту-зумаб	Так-саны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трастузумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукстекане)	±выключение функции яичников	**пертузумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту зумаб-деркс-текан	**Лапа-тиниб + **капецитабин **Лапатиниб + **трас-тузу-маб

Таблица 34. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Пременопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или несколь-ких признаков: а) безреци-дивный период ме- нее 5 лет, б) наличие висцеральных метаста-зов, в) клини-ческие проявле-ния метаста-тического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
				ХТ		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
	Схе-ма ХТ	Вариант эндокринотерапии	Вари-ант таргетной терапии	Предпочти-тельный стандарт «А»	Реко-мендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Ант-рациклины	**Та-мокси-фен	**Трас-тузумаб	Так-саны	Без ХТ (при **трас-тузумаб-эмтан зине и трас-тузумаб-дерукстекане)	± выключение функции яичников		**пер-тузу-маб + ***трастузумаб*, **Тра-сту-зу-маб, эмтан-зин (без ХТ) **Тра-стузу-мабдеркс-текан	Лапа-тиниб + капе-цита-бин **Ла-пати-ниб + **тра-стузу-маб
	Антраци-кли-ны	**Та-мокси-фен	Без **тра-стузу-маба	Так-саны	Без ХТ (при **трас-тузумаб-эмтан зине и трас-тузумаб-дерукстекане)	± выключение функции яичников		**пер-тузу-маб + **трас-тузумаб, **Тра-сту-зу-маб, эмтан-зин	Лапа-тиниб + капе-цита-бин **Ла= пати-ниб + **тра стузу-маб;

							(без ХТ) **Тра-стузу-маб-деркс-текан	
	**До-цетак-сел	**Та-мокси-фен	**Трас-тузумаб	Так-саны Эриб-улин Дру-гая ХТ	Без ХТ (при трас-тузумаб-эмтан-зине и трас-тузумаб-деркс-текане)	± выключение функции яичников	**пер-тузу-маб + **тра стузу-маб, **Тра сту-зу-маб, эмтан зин (без ХТ) **Тра-стузу-маб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капе-цита-бин **Ла-пати-ниб + **тра-стузу-маб;
	**До-цета-к сел	**Та-мокси-фен	**Трас-тузумаб	Так-саны Эриб-улин Дру-гая ХТ	Без ХТ (при трасту-зумаб-эмтан-зине и трасту-зумаб-деркс-текане)	± выключение функции яичников	**пер-тузу-маб + **тра-стузу-маб, **Тра-сту-зу-маб, эмтан-зин (без ХТ) **Тра-стузу-маб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капе-цита-бин **Ла-пати-ниб + **тра стузу-маб
	**Доце-таксел	**Та-мокси-фен	Без **трас тузумаб а	Так-саны Эри-булин Другая ХТ	Без ХТ (при *трасту зумаб*-эмтанзине и	± выключение функции яичников	***перт узумаб* + **трас-тузу-маб,	**Лапа-тиниб + **капе-цитабин

					трастузумаб-дерукстекане)		**Трастузумаб, эмтан-зин (без ХТ) **Трастузумаб-дерукстекан	**Лапатиниб + **трастузумаб

Таблица 35. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Пременопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безре-цидивный период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клиниче-ских проявлений метастатического пора-жения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант тар-гетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антраци-клины	**Трас-тузумаб	Таксаны	Без ХТ (при ***трастузумаб*-эмтанзине и *трастузумаб*-дерукстекане)	**перту-зумаб + **трас-тузумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерксте-кан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трас-тузумаб;
	Антраци-клины	Без ***трастузумаб*а	Таксаны	Без ХТ (при **трас-тузумаб-эмтанзине и трас-тузумаб-дерукс-текане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерксте-кан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трас-тузумаб;
	**Доце-таксел	**Трас-тузумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукстекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ)	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб;

					**Трасту-зумаб-дерксте-кан	
	**Доцетак-сел	**Трас-ту зумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-деруксте-кане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерксте-кан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зу-маб;
	**Доцетак-сел	Без **трас-тузумаба	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-деруксте-кане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерксте-кан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб;
	**Пакли-таксел	**Трас-ту зумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-деруксте-кане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерксте-кан	Лапа-тиниб + капецита-бин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб;
	**Пакли-таксел	**Трас-ту зумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и *трастузумаб*-деруксте-кане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ)	**Лапатиниб + *капецитабин* **Лапа--тиниб + **трасту-зумаб;

					**Трасту-зумаб-дер ксте-кан	
	**Пакли-таксел	Без трасту-зу маба	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукстe-кане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дер кст-екан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лап-атиниб + **трасту-зумаб;

Таблица 36. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Пременопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безреци-дивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастати-ческого поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргетной терапии	Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Таксаны + Антра-циклины,	**Трас-тузумаб	Таксаны **Эри-булин, Другая ХТ	Без ХТ (при ***трастузумаб*-эмтанзине и *трастузумаб*-дерукстекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерукс-текан	**Лапатиниб + капецита-бин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб
	Таксаны + Антраци-клины	**Трас-тузумаб	Таксаны **Эри-булин, Другая ХТ	Без ХТ (при ***трастузумаб*-эмтанзине и *трастузумаб*-дерукстекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерукс-текан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб

Таблица 37. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безрецидив-ный период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастати-чес кого поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Эндокринотерапия	
	Схема ХТ	Вариант эндокри-н отера-пии	Предпо-чт итель-ный стандарт «А»	Рекомен-д уемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрацик-линсо-де ржащая ± таксан-со держа-ща я терапия	**Тамо-кс ифен			Ингиби-т оры CDK 4/6 + ИА Ингибито ры CDK 4/6 + фулвес-тр ант	Нестеро-ид ные ингиби-тор ы ароматазы
	Антраци-клин-содержа-щая ± таксан-со держа-ща я терапия	Нестеро-и дные ингиби-то ры аромата-з ы			Ингиби-т оры CDK 4/6 + ИА Ингибито ры CDK 4/6 + фулвес-тр ант	Стероид-н ые ингиби-то ры аромата-з ы
	Антрацик-линсо-де ржащая ± таксан-со держа-ща я терапия	Стероид-н ые ингиби-то ры аромата-з ы	–	–	Ингиби-т оры CDK 4/6 + ИА Ингиби-т оры CDK 4/6 + фулвес-тр ант	Стероид-н ые ингиби-то ры аромата-з ы
	Антраци-клинсо-де ржащая ± Таксан-со держа-ща я терапия	**Тамо-кс ифен + ингиби-то ры арома-таз ы (стеро-ид ные и нестеро-и дные)	-	-	Ингиби-т оры CDK 4/6 + ИА Ингиби-т оры CDK 4/6 + фулвес-тр ант	Стероид-н ые ингиби-то ры аромазы

Таблица 38. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(-). Постменопауза* (полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безреци-дивный период менее 5 лет, б) наличие висцераль-ных метастазов, в) клини-ческие проявления метастати-ческого поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Эндокринотерапия	
	Схема ХТ	Вариант эндокри-но терапии	Предпо-чти тель-ный стандарт «А»	Рекомен-ду емый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Схемы ХТ, табл. 25	**Тамо-кси фен	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл. 25	Ингиби-торы CDK 4/6 + ИА Ингиби-торы CDK 4/6 + фулвес-трант	Нестеро-идные ингиби-торы ароматазы
	Схемы ХТ, табл. 25	Нестероидные ингиби-торы арома-тазы	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл. 25	Ингиби-торы CDK 4/6 + ИА Ингиби-торы CDK 4/6 + фулвес-трант	Стероид-ные ингиби-торы ароматазы
	Схемы ХТ, табл. 25	Стероид-ные ингиби-торы арома-тазы	Схемы ХТ, табл. 25	Схемы ХТ, табл.25	Ингиби-торы CDK 4/6 + ИА Ингиби-торы CDK 4/6 + фулвес-трант	Фулвес-трант

Таблица 39. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(-). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безрецидивный период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение	Лечение	
		ХТ	
	Схема ХТ	Предпочтитель-ный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины	Таксаны±иммунотерапия	Таксаны±иммунотерапия
	****Доцетаксел***	Антрациклины	Антрациклины
	****Паклитаксел***		Антрациклины
	****Доцетаксел** + антрациклины	Пациентка должна получить не менее 2 линий ХТ (**иксабепилон + ****капецитабин*), **эрибулин	Соединения платины, фторафур, ****капецитабин*
		PARP-ингибиторы (при наличии *BRCA*1/2 мутации)	PARP-ингибиторы (при наличии *BRCA*1/2 мутации)

Таблица 40. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(-). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшеству-ю щее лечение	Лечение	
		ХТ	
	Схема ХТ	Предпочтитель-ный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»
	Антрациклины	Таксаны ±иммунотерапия	Таксаны ±иммунотерапия
	**Доцетаксел*	Антрациклины	Антрациклины
	**Паклитаксел*	Антрациклины	Антрациклины
	**Доцетаксел*, антрациклины	**Иксабепилон + *капецитабин*, **эрибулин	Соединения платины, фторафур, ***капецитабин*
		PARP-ингибиторы (при наличии *BRCA1/2* мутации)	PARP-ингибиторы (при наличии *BRCA1/2* мутации)

Таблица 41. Системная терапия мРМЖ ER(+)/PR(±); HER-2(+). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безре-цидивный период более 5 лет Б) Без наличия висце-ральных метастазов В) Без клиниче-ских проявле-ний метаста-тического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
				ХТ		Эндокрино-терапия		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вари-ант эндо-кри-но-те-ра-пии	Вари-ант тар-ге-т-ной тера-пии	«А»	«Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Схе-мы ХТ, табл. 25	**Та-мо-кси-фен	**Тра-сту-зумаб	Схе-мы ХТ, табл. 25	Схе-мы ХТ, табл. 25		Несте-роид-ные инги-бито-ры арома-тазы	**пер-тузумаб+ **траст-у-зумаб, **Траст-у-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Тра-стузу-маб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капе-цитабин **Ла-пати-ниб + **тра-с-тузу-маб;
	Схе-мы ХТ, табл. 25	Сте-роидные ингибито-ры аро-матазы	Без **тра-с-ту-зума-ба	Схе-мы ХТ, табл. 25	Схе-мы ХТ, табл. 25		Нестероид-ные ин-гибиторы арома-тазы	**пер-тузумаб + **траст-у-зумаб, ***Трастузумаб*, эмтан-зин (без ХТ) **Тра-стузу-маб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капе-цита-бин **Ла-пати-ниб + **тра-стузу-маб

Таблица 42. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

А) Безрецидивный период более 5 лет Б) Без наличия висцеральных метастазов В) Без клиниче-ских проявлений метаста-тического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргет-ной терапии	Предпочтитель-ный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрациклины	**Трас-тузумаб	Таксаны	Без ХТ (при трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукс-текане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерукс-текан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапат-иниб + **трасту-зумаб
	Антраци-клины	Без **трасту-зумаба	таксаны	Без ХТ (при трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукс-текане)	**перту-зумаб + **трас-тузумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-дерукс-текан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб
	**Доцета-ксел	**Трас-тузумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при **трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукстекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ)	Лапа-тиниб + капецита-бин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб

					**Трасту-зумаб-дерксте-кан	
	**Доцета-ксел	**Трас-тузумаб	Таксаны **Эрибу-лин Другая ХТ	Без ХТ (при трастуз-умаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерук-стекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб
	**Доцета-ксел	Без **трасту-зумаба	Таксаны **Эрибу-лин Другая ХТ	Без ХТ (при трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерукс-текане)	**перт-узумаб + **траст-узумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Траст-узумаб-деркс-текан,	Лапа-тиниб + капеци-табин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб
	**Пакли-таксел	**Трас тузумаб	Таксаны **Эрибу-лин Другая ХТ	Без ХТ (при трасту-зумаб-эмтанзине и трасту-зумаб-дерук-стекане)	**перту-зумаб + **трасту-зумаб, **Трасту-зумаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-зумаб-деркс-текан	Лапа-тиниб + капецита-бин **Лапа-тиниб + **трасту-зумаб

Таблица 43. Системная терапия мРМЖ ER/PR(-); HER-2(+). Постменопауза *(полный список схем лечения см. в разделе «Системное лечение мРМЖ»)

Наличие одного или несколь ких призна ков: а) безре-цидив-ный период менее 5 лет, б) наличие висцера-ль ных метаста-зо в, в) клиниче-ск ие проявле-ни я ме-тастати-чес кого пораже-ни я органов	Предшествующее лечение		Лечение			
			ХТ		Таргетная терапия	
	Схема ХТ	Вариант таргет-ной терапии	Предпочт ительный стандарт «А»	Рекоменду емый стандарт «Б»	«А»	«Б»
	Антрацик-л ины	**Трасту-з умаб	таксаны	Без ХТ (при трасту-зум аб-эмтанз ине и трасту-зум аб-дерукс-текане)	**перту-зу маб + **трасту-з умаб, **Трасту-з умаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-з умаб-дерк с-текан	**Лапатин иб + капецита-бин **Лапа-ти ниб + **трасту-з умаб;
	Антрацик-л ины	Без **трасту-з умаба	таксаны	Без ХТ (при трасту-зум аб-эмтанз ине и трасту-зум аб-дерукс-текане)	**перту-зу маб + **трасту-з умаб, **Трасту-з умаб, эмтанзин (без ХТ) **Трасту-з умаб-дерк с-текан	**Лапатин иб + капецита-бин **Лап-ати ниб + **траст-уз умаб;

	**Доцетаксел	**Трастузумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при трастузумаб-эмтансине и трастузумаб-дерукстекане)	**пертузумаб + **трастузумаб, **Трастузумаб, эмтансин (без ХТ) **Трастузумаб-деркстекан	**Лапатиниб + **капецитабин **Лапатиниб + **трастузумаб
	**Доцетаксел	**Трастузумаб	Таксаны **Эрибулин Другая ХТ	Без ХТ (при трастузумаб-эмтансине и трастузумаб-дерукстекане)	**пертузумаб + **трастузумаб, **Трастузумаб, эмтансин (без ХТ) **Трастузумаб-деркстекан	Лапатиниб + капецитабин **Лапатиниб + **трастузумаб

3.4.18.3 Гормонотерапия метастатического РМЖ

Метастатический РМЖ люминального типа (ER+, HER2-) – волнообразно протекающее заболевание с высокой частотой метастазирования в кости.

Все пациентки с люминальным РМЖ, не нуждающиеся вначале ХТ (симптомные метастазы, висцеральный криз), должны получать эндокринотерапию в качестве основного метода лекарственной терапии. При прогрессировании на первой линии терапии (при отсутствии признаков висцерального криза) эндокринотерапия может быть продолжена.

Следует учитывать, что выигрыш от назначения эндокринотерапии (ЭТ) у больных РМЖ с низкой экспрессией ER (1–10 %) недостаточно доказан; решение о лечебной тактике (ХТ *vs* ЭТ) у больных данной группы должно быть строго индивидуальным с учетом всех имеющихся клинических и морфологических факторов.

Критерии висцерального криза*. Висцеральный криз определяется как тяжелая дисфункция органов, которая характеризуется выраженными клиническими симптомами, лабораторными изменениями и быстрым прогрессированием заболевания. Висцеральный криз является клиническим показанием для назначения более быстрой и эффективной терапии (ХТ), поскольку другой вариант лечения при прогрессировании, вероятно, будет невозможен [391].

Примеры клинических ситуаций, являющихся висцеральным кризом [392]:

- Симптомный канцероматозный легочный лимфангит
- Синдром сдавления верхней полой вены
- Симптомное поражением легких
- Высокая опухолевая нагрузка – высокий % поражения паренхимы печени
- Перитонеальный карциноматоз с болью и окклюзией, некупируемый лечением
- Биохимические критерии цитолиза (уровень печеночных ферментов >5 нормы – III класс CTCAE) и/или гипербилирубинемия
- Цитопения 4 степени или цитопения <4 степени с функциональными последствиями

Опции эндокринотерапии у пациенток в пременопаузе ограничены использованием **тамоксифен*а, который, как правило, использовался ранее в адъювантных режимах. Кроме того, эффективность терапии **тамоксифен*ом при мРМЖ низка, что делает актуальным выключение функции яичников (лекарственным или хирургическим путем). Дальнейшая эндокринотерапия соответствует таковой при менопаузе [393], [395], [396].

Важнейшим фактором для выбора эндокринного режима является безрецидивный интервал, согласно которому опухоли делятся на гормоночувствительные и гормонорезистентные.

Критерии гормоночувствительности/гормонорезистентности*:

Гормоночувствительность люминального РМЖ определяется отсутствием прогрессирования заболевания на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии и в течение 1 года после ее окончания; в такой клинической ситуации возможно повторное назначение ранее использованных эндокринных агентов.

Первичная гормонорезистентность (гормонорефрактерность) – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I–III стадии в течение первых 2 лет адъювантной эндокринотерапии; кроме того, первичной гормонорезистеностью трактуют прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес эндокринотерапии у больных мРМЖ.

Вторичная гормонорезистеность – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I–III стадии на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии после 2 лет от ее начала, а также в течение первого года после ее окончания. Кроме того, вторичной гормонорезистеностью трактуют прогрессирование заболевания у больных с метастатическим люминальным РМЖ в срок после 6 мес от начала эндокринотерапии. У пациенток с гормонорезистеностью требуется смена режима эндокринотерапии.

Прогрессирование заболевания после трех последовательных линий является признаком нечувствительности опухоли к эндокринотерапии и является основанием для перехода на дальнейшую ХТ [391].

Последовательное применение нескольких линий гормонотерапии: антиэстрогенов (***тамоксифена*, ***фулвестранта*), ингибиторов ароматазы нестероидных (*летрозола* или ***анастрозола*), стероидных ингибиторов ароматазы (*эксеместана*), прогестинов (*мегестрола*) позволяет относительно долго сохранять высокое качество жизни данной категории больных. Приоритетность и последовательность назначения той или иной линии гормонотерапии рассматриваются индивидуально в каждой конкретной ситуации и зависят от возраста больной, длительности безрецидивного периода, эффективности предшествующей гормонотерапии, сопутствующей патологии и т. д.

Высокая эффективность гормонотерапии в анамнезе позволяет предполагать хороший эффект последующей терапии препаратами гормонального действия. Назначение ***тамоксифена* производится как в менопаузе, так и в репродуктивном периоде, ингибиторы ароматазы применяются только в менопаузе. Больным с гиперэкспрессией HER-2 в периоде постменопаузы предпочтительно назначение *ингибиторов ароматазы*.

Наряду с ***тамоксифеном* может применяться и *торемифен*, который близок к ***тамоксифену* по активности и эффективности при лечении распространенного РМЖ [397].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Тамоксифен* и *торемифен* относятся к соединениям, связывающимся с эстрогенными рецепторами (SERM) и влияющим на их активность в различных тканях по-разному. Проявляя антиэстрогенную активность на уровне эпителия молочных желез, они могут действовать как эстрогены в некоторых других тканях. Эстрогенный и, соответственно,

побочный эффект этих соединений неодинаков. **_Тамоксифен_ обладает более выраженным эстрогенным действием в отношении эндометрия и развития венозных тромбоэмболий, чем _торемифен_ и другие [398].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.18.4 Гормонотерапия и комбинированная терапия при метастатическом РМЖ

С целью оптимизации лечения и превенции развития нежелательных явлений (в том числе тяжелой степени) перед планированием комбинированной эндокринотерапии с **_палбоциклибом_, **_рибоциклибом_ и **_абемациклибом_ рекомендовано провести расчет возможного лекарственного взаимодействия между постоянно принимаемыми пациентом лекарственными препаратами и CDK4/6 ингибитором.

Для рассчета лекарственного взаимодействия и поиска альтернативных замен для принимаемых препаратов возможно использовать on-line калькулятор с поддержкой искусственным интеллектом https://cyclibtool.org/

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.4.18.4.1 Период пременопаузы

Эндокринотерапия у больных в пременопаузе должна проводиться на фоне овариальной супрессии (хирургической или лекарственной – путем введения аналогов ГРГ).

I линия – назначение после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (**_рибоциклиб_, **_абемациклиб_, **_палбоциклиб_), **_фулвестрант_ ± **_рибоциклиб_, **_фулвестрант_ ± **_палбоциклиб_ (у пациенток, получавших гормонотерапию ранее).

Комментарий: *при выборе режима комбинированной ЭТ с CDK4/6 ингибиторами, при возможности, следует отдать предпочтение **рибоциклибу в сочетании с ингибиторами ароматазы или **фулвестрантом ввиду убедительного увеличения общей выживаемости при назначении в качестве первой линии [398], [575], [576], [577]. Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии **рибоциклиба: в исследовании MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (с **рибоциклибом) vs 51,4 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило– 24 %; в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (с **рибоциклибом) vs 48 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило – 34 %; в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес(с **рибоциклибом) vs 51,8 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило – 33 % [398], [575], [576], [577].*

II линия – назначение после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии) **_фулвестрант_ ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии), ингибиторы ароматазы + **_эверолимус_. **_Фулвестрант_ ± а_лпелисиб_ – для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+). *Капивасертиб* + **_фулвестрант_ – для пациентов с альтерациями сигнального

пути АКТ. **_абемациклиб_ + **_фулвестрант_ после прогрессирования на CDK4/6 ингибиторах с ингибиторами ароматазы – в некоторых случаях.

III линия – после овариальной супрессии ингибиторы ароматазы + **_эверолимус_, если режим не использовался ранее. **_Фулвестрант_ (если не использовался ранее). **_абемациклиб_ в монотерапии – при прогрессировании на фоне ЭТ и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

Хирургическая кастрация целесообразна при прогрессировании опухолевого процесса при персистирующих кистах яичников, а также при недостижении статуса менопаузы по лабораторным данным (по уровню эстрадиола) у больных, получающих аналоги ГРГ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3.4.18.4.2 Период постменопаузы

I линия – ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (**_рибоциклиб_, **_абемациклиб_, **_палбоциклиб_), **_фулвестрант_ ± **_рибоциклиб_, **_фулвестрант_ ± **_палбоциклиб_ (у пациенток, получаввших гормонотерапию ранее).

Комментарий: *при выборе режима комбинированной ЭТ с CDK4/6 ингибиторами, при возможности, следует отдать предпочтение **рибоциклибу в сочетании с ингибиторами ароматазы или **фулвестрантом ввиду убедительного увеличения общей выживаемости при назначении в качестве первой линии [398], [575], [576], [577]. Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии **рибоциклиба: в исследовании MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (с **рибоциклибом) vs 51,4 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило 24 %; в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (с **рибоциклибом) vs 48 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило 34 %; в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес(с **рибоциклибом) vs 51,8 мес (без **рибоциклиба), снижение риска смерти составило 33 % [398], [575], [576], [577].*

II линия –ингибиторы ароматазы ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии) **_фулвестрант_ ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии), ингибиторы ароматазы + **_эверолимус_. **_Фулвестрант_ ± _алпелисиб_ – для пациентов с мутацией гена _PIK3CA_ (_PIK3CA+_). _Капивасертиб_ + **_фулвестрант_ – для пациентов с альтерациями сигнального пути АКТ.

**_абемациклиб_ + **_фулвестрант_ после прогрессирования на CDK4/6 ингибиторах с ингибиторами ароматазы – в некоторых случаях.

III линия –ингибиторы ароматазы + **_эверолимус_, если режим не использовался ранее. **_Фулвестрант_ (если не использовался ранее). **_абемациклиб_ в монотерапии – при прогрессировании на фоне ЭТ и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Нестероидные антиэстрогены **_тамоксифен_ и _торемифен_ обладают различным по направленности действием в различных тканях. На эпителий молочной железы они действуют как антиэстрогены, на эндометрий – как эстрогены (хотя в последнем случае неблагоприятное влияние **_тамоксифена_ выражено в значительно большей степени). Применение **_тамоксифена_ сопровождается рядом побочных эффектов, среди которых, как правило, описывают железисто-кистозную гиперплазию эндометрия, в редких случаях – развитие рака эндометрия, тромбоэмболии легочных сосудов, стенокардии. У женщин репродуктивного возраста частым осложнением применения **_тамоксифена_ является образование кист яичников, сопровождающееся продукцией больших количеств эстрогенов. Частота образования кист в пременопаузе составляет 34–49 %, а у больных в менопаузе – 1,1 % [400].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Уровень эстрадиола в сыворотке может, по крайней мере, в течение определенного периода времени достигать 1305–3765 пмоль/л [400].

Кисты яичников на фоне применения **_тамоксифена_ могут исчезать самостоятельно, но, если этого не происходит, обсуждается применение одновременно с **_тамоксифеном_ агонистов ГТ-РГ, о чем уже говорилось выше.

У большей части женщин, у которых на фоне ХТ наступала менопауза, в последующем при проведении терапии **_тамоксифеном_ или ингибиторами ароматазы цикл мог восстанавливаться, что требует постоянного контроля за уровнем эстрогенов и гонадотропинов [401].

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

Если ХТ не приводит к выключению менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, у них тем не менее наблюдается снижение овариального резерва. Это фиксируется по изменению таких параметров, как гонадотропины, эстрадиол, антимюллеров гормон, ингибин В и некоторые другие [402].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

В противоположность нестероидным агонистам эстрогенов стероидный селективный антиэстроген **_фулвестрант_ является антагонистом эстрогенов, не обладающим эстрогеноподобной активностью. От нестероидных антиэстрогенов препарат отличают также более высокая связываемость с рецепторами эстрогенов и лучшая переносимость.

К группе агонистов ЛГ-РГ относятся следующие препараты: 1) **_бусерелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней); 2) **_гозерелин_ (3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней); 3) **_лейпрорелин_ (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), 4) **_трипторелин_. Широко используются депонированные средства. Торемифен – 60 мг/сутки [397].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

**_анастрозол_ (1 мг один раз в день) = 4,2% полных Рм + 8,4% частичных Рм + 31,1% стабилизации у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы [393].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Летрозол (2,5 мг/сутки) в сравнении с **тамоксифеном* (20 мг/сутки) соотв. в группах 453 и 454 больных распространенным РМЖ = медиана времени до прогрессирования – соотв. 9,4 и 6,0 мес, медиана ПЖ – 34 и 30 мес [403].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

*Летрозол + **рибоциклиб, **фулвестрант + **рибоциклиб*

Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии **рибоциклиб*а в дозе 600 мг в сутки, прием 3 недели, далее 1 неделя перерыв:

- в исследовании MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (*летрозол* с **рибоциклиб*ом) *vs* 51,4 мес (*летрозол* без **рибоциклиб*а), снижение риска смерти составило 24 %;
- в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (ЭТ с **рибоциклиб*ом) *vs* 48 мес (ЭТ без **рибоциклиб*а), снижение риска смерти составило 34 %;
- в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес (***фулвестрант* с **рибоциклиб*ом) *vs* 51,8 мес (***фулвестрант* без **рибоциклиб*а), снижение риска смерти составило 33 % [398], [575], [576], [577].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

*Летрозол + **палбоциклиб*

Летрозол (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) + ***палбоциклиб* (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали преимущество перед терапией одним *летрозолом* в значимом увеличении медианы до прогрессирования (PALOMA-1: 20,2 *vs* 10,2 мес, HR 0,49; PALOMA-2: 24,8 *vs* 14,5 мес, HR 0,58) и частоты достижения объективного ответа.

***Фулвестрант + **палбоциклиб*

Продленные результаты РКИ II фазы PARSIFAL-LONG показали высокие и идентичные результаты ВБП и ОВ при применении комбинаций ***палбоциклиб* + ***фулвестрант* и ***палбоциклиб* + *летрозол* в 1-й линии терапии HR+ HER2- мРМЖ у пациентов с гормоночувствительным РМЖ (de novo мРМЖ или после прогрессирования в срок > 1 года после окончания адъювантной эндокринотерапии). Медиана ВБП составила 34,5 мес (***палбоциклиб* + *летрозол*) vs 31,4 мес (***палбоциклиб* + ***фулвестрант*), ОР = 1,00 (95% ДИ: 0,79-1,29); p = 0,985, медиана ОВ – 61,9 vs 68,5 мес, ОР = 0,94 (95% ДИ: 0,72-1,23); p = 0,635. Данные результаты говорят о целесообразности использовать именно ингибитора ароматазы в качестве оптимального гормонального партнера к CDK4/6 ингибитору в 1-й линии терапии HR+ HER2- мРМЖ для данной категории пациентов [578].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

*Ингибиторы ароматазы + **абемациклиб*

****абемациклиб** ежедневно по 300 мг в сутки (в 2 приема) в комбинации с ИА продемонстрировал эффективность в первой линии (исследование MONARCH-3) в существенном увеличении уровня объективного ответа (59 *vs* 44 %) и значимом увеличении медианы до прогрессирования (не достигнута *vs* 14,7 мес, HR 0,54, p <0,05).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Эксеместан (25 мг/сут) в сравнении с ****тамоксифеном** в качестве первой линии терапии распространенного РМЖ у пациенток в периоде постменопаузы = соотв. 44, % и 30 % Рм, медиана ПЖ – соотв. 11 и 7 мес [406].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Фулвестрант** (500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг) в 1-й и 15-й дни). Медиана ОВ составила 26,4 мес в группе 500 мг и 22,3 мес в группе 250 мг (p = 0,02). Существенных отличий по токсичности между группами не зарегистрировано. Исследование CONFIRM: 7,5% пациентов были предлечены ****тамоксифен**ом, 42,5 % – ингибиторами ароматазы после адъювантной терапии, 48,3 % на момент включения были с прогрессией при адъювантной терапии (в инструкции отражено как прогрессия после терапии местно-распространененных форм), 35,9 % – с прогрессией при 1-й линии терапии первично мРМЖ (в инструкции отражено как прогрессирование первично диссеминированных форм) при ER(+)/HER(+)-статусе.

При висцеральных метастазах клинический эффект ****фулвестрант**а по разным исследованиям (CONFIRM, 020–021, и др.) достигает 50 % [407].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Фулвестрант** (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) в сравнении с ****анастрозолом** (1 мг внутрь ежедневно) в терапии первой линии мРМЖ [408].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Фулвестрант** + ****палбоциклиб**

****Фулвестрант** (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + ****палбоциклиб** (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали во второй линии значимую клиническую эффективность по сравнению с одним ****фулвестрантом** в рандомизированном исследовании PALOMA-3 (увеличение медианы времени до прогрессирования с 4,6 мес до 9,5 мес; p <0,0001) [409].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

****Фулвестрант** + ****абемациклиб**

****Фулвестрант** – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + ****абемациклиб** по 300 мг/сутки внутрь (в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) продемонстрировали высокую эффективность во второй линии терапии (исследование MONARCH-2) в отношении объективного ответа (48 *vs* 21%), медианы ВБП (16,4 *vs* 9,3 мес, HR 0,55) и медианы ОВ (46,7 *vs* 37,3 мес, HR 0,757, p = 0,01).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

***Фулвестрант + **абемациклиб после прогрессирования на CDK4/6 ингибиторах с ингибиторами ароматазы*

Комбинация ***фулвестрант* 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + ***абемациклиб* по 300 мг/сутки внутрь (в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) показала значимое преимущество по сравнению с монотерапией ***фулвестрант*ом в качестве второй линии лечения у пациентов после прогрессирования на комбинированной эндокринотерапии с включением CDK4/6 ингибиторов и ингибиторов ароматазы. По независимой оценке медиана ВБП достигла 12,9 мес (***абемациклиб* + ***фулвестрант*) против 5,6 мес (только ***фулвестрант*), HR 0,55, p = 0,004. Максимальный выигрыш имели пациенты с только костными метастазами (медиана ВБП составила 15,1 vs 6,2 мес, HR 0,51) и пациенты с длительным ответом (≥ 18 мес) на первую линию лечения (CDK4/6 ингибиторы + ингибиторы ароматазы) (медиана ВБП – 8,5 vs 5,6 мес, HR 0,67). На основании данных РКИ III фазы postMONARCH у пациентов, получивших в первой линии лечения ингибиторы ароматазы с CDK4/6 ингибиторами (***палбоциклиб*ом, ***рибоциклиб*ом или ***абемациклибом*), в случае прогрессирования может быть назначена комбинация ***абемациклиба* с ***фулвестрантом* во второй линии лечения. Преимущество от данного подхода могут иметь пациенты без висцеральных метастазов с длительным ответом на предшествующее лечение ингибиторы ароматазы + CDK4/6 ингибиторы. При наличии таргетных мишеней (PIK3CA мутации, gBRCA мутации) следует отдать предпочтение таргетной терапии после прогрессирования на ингибиторах ароматазы с CDK4/6 ингибиторами [579].

***Фулвестрант + алпелисиб*

***Фулвестрант* (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + *алпелисиб (*300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды) – режим показан для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов ЭТ.

Результаты III фазы рандомизированного исследования SOLAR-1 продемонстрировали преимущество комбинации *алпелисиба* с ***фулвестрант*ом по сравнению с монотерапией фульвестрантом у больных с HR+/HER2- распространенным РМЖ с наличием мутации *PIK3CA* в опухоли в увеличении медианы ВБП (11,0 мес *vs* 5,7 мес; HR 0,65, 95 % ДИ 0,50–0,85; p< 0,001), увеличении частоты объективных ответов (26,6% *vs* 12,8%), в том числе и у пациентов с измеряемыми очагами (35,7% *vs* 16,2 %). Комбинация *алпелисиб* + ***фулвестрант* показала значимую эффективность по сравнению с одним ***фулвестрант*ом в 1–2 линии терапии, в том числе у пациенток, получавших лечение CDK4/6-ингибиторами [411].

Рекомендовано определение мутации *PIK3CA* в опухолевой ткани (первичной опухоли или метастазе) для рассмотрения возможности назначения таргетной терапии *алпелисиб* + ***фулвестрант*.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Монотерапия **_абемациклибом_ (400 мг/сутки внутрь в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) в исследовании II фазы MONARCH-1 продемонстрировала эффективность у пациенток, предлеченных с применением ХТ или гормонотерапии: медиана ВБП составила 6,0 мес, уровень объективного ответа – 20% [410].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Эксеместан (25 мг/сут) + **_эверолимус_ (10 мг/сут) внутрь ежедневно у больных при резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (_летрозолу_ или **_анастрозолу_).

У больных с прогрессированием на ИА (BOLERO-2) терапия **_эверолимус_ + _эксеместан_ привела к значимому увеличению медианы ВБП (7,8 мес _vs_ 3,2 мес, HR 0,45, $p < 0,0001$) [412].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Прогестины, наиболее часто применяемые в гормонотерапии РМЖ, – **_медроксипрогестерон_ и _мегестрол_.

Мегестрол ацетат (40 мг внутрь 4 раза в день) = 4,3 % полных Рм + 7,9 % частичных Рм + 28,5 % стабилизаций у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы [393].

Поддерживающая гормонотерапия рекомендуется больным с быстро прогрессирующим, агрессивным HR+ РМЖ после достижения клинического эффекта от ХТ 1-й линии (контроль заболевания после 4–8 циклов ХТ 1-й линии) и не получавшим гормонотерапию в 1-й линии.

**_Фулвестрант_ – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й, 15-й и 28-й дни) (медиана выживаемости без прогрессирования на фоне **_фулвестранта_ в исследовании FANCY составила 16,1 мес) или поддерживающая гормонотерапия ИА: **_анастрозол_ (1 мг/сут 1 раз в день); **_летрозол_ (2,5 мг/сутки) + _эксеместан_ (25 мг/сутки).

3.4.18.4.3 Комбинированная терапия при гормонорезистентном метастатическом РМЖ (пре- и постменопауза)

Комбинированная эндокринотерапия _капивасертиб_ (в дозе 400 мг 2 р/сут, 4 дня терапии, 3 дня перерыв) в сочетании с **_фулвестрантом_ (500 мг: цикл 1, дни 1 и 15; затем 1 раз в 4 недели) рекомендована в качестве ≥ второй линии терапии мРМЖ у пациентов с предлеченным HR+/HER2-негативным мРМЖ, с прогрессированием на ЭТ (включая CDK4/6 ингибиторы) ± ХТ с наличием альтераций в сигнальном пути AKT. Кроме того, возможно рассмотреть назначение комбинации _капивасертиб_ + **_фулвестрант_ в качестве первой линии лечения HR+, HER2-негативного распространенного РМЖ у пациентов с прогрессированием на адъювантной ЭТ с CDK4/6 ингибиторами при наличии альтераций в сигнальном пути AKT.

Пациенты в пременопаузе должны получать овариальную супрессию.

Комментарий: *результаты РКИ III фазы CAPItello-291 показали значимое преимущество комбинированной терапии капивасертиб + **фулвестрант по сравнению с монотерапией **фулвестрантом у больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ с наличием альтераций в сигнальном пути AKT с прогрессированием на эндокринотерапии (≤ 2-х линий) ± химиотерапии (≤ 1-й линии) в снижении риска рецидива на 40 % и значимом увеличении ВБП – 7,3 vs 3,1 мес, HR 0,60; а также значимое снижение риска смерти на 31 % (HR 0,69). Профиль терапии был управляемым и благоприятным [394].*

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комбинированная эндокринотерапия *инаволисиб* 9 мг в день + **палбоциклиб* 125 мг 3 недели прием, 1 неделя перерыв + **фулвестрант* 500 мг 1, 15, 28 дни, далее 1 раз в 28 дней рекомендована в качестве первой линии лечения у больных с ранним рецидивом (на адъювантной эндокринотерапии или в срок < 12 месяцев от ее окончания) при наличии подтвержденной патогенной соматической мутации PIK3CA.

Комментарий: в *РКИ 3 фазы INAVO 120 комбинация инаволисиб + **палбоциклиб + **фулвестрант у пациентов с гормонорезистентным PIK3CAm+/HR+/HER2-негативным мРМЖ в качестве первой линии терапии (ранние рецидивы) показала значимое увеличение ВБП (медиана 17,2 vs 7,3 мес, HR 0,42) и значимое увеличение ОВ (медиана 34 vs 27 мес, HR 0,67) по сравнению с режимом лечения **палбоциклиб + **фулвестрант, p < 0,0001 [413].*

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов с олигопрогрессированием на комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами с длительностью ответа > 6 месяцев при возможности проведения стереотаксической лучевой терапии на область олигопрогрессирования возможна пролонгация инициального режима лечения.

Комментарий: *В клиническом исследовании 2 фазы AVATAR подтверждена возможность использования стереотаксической лучевой терапии на зоны олигопрогрессирования с целью пролонгации эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами при HR+/HER2- мРМЖ. У 47 % больных с олигопрогрессированием на фоне CDK4/6 ингибиторов проведение стереотаксической лучевой терапии с сохранением предшествующего режима лечения в течении ≥ 6 месяцев не наблюдалось никаких событий, пациенты продолжали терапию CDK4/6 ингибиторами. Для данных пациентов медиана ВБП составила 10,4 месяцев, при этом у 46 % больных отмечена стабилизация на фоне системной терапии CDK4/6 ингибиторами в течение 12 месяцев. Медиана ВБП в общей группе составила 5,2 месяцев, при этом у 10 из 30 больных (33 %) вновь отмечено олигопрогрессирование и им проведен повторный курс стереотаксической лучевой терапии и продолжена терапия CDK4/6 ингибиторами [414].*

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Результаты ретроспективных исследований поддерживающей гормональной терапии РМЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получивших поддерживающую терапию, при терапии **фулвестрантом* составила 16,3 мес и более

чем в 2 раза превысила медиану ВБП в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию. Различия в ВБП транслировались как различия в ОВ. Медиана ОВ в группе больных, получивших поддерживающую терапию, составила 48,1 мес и была на 18,1 мес больше по сравнению с медианой ОВ в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию.

3.4.18.5 Химиотерапия метастатического РМЖ

ХТ в качестве первой линии терапии показана в следующих клинических ситуациях: при лечении ER-опухолей, при лечении больных с висцеральным кризом; при лечении быстро прогрессирующих агрессивных опухолей [412], [417], [418].

У пременопаузальных больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ с гормоночувствительным РМЖ (экспрессия ER > 50 %) с агрессивным течением заболевания (включая висцеральный криз) альтернативной проведения химиотерапии может быть проведение комбинированной эндокринотерапии ****рибоциклиб*** 600 мг в день в течение 3 недель, перерыв 1 неделя + ингибиторы ароматазы (****анастрозол*** 1 мг или ****летрозол*** 2,5 мг), на фоне овариальной супрессии (****гозерелин*** 3,6 мг 1 раз в 28 дней).

Результаты РКИ III фазы RIGHT Choice Trial показали значимое преимущество комбинированной эндокринотерапии ****рибоциклиб*** + ингибиторы ароматазы с овариальной супрессией по сравнению с комбинированной химиотерапией в снижении риска прогрессирования на 46 % и увеличении медианы выживаемости без прогрессирования 24 мес против 12,3 мес. При этом частота достижения объективного ответа и время до его наступления были сопоставимы при комбинированной эндокринотерапии с ****рибоциклибом*** и комбинированной химиотерапии [415].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Режимы МХТ РМЖ:

****Винорелбин***

****Гемцитабин***

****Доксорубицин***

****Доксорубицин пегилированный липосомальный***

****Доцетаксел***

****Иксабепилон***

****Карбоплатин***

****Капецитабин***

****Паклитаксел***

****Паклитаксел + альбумин***

****Цисплатин***

****Эпирубицин***

****Эрибулин***

***Доксорубицин* в сравнении с ***паклитакселом* в качестве МХТ первой линии распространенного РМЖ: ***доксорубицин* более эффективно устраняет боли, особенно боли в костях, но хуже переносится больными, чем ***паклитаксел* [419].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Пегилированный липосомальный ***доксорубицин* (ПЛД; 50 мг/м^2 1 раз в 4 нед и ***доксорубицин* были сопоставимы в отношении ВБП (соотв. 6,9 мес и 7,8 мес); ОВ – соотв. 21 мес и 22 мес. Общий риск кардиотоксичности был достоверно выше на фоне применения ***доксорубицина*, чем ПЛД (ОР = 3,16; p < 0,001). Частота нейтропении – 4 % и 10 %, алопеции – 20 % и 60 %, рвоты – 19 % и 31 %, ладонно-подошвенного синдрома – 48 % и 2 %, стоматитов – 22 % и 15 % [420].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Эпирубицин* – 100 мг/м^2 в 1-й день 3-недельного цикла [421], [422].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Доцетаксел* (100 мг/м^2 в 1-й день 3-недельного цикла) = 30% Рм в группе из 203 больных РМЖ, рефрактерных к антрациклинам [423].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Паклитаксел* (175 мг/м^2 в/в, 3-часовая инфузия 1 раз в 3 нед) с премедикацией ***дексаметазоном* (20 мг внутрь или в/м за 12 и 6 часов до введения ***паклитаксела*), ***дифенгидрамином* (50 мг в/в за 30–60 мин) и *циметидином* (300 мг) или ***ранитидином* (50 мг в/в за 30–60 минут до введения ***паклитаксела*) [424], [425].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Паклитаксел* (80 мг/м^2 еженедельно в виде 1-часовой инфузии до наступления прогрессирования или токсичности) приводит к 25 % объективного эффекта во 2-й линии терапии, а в 1-й — к 33 % [426].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Комбинация паклитаксел + альбумин* (260 мг/м^2 – 30-минутная инфузия) превосходит обычный ***паклитаксел* по эффективности (p < 0,001) и времени до прогрессирования (p < 0,03), не требует премедикации, реже вызывает нейтропению 4 степени, обладает выраженной нейротоксичностью; частичные Рм у 4 (24 %) из 17 больных РМЖ с прогрессированием на фоне лечения ***паклитакселом* или ***доцетакселом* [427].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

***Винорелбин* (60 мг/м^2 внутрь еженедельно (после 3-го приема – 80 мг/м^2): медиана выживаемости без прогрессирования у больных мРМЖ при монотерапии пероральным ***винорелбином* колеблется от 4,0 до 8,2 мес [428].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Гемцитабин* (800–1250 мг/м^2 – 30-минутные инфузии в 1-й, 8-й, 15-й дни циклами по 28 дней) = 25 % Рм [429].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Иксабепилон* (40 мг/м^2 в/в в 1-й день каждые 3 нед) в качестве монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, ***капецитабину*): общая эффективность – 11,5%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,1 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,6 мес [430].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Капецитабин* (2500 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед)

***Капецитабин* (2500 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед) = полные и частичные Рм у 20% больных мРМЖ, резистентным к ***паклитакселу*, и у 29% больных РМЖ, резистентным к ***паклитакселу* и антрациклинам [431].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Капецитабин* (2500 мг/м^2 внутрь в 2 приема ежедневно с 1-го по 14-й день циклами по 3 нед) в сравнении с ***паклитакселом* (175 мг/м^2 в/в 1 раз в 3 нед) = соотв. 36 % и 26 % Рм, стабилизаций – 23 % и 45 %. Нейтропения 3–4 ст. – соотв. 14 % и 58 % [432].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла)

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла) у больных мРМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны = медиана выживаемости – соотв. 13,1 и 10,6 мес для пациентов, получавших ***эрибулин* и терапию по выбору врача [433].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Эрибулин* (1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла) в сравнении с ***капецитабином* = медиана ОВ – соотв. 15,9 и 14,5 мес, p = 0,056; частота объективного ответа – соотв. 11,0 % и 11,5 % [434].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Схемы полихимиотерапии мРМЖ

***Винорелбин* – 60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м^2 1 раз в неделю + ***капецитабин* – 1000 мг/м^2 внутрь в 114-й дни каждые 3 нед. [435].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Доцетаксел* (75 мг/м^2 в 1-й день) + ***капецитабин* (1650 мг/м^2 /день в 1–14-й дни) – 4 цикла по 3 нед в сравнении с МХТ ***доцетаксел*ом (100 мг/м^2 в 1-й день), 4 цикла по 3 нед в группах соотв. 31 и 30 больных РМЖ, резистентным к антрациклинам = соотв. Рм 45% и 30%, медиана ПЖ – 14 и 11 мес. В I группе ***доцетаксел* + ***капецитабин* токсичность (ладонно-подошвенный синдром, миелодепрессия, алопеция, абдоминальный дискомфорт) 2–3 ст. – 68 %, 4 ст. – 29 %. Во II группе токсичность (лихорадка, миалгия, артралгия, нейтропения) 2–3 ст. – 50 %, 4 ст. – 33 % [436].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Иксабепилон* + ***капецитабин*: ***иксабепилон* (40 мг/м^2 однократно в 1-й день 21-дневного цикла) + ***капецитабин* (2 г/м^2 per os с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла. Исследование CA163–046, CA163–048. Преимущество по увеличению сроков ВБП при комбинированном использовании ***иксабепилона* с ***капецитабин*ом по сравнению с монотерапией ***капецитабин*ом в обоих исследованиях. Медиана ВБП при применении ***иксабепилона* и ***капецитабин*а – 5,8 мес, ***капецитабин*а – 4,2 мес [437].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Паклитаксел* (80 мг/м^2 в 1-й день, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней) + 10 мг/кг каждые 2 нед *бевацизумаба* в сочетании с ***паклитаксел*ом значительно увеличивали выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с ***паклитакселом* в монотерапии (медиана – 11,8 и 5,9 мес соответственно; ОР прогрессирования – 0,6 [438].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

3.4.18.6 Таргетная терапия диссеминированного HER2-позитивного РМЖ

Таблица 44. Режимы анти-HER2-терапии на основе трастузумаба

Линия лекарствен-ного лечения	**Пациентки, не получавшие ранее ***трастузумаб или получавшие более года назад в адъюванте**	**Пациентки, предлеченные ***трастузумабом и получавшие ***трастузумаб менее 6 мес назад в адъюванте**
1	***Пертузумаб + ***трастузумаб + ***доцетаксел ***Трастузумаб + ***доцетаксел ***Трастузумаб + ***паклитаксел ***Трастузумаб + гормонотерапия	***Трастузумаб эмтанзин
2	***Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб-дерукстекан
	Трастузумаб-дерукстекан	***Лапатиниб + ***капецитабин
	***Лапатиниб + ***капецитабин	***Лапатиниб + ***трастузумаб
3	***Лапатиниб + ***трастузумаб	***Лапатиниб + ***трастузумаб
4	***Трастузумаб + ХТ или ***трастузумаб + гормонотерапия	

TD ***трастузумаб* + ***доцетаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг и затем 2 мг/кг, 1 раз в неделю) + ***доцетаксел* (100 мг/м^2 1 раз в 3 нед)} в сравнении с МХТ ***доцетакселом* (100 мг/м^2 1 раз в 3 нед) в группах соотв. 92 и 94 больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 61 % и 34% Рм, медиана длительности Рм – 11,7 и 5,7 мес, медиана ПЖ – 31,2 и 22,7 мес [439].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

TP ***трастузумаб* + ***паклитаксел*

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1-й день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***паклитаксел* (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед)} в сравнении с ***паклитакселом* (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед) в группах соотв. 92 и 96 больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 41 % и

17% Рм, медиана продолжительности Рм – 10,5 и 4,5 мес, медиана ПЖ – 22,1 и 18,4 мес [440].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

*****анастрозол + **трастузумаб***

***анастрозол* 1 мг/день + ***трастузумаб* (4 мг/кг в 1-й день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг)

***Трастузумаб* в комбинации с ***анастрозолом* в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мРМЖ с HER2-гиперэкспрессией и положительными эстрогеновыми и/или прогестероновыми рецепторами увеличивает срок выживаемости без прогрессирования заболевания с 2,4 мес (монотерапия ***анастрозол*ом) до 4,8 мес (комбинация ***анастрозол*а с ***трастузумабом*) [441].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

PTD {***пертузумаб* (420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***трастузумаб* (6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) + ***доцетаксел* **(**75–100 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед) **}**.

Нагрузочная доза препарата ***пертузумаб* составляет 840 мг, далее каждые 3 нед вводится поддерживающая доза 420 мг. Для ***трастузумаба* при применении в комбинации с препаратом ***пертузумаб* рекомендуется следующий режим дозирования: нагрузочная доза – 8 мг/кг, поддерживающая доза – 6 мг/кг массы тела каждые 3 нед. При применении в комбинации с препаратом ***пертузумаб* рекомендуемая начальная доза ***доцетаксел*а составляет 75 мг/м^2. При хорошей переносимости в первом цикле доза ***доцетаксел*а может быть увеличена до 100 мг/м^2 в последующих циклах. Исследование CLEOPATRA: медиана ВБП, оцениваемая исследователями, составила 12,4 мес (95% ДИ 10,4–13,5) в группе плацебо и 18,7 мес (16,6–21,6) в группе ***пертузумаба* (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,58–0,81). При медиане наблюдения в 30 мес медиана ОВ в группе плацебо составила 37,6 мес, в группе ***пертузумаба* не достигнута (95% ДИ 42,4 – НД). Объективный ответ в группе плацебо зарегистрирован в 69,3 %, в группе ***пертузумаба* – в 80,2 % случаев. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 115 (29 %) из 396 больных, получавших плацебо, ***трастузумаб* и ***доцетаксел*, и у 148 (36 %) из 408, получавших ***пертузумаб*, ***трастузумаб* и ***доцетаксел* [442].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

TV ***Трастузумаб*+***винорелбин*

{***трастузумаб* (4 мг/кг в 1-й день с последующим еженедельным введением по 2 мг/кг) + ***винорелбин* (25 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни циклами по 3 нед)} в сравнении с МХТ ***винорелбином* в группе больных HER2-положительным мРМЖ = соотв. 52 % и 26 % Рм [443].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Трастузумаб** (2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед) в сочетании с ****винорелбин**ом (60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; начиная с 22-го дня – 80 мг/м 1 раз в нед) [444], [445].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Продолжение лечения ****трастузумабом** после прогрессирования с заменой только «комбинаторного цитостатика» в сравнении с прекращением лечения ****трастузумабом** способствует очевидному улучшению результатов лечения (Таблица 42).

Таблица 45. Эффективность продолжения терапии ***трастузумабом* после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: ОВ [446]

Исследование	**Отсчет выживаемости**	**ОВ, мес**		
		с Т	**без Т**	**p**
Проспективные исследования:				
Montemurro F. et al, 2005 (n = 111)	С начала Т	30,1	30,2	–
	С прогрессирования	21,0	18,7	–
Antoine E.C. et al, 2007 (n = 87)	С начала Т	27,1	15,6	0,08
	С прогрессирования	15,5	11	0,02
Bartsch, 2007 (n = 40)	С начала Т	24	–	–
Von Minckwitz G., 2008 (n = 156)	С начала 2-го режима	25,5	20,4	0,26
Blackwell R.L., 2010 (n = 148)	С начала 2-го режима	12,0	8,1	0,106
Extra J.M., 2010 (n = 107)	С начала Т	–	16,8	<0,001
	С прогрессирования	21,3	4,6	<0,000
Ретроспективные исследования:				
Stemmler H.J., 2005 (n = 23)	С рецидива	62,4	38,5	0,01
Montemurro F., 2006 (n = 40)	С начала Т	30,1	30,2	–
Jackisch C., 2007 (n = 112)	С прогрессирования	20,1	13,4	0,0014

Примечание. Т – ***трастузумаб*.

Продолжение лечения ***трастузумабом* в сравнении с прекращением лечения ***трастузумабом* у больных после выявления метастазов в головном мозге = медиана времени до прогрессирования интракраниальных очагов – соотв. 7,8 и 2,9 мес (p = 0,006).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Схема **ТХ** {***трастузумаб* + ***капецитабин*} в сравнении с МХТ ***капецитабином* у 156 больных HER2-позитивным РМЖ с прогрессированием после 1-й линии лекарственной терапии или адъювантного лечения, основанных на ***трастузумабе*, = Рм – соотв. 48 % и 27 % (p = 0,011), медиана выживаемости до прогрессирования – соотв. 8,2 и 5,6 мес [446].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Схема **TL** {***трастузумаб* + ***лапатиниб*}

Исследование EGF104 900. ***Лапатиниб* + ***трастузумаб*: ***лапатиниб* (1000 мг в сутки) + ***трастузумаб* (4 мг/м^2 – нагрузочная доза + 2 мг/м^2), еженедельные введения, в сравнении с монотерапией ***лапатинибом* у HER2-позитивных больных с прогрессированием на фоне лечения ***трастузумабом*.

Выживаемость без прогрессирования – соотв. 12,0 и 8,1 нед (p < 0,008), клинически значимый ответ (Рм + стабилизация) – соотв. 24,7 % и 12,4 % (p = 0,01), медиана ОВ – соотв. 51,8 и 39 нед, ОВ для пациентов на фоне двойной HER-2-блокады составляет 4,5 мес в общей популяции и 8,3 мес в популяции HR-пациенток [448].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

У пациентов с распространенным HR+/HER2+ РМЖ после индукционной ХТ таксанами с двойной анти-HER2 блокадой ***трастузумаб* + ***пертузумаб* при отсутствии прогрессирования рекомендуется режим поддерживающей терапии (***палбоциклиб* 125 мг

3 недели прием, 1 неделя перерыв + #трастузумаб + пертузумаб) до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Комментарий: *В РКИ 3 фазы PATINA у пациентов с HR+/HER2+ мРМЖ после первой линии индукционной ХТ с **трастузумабом ± **пертузумабом при отсутствии прогрессирования заболевания было показано преимущество «поддерживающей» эндокринотерапии с **палбоциклибом по сравнению с только эндокринотерапией в значимом снижении риска рецидива и увеличение показателей выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП – 44,3 vs 29,1 мес, ▲ 15,2 мес, HR 0,74, p = 0,0074) [449].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

***Трастузумаб эмтанзин* (T-DM1; конъюгат ***трастузумаба*, стабильного связывающего агента и цитостатика, назначается в дозе 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед больным, получавшим ***трастузумаб*) = медиана ВБП – 9,6 мес в сравнении с 6,4 мес при комбинации ***капецитабин* + ***лапатиниб* (p <0,001), медиана ОВ – 30,9 мес против 25,1 мес (p <0,001); токсичность 3–4 ст. – соотв. 40,8 % и 57 %; наиболее частые побочные эффекты 3–4 ст. терапии T-DM1 – тромбоцитопения (12,9 % *vs* 0,2 %), увеличение трансаминаз АСТ (4,3 % *vs* 0,8 %) и АЛТ (2,9 % *vs* 1,4 %); типичными и предсказуемыми осложнениями 3–4 ст. комбинации ***капецитабин* + ***лапатиниб* являются диарея (20,7 % *vs* 1,6 %), ладонно-подошвенный синдром (16,4 % *vs* 0) и рвота (4,5 % *vs* 0,8). Исследование проходило при участии российских центров [450].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Монотерапия лекарственным препаратом *трастузумаб-дерукстекан* (Энхерту) в дозе 5,4 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели рекомендована, при возможности, пациентам с предлеченным неоперабельным или метастатическим HER2+ РМЖ, получивших ранее режим лекарственной терапии с включением анти-HER2 блокады [451], [452]. При проведении терапии *трастузумабом-дерукстеканом* требуется клинический и рентгенологический (КТ легких) мониторинг на предмет признаков и симптомов интерстициальной болезни легких/пневмонита [450, 455].

Комментарий: *в РКИ III фазы DESTINY-Breast03 трастузумаб-дерукстекан (Энхерту) показал значимое преимущество по сравнению с T-DM1 у больных с предлеченным **трастузумабом ± **пертузумабом метастатическим HER2+ РМЖ: отмечено снижение риска рецидива на 67 % и увеличение медианы ВБП до 28,8 месяцев в группе Энхерту vs 6,8 месяцев в группе T-DM1 (p < 0,0001). Терапия Энхерту показала значимый выигрыш и в отношении ОВ: медиана ОВ не достигнута в обеих группах, однако меньше летальных событий отмечено при терапии Энхерту по сравнению с T-DM1 (28 % vs 37 %), снижение риска смерти на 36 %, p = 0,0037 [451].*

У больных с метастатическим или неоперабельным местнораспространенным гормонорефрактерным или гормононегативным РМЖ с HER2low экспрессией (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), получивших ранее системную терапию (химиотерапию и/или эндокринотерапию), либо с прогрессированием во время или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии следует рассмотреть возможность назначения монотерапии препаратом T-DXd (Энхерту) в дозе 5,4 мг/кг внутривенно капельно каждые

3 недели. Терапия Энхерту может быть рекомендована у больных с гормонозависимым РМЖ с симптомным течением заболевания после прогрессирования на предшествующей химиотерапии.

Комментарий: *результаты РКИ III фазы DESTINY-Breast04 показали значимое преимущество назначения Энхерту по сравнению с химиотерапией по выбору врача при гормонорефрактерном или гормоноотрицательном распространенном РМЖ с наличием HER2low экспрессией (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-); медиана ВБП – 10,1 vs 5,4 месяцев, медиана ОВ – 23,9 vs 17,5 месяцев. Эффективность Энхерту была подтверждена во всех подгруппах, вне зависимости от наличия мутации PIK3CA, BRCA1/2, а также у пациентов, получивших ранее CDK4/6 ингибиторы [453].*

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

У больных с распространенным РМЖ с ранее определявшимся статусом HER2-0 рекомендуется, при возможности, выполнять биопсию метастатических очагов при очередном эпизоде прогрессирования с целью поиска потенциальной таргетной мишени - HER2low экспрессии (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-).

Комментарий: *результаты выполнения повторных биопсий при тройном негативном РМЖ с отсутствием экспрессии HER2-0 показывают возможность обнаружение HER2low статуса (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) у 25–30 % случаев при каждом эпизоде прогрессирования, что позволяет назначить пациентам таргетную терапию препаратом Энхерту [454].*

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

***Трастузумаб* для подкожного применения может заменить в/венный ***трастузумаб*: он имеет отличный от в/венного препарата дозовый режим: ***герцептин* п/к: фиксированная доза – 600 мг (5 мл на протяжении 5 мин); ***герцептин* в/в: 8 мг/кг – нагрузочная доза, 6 мг/кг – поддерживающая доза. Применяется у пациентов по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде монотерапии – после одной или более схем ХТ; в комбинации с ***паклитакселом* или ***доцетаксел*ом – в случае отсутствия предшествующей ХТ (1-я линия терапии); в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе. Исследование показало отсутствие различий в клинической эффективности и безопасности подкожного и стандартного введений ***трастузумаба* [311], [312], [313], [314].

Режимы анти-HER2-терапии на основе ***лапатиниба*

****Лапатиниб* (1250 мг/сутки внутрь ежедневно) в комбинации с ***капецитабином* (2000 мг/м^2/сутки внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед).

****Лапатиниб* + ***капецитабин* в сравнении с ***капецитабином* у 399 больных HER2+ РМЖ = время до прогрессирования соотв. 27,1 мес и 18,6 мес (p = 0,00013) [457].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

***Лапатиниб* (1500 мг/сутки внутрь ежедневно) в комбинации с ингибитором ароматазы *летрозолом* (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) [458].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Метрономная терапия

***Капецитабин* – 650 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [459]

***Капецитабин* – 1500 мг в день внутрь постоянно, длительно [460]

***Капецитабин* – 800 мг/м^2 внутрь 2 раза в день постоянно, длительно [461] или 825 мг/м^2 2 раза в день 21 день каждые 4 нед [462]

***Винорелбин* – 50 мг/м^2 внутрь в 1-й, 3-й, 5-й дни нед еженедельно (независимо от площади поверхности тела). Режим дозирования указан в соответствии с проведенным исследованием [463]

***Винорелбин* – 70 мг/м^2 1 раз в неделю с фракционированием в 1-й, 3-й и 5-й дни на протяжении 3 нед, далее в течение 1 нед препарат не принимается [464]

***Винорелбин* – 40 мг/сутки внутрь в 1-й, 3-й и 5-й дни непрерывно + ***капецитабин* – 500 мг 3 раза в сутки непрерывно + ***циклофосфамид* – 50 мг/сутки [465]

***Винорелбин* (40 мг/сутки внутрь в 1-й, 3-й и 5-й дни непрерывно) + ***капецитабин* (500 мг 3 раза в сутки непрерывно) [466]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Капецитабин* – 828 мг/м^2 2 раза в день + ***циклофосфан* – 33 мг/м^2 2 раза в день в 1–14-й дни 21-дневного цикла или без перерыва. 1-я и 2-я линии. ОЭ – 44,4 %; КЭ – 57,8 %; PFS – 10,7 мес [467]

***Циклофосфан* – 65 мг/м^2 в день в 1–14-й дни + ***капецитабин* – 1000 мг/м^2 2 раза в день в 1–14 дни 21-дневного цикла [468]

***Темозоломид* – 75 мг/м^2 + ЛТ на головной мозг или ***винорелбин* – 70 мг/м^2 внутрь в 1-й, 3-й, 5-й дни + темодал – 75 мг/м^2 в 1–21-й дни. ОЭ – 52 %; КЭ – 77 %; ТТР – 8 мес (метастазы в головной мозг) [469]

***Циклофосфамид* (50 мг/сутки внутрь ежедневно длительно) + ***метотрексат* (2,5 мг 2 раза в сутки в 1-й и 2-й дни еженедельно) = 19% Рм в группе 63 больных распространенным РМЖ, клинически значимый эффект (Рм + стабилизация) – 39 %; выживаемость (1 год без прогрессирования) – 26 %. Токсичность минимальная [470], [471].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

У ослабленных пациентов и больных старше 70 лет с метастатическм HER2+ РМЖ при сохранной кардиальной функции возможно проведение ХТ с включением ***циклофосфана* 50 мг внутрь + ***трастузумаб*а ± ***пертузумаба* [471].

В РКИ II фазы EORTC 75111-10114 изучена эффективность и безопасность режима ***трастузумаб* + ***пертузумаб* + ***циклофосфан vs трастузумаб* + ***пертузумаб* у пожилых и ослабленных пациентов старше 70 лет с сохраннной кардиальной функцией. При медиане наблюдения 54 мес отмечено значимое увеличение 2-летней ВБП в пользу добавления к анти-HER2 блокаде ***циклофосфана* (28,7 % *vs* 18,7 %) и численное увеличение ОВ (медиана – 37,5 *vs* 32,1 мес). Профиль безопасности был приемлемым.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.4.18.7 Рекомендации по оценке костных метастазов при диссеминированом РМЖ

Частота метастатического поражения костей при РМЖ достигает 70 % [473]. Остеолитические метастазы характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Разрушение костной ткани по большей части обусловлено активностью остеокластов и не является прямым воздействием опухоли. Остеолитические метастазы наиболее часто встречаются при РМЖ. Остеобластические (склеротические) метастазы характеризуются образованием новой костной ткани, смешанные метастазы – одновременным присутствуем и остеолитических, и остеобластических очагов. Костные метастазы наиболее часто поражают осевой скелет и вызывают скелетные осложнения, известные как события, связанные со скелетом (SRE), к которым относятся патологический перелом, необходимость проведения ЛТ, хирургическое вмешательство, компрессия спинного мозга (SCC) и гиперкальциемия. ЛТ и переломы являются наиболее частыми скелетными осложнениями. Как правило, SRE связаны с потерей мобильности и социального функционирования, снижением качества жизни (QoL), резко повышают стоимость лечения и характеризуются худшей выживаемостью [474]. Среди всех типов злокачественных опухолей у пациентов с РМЖ наблюдается самая высокая частота SRE [473].

Кость – единственный орган, для оценки метастатического поражения которого имеются отдельные критерии ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы заживления костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3–6 мес от начала терапии, а для полного созревания требуется около 1 года. К диагностическим методам относят остеосцинтиграфию (радиоизотопное сканирование скелета), рентгенографию, рентгеновскую КТ с контрастированием, МРТ, ПЭТ. Правильный выбор метода визуализации и адекватная оценка ответа костных метастазов на терапию являются актуальными проблемами, так как ошибка в оценке ответа может привести к неоправданной смене линии терапии.

Остеосцинтиграфия рекомендуется как скрининговый метод диагностики метастазов РМЖ. Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ или КТ. Использование остеосцинтиграфии костей в качестве основного инструмента оценки ответа на терапию не рекомендуется, может быть использована параллельно с оценкой по МРТ или КТ. Повторную остеосцинтиграфию следует выполнять не ранее чем через 6 мес от начала лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *остеосцинтиграфия позволяет в ряде случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах [475]. При сцинтиграфии используются меченные 99mTc-фосфаты (99m – радиоактивный изотоп технеция, Tc – маркер остеобластической активности и увеличения кровотока). Накапливаясь в участках с повышенной остеобластической активностью, меченные 99mTc-фосфаты включаются в кристаллическую структуру кости (гидроксиапатит) и позволяют визуализировать метастазы как «горячие очаги» [476]. Оценка костных*

очагов при сцинтиграфии может показать временное увеличение размеров очагов, которые впоследствии реагируют на терапию. Реакции «вспышки» проявляются появлением новых очагов поражения и могут быть ошибочно оценены как прогрессирование заболевания, что может привести к неадекватным изменениям в терапии. Именно по этой причине повторную остеосцинтиграфию следует выполнять не ранее чем через 6 мес от начала лечения [477]. В том случае, если врач вынужден использовать остеосцинтиграфию как основной инструмент оценки ответа на терапию и проводит первую оценку через 12 нед после начала терапии, при выявлении новых очагов следует расценить их как «вспышку», а не как прогрессирование. В этом случае для подтверждения прогрессирования необходимо документировать появление 2 и более новых очагов поражения после периода «вспышки» (первые 12 нед) с промежутком не менее 6 нед (т. е. не ранее чем через 18 нед от начала терапии) [478].

Рентгенография может быть использована для первичного выявления остеолитических метастазов в костях (рентгенография очагов повышенной фиксации РФП при сцинтиграфии или при подозрении на метастазы в трубчатые кости). **Не рекомендуется** для оценки эффективности лекарственного лечения, за исключением метастазов в трубчатые кости.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *рентгенография – малочувствительный метод, поскольку чтобы распознать деструктивное поражение губчатой кости, оно должно быть более 1 см в диаметре и с потерей не менее 50 % минеральной плотности. Около 20 % видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4–6 мес [479]. Остеобластические костные метастазы считаются не поддающимися оценке на простых рентгенограммах.*

КТ с контрастированием рекомендуется как основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов (подтверждает наличие костных очагов, обнаруженных при остеосцинтиграфии). КТ рекомендуется для оценки эффективности лекарственного лечения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *по данным метаанализа чувствительность КТ при костных метастазах составила 72,9 %, специфичность – 94,8 % [480]. Костные метастазы оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Прогрессированием будет считаться появление новых очагов [481]. Согласно RECIST 1.1 только литические или смешанные костные метастазы с идентифицируемым мягкотканным компонентом могут рассматриваться как измеримые поражения, если они соответствуют критериям измеримости [482], [483], [484]. Увеличение размера литического компонента имеющихся метастазов не следует расценивать как прогрессирование. Появление признаков остеосклероза следует расценивать как положительную динамику. Развитие новых остеосклеротических поражений не должно классифицироваться как прогрессирование, если нет других доказательств прогрессирования заболевания [482].*

МРТ рекомендуется как высокочувствительный метод диагностики, так и метод оценки эффективности лечения костных метастазов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *МРТ используют для визуализации рентген-негативных очагов и минимальных изменений в костях. МРТ является основным методом диагностики для принятия решения о лечении больных с переломами позвонков и компрессией спинного мозга. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.). По данным метаанализа, чувствительность МРТ при костных метастазах составила 90,6 %, специфичность – 95,4 % [480].*

ПЭТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой рекомендуется для первичной диагностики изменений в скелете при РМЖ. Использование ПЭТ и ПЭТ-КТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой в качестве метода оценки эффективности лекарственного лечения костных метастазов **не рекомендуется**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *метаанализ ряда исследований продемонстрировал некоторое преимущество ПЭТ перед МРТ, КТ и остеостинтиграфией. Чувствительность ПЭТ при костных метастазах составила 89,7 %, специфичность – 96,8 % [480].*

ПЭТ в самостоятельном варианте может рассматриваться в качестве дополнительного метода диагностики остеолитических костных метастазов.

Если при проведении оценки ответа на лечение при множественных метастазах в различные органы врач одновременно оценивает и костные метастазы, следует делать вывод о прогрессировании костных метастазов только при выявлении новых очагов, и при этом очаг накопления РФП на ПЭТ соответствует прогрессирующему очагу на КТ. Если есть новый очаг накопления РФП на ПЭТ (ПЭТ до начала терапии не выполнялась), которая не связана с новым поражением КТ (или МРТ), ответ должен быть оценен на основе результатов КТ/МРТ-визуализации [481]. Только изменение активности накопления РФП в ранее имеющихся очагах может говорить об изменении соотношения остеолитических и остеобластических процессов. ПЭТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой **не рекомендуется** для оценки эффективности противоопухолевой терапии при наличии у пациента только костных метастазов.

Согласно RECIST 1.1 только литические или смешанные костные метастазы с **идентифицируемым мягкотканным компонентом** могут рассматриваться как измеримые поражения, если они соответствуют критериям измеримости [481].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *измерение проводится по мягкотканному компоненту согласно критериям RECIST 1.1. Увеличение размера литического компонента имеющихся метастазов не следует расценивать как прогрессирование. Появление признаков остеосклероза следует расценивать как положительную динамику. Развитие новых остеосклеротических*

поражений не должно классифицироваться как прогрессирование, если нет других доказательств прогрессирования заболевания [482].

Критерии оценки костных метастазов при РМЖ представлены ниже (Таблица 46).

Таблица 46. Критерии оценки костных метастазов при РМЖ [481], [483], [484]

Характеристика ответа	Критерии оценки
Полный ответ	Полное склеротическое заполнение литических очагов на рентгенограмме или КТ
	Нормализация плотности костной ткани на рентгенограмме или КТ
	Нормализация интенсивности сигнала на МРТ
	Нормализация поглощения РФП на остеосцинтиграфии
Частичный ответ	Развитие склеротического ободка или частичное склеротическое заполнение литических очагов на рентгенограмме или КТ
	Остеобластическая вспышка – интервальная визуализация поражений со склеротическими ободками или новых склеротических поражений при наличии других признаков ЧО и отсутствии прогрессирования
	≥ 50 % уменьшение измеримых повреждений при рентгенографии, КТ или МРТ
	≥ 50 % субъективное уменьшение размера нечетко очерченных очагов при рентгенографии, КТ или МРТ
	≥ 50 % субъективное снижение поглощения РФП на остеосцинтиграфии
Прогрессирование	≥ 25 % увеличение размера измеримых поражений при рентгенографии, КТ или МРТ
	≥ 25 % субъективное увеличение размера нечетко очерченных очагов при рентгенографии, КТ или МРТ
	≥ 25 % субъективное увеличение поглощения РФП на остеосцинтиграфии
	Новые метастазы в кости
Стабилизация	Никаких изменений
	< 25 % увеличение или < 50 % уменьшение размера измеримых поражений
	< 25 % субъективное увеличение или < 50 % субъективное уменьшение размера нечетко определенных поражений
	Никаких новых костных метастазов

3.4.18.8 Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs)

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) чаще всего обнаруживаются при трижды негативном, HER2-позитивном и других высокопролиферирующих РМЖ.

Распространенный тройной негативный РМЖ

*Тройной негативный РМЖ 1-я линия терапии в комбинации с наб-**паклитакселом (экспрессия PD-L1 ≥ 1%)*

Атезолизумаб* – 840 мг в день в 1-й и 15-й дни каждые 2 нед с последовательным введением наб-паклитаксела* в дозе 100 мг/м^2, наб-***паклитаксел* применяется в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. В группе применения ***атезолизумаба* в комбинации с наб-***паклитакселом* было показано достоверное снижение риска прогрессирования или смерти на 38 %, а также клинически значимое увеличение ОВ почти на 10 мес (25,0 мес *vs* 15,5 мес) по сравнению с монотерапией наб-***паклитакселом* у пациентов с экспрессий PD-L1 более 1 % [485].

Пациентам с распространенным тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни либо при прогрессировании по прошествии 6 месяцев и более после завершения нео-/адъювантной ХТ, имеющих PD-L1 позитивную опухоль (CPS≥10, определенную с помощью теста DAKO 22C3), рекомендовано назначение в первой линии терапии ***пембролизумаба* в дозе 200 мг в/в 1 раз в 3 недели в комбинации с ХТ ***паклитакселом* или nab-***паклитакселом* или ***карбоплатин*ом с гемцитабином [471].

В РКИ III фазы KEYNOTE-355 комбинация ХТ с ***пембролизумабом* 200 мг в/в каждые 3 недели показала значимое преимущество перед ХТ без ***пембролизумаба* в отношении ВБП (медиана 9,7 *vs* 5,6 мес, снижение риска рецидива на 45 %) и ОВ (медиана 23 *vs* 16,1 мес, снижение риска смерти на 27 %) у больных с распространенным тройным негативным РМЖ с PD-L1 позитивным статусом CPS≥10, определенную с помощью теста DAKO 22C3 [471].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Пациентам с распространенным тройным негативным РМЖ, которые не являются кандидатами к иммунотерапии, рекомендована в качестве первой линии лечения терапия *#датопотамаб деруктеканом* (Dato-DXd) в дозе 6 мг/кг в/в в 1-й день, 1 раз в 3 недели, до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Пациенты, не являющиеся кандидатами на иммунотерапию:

1) имеют низкий уровень экспрессии PD-L1;

2) имеют высокий уровень экспрессии PD-L1 и рецидив заболевания после предшествующей терапии ингибиторами PD-L1 по поводу раннего РМЖ;

3) имеют сопутствующие заболевания, препятствующие проведению терапии ингибиторами PD-L1;

4) не имеют доступа к терапии ингибиторами PD-L1 по причинам, связанным с нормативно-правовым регулированием.

В РКИ TROPION-Breast02 у пациентов с распространенным тройным негативным РМЖ терапия *#датопотамаб деруктеканом* (Dato-DXd)* показала значимое преимущество по сравнению с ХТ по выбору врача в снижении риска рецидива на 43 % (медиана ВБП - 10,8 против 5,6 месяца, соответственно), p < 0,0001, а также значимое снижение риска смерти на 21 % (медиана ОВ - 23,7 против 18,7 месяца, соответственно), p = 0,029. Кроме того, уровень объективного ответа был существенно выше при терапии Dato-DXd по сравнению с ХТ – 62,5 % против 29,3 %.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [497].

3.4.18.9 Наследственный РМЖ

Наследственный РМЖ – злокачественное новообразование, диагностированное у пациентки, являющейся носителем мутации гена (или генов), ответственного за развитие РМЖ. На долю наследственных форм приходится 5–10 % случаев РМЖ.

Почти 10 % пациентов РМЖ имеют семейный фактор риска. При этом около 6 % относятся к группе наследственного рака. Примерно половина (~3 %) всех случаев наследственного РМЖ связана с генами высокого риска, такими как *BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, PTEN* (Синдром Коудена), *TP53* (Синдром Ли-Фраумени). Пожизненный риск РМЖ в этой группе 40-60 % (таблица ниже). Другая половина (~3 %) связана с генами умеренного риска, такими как *ATM, CHEK2*, при этом пожизненный риск РМЖ обычно не превышает 25-30 %. У остальных 4 % случаев фамильного РМЖ причинные факторы до конца неизвестны и могут быть обусловлены генетическими поломками, факторами внешней среды или их комбинацией.

Таблица 47. Пожизненный риск РМЖ при наличии патогенных генов, ответственных за риск развития РМЖ [498]

Ген	**Риск РМЖ**
ATM	25-30%
BARD1	~ 20%
BRCA1	>60%
BRCA2	>60%
CDH1	40%
CHEK2	25-30%
PALB2	40-60%
PTEN	40%
RAD51C	20%
RAD51D	10%
STK11	40%
TP53	40%

Эпидемиологические исследования предполагают частоту носительства генов высокого риска (т.е. *BRCA1, BRCA2, PALB2*) у отдельных лиц с европеоидным/европейским происхождением в соотношении 1:150 [486], [487], [488].

Пациенткам с фамильной историей требуется проведение генетического тестирования на предмет выявления патогенных генов, ответственных за наследование РМЖ/

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2) [489], [490], [491], [498].

Оценка риска РМЖ должна проводиться в специализированных клиниках при наличии мультидисциплинарной команды, включающей специалистов лучевой диагностики, хирургов-онкологов, пластических хирургов, акушер-гинекологов, медицинских генетиков и психологов/

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5) [498].

Женщины с носительством патогенных мутаций, увеличивающих риск развития РМЖ, должны проходить интенсивный скрининг, начиная с 30 лет, или на 5 лет раньше возраста наиболее молодой пациентки, заболевшей в семье РМЖ/

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5) [496], [498].

Комментарий: *носительницам мутации гена TP53 интенсивный скрининг рекомендуется начинать с 20 лет. У женщин с носительством мутаций генов ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C или RAD51D должен быть оценен риск РМЖ для решения вопроса о необходимости прохождения интенсивного скрининга [498].*

Интенсивный скрининг у женщин с носительством патогенных мутаций, увеличивающих риск развития РМЖ, должен включать ежегодные маммографию и МРТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [496], [498], [501], [502], [503].

Комментарий: *с учётом агрессивности BRCA1-ассоциированного РМЖ, для исключения случаев интервального рака между ежегодными турами МРТ, можно рекомендовать пациенткам в возрасте 30-39 дополнительное проведение УЗИ ± маммографии, а в возрасте ≥40лет – маммографии ± УЗИ [498], [504].*

Пациенткам с наследственным РМЖ, которым были выполнены либо органосохранная операция, либо односторонняя мастэктомия, показан ежегодный интенсивный скрининг, включающий ежегодные маммографию и МРТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5) [498].

Химиопрофилактика может применяться для снижения риска первичного и контрлатерального РМЖ у женщин-носительниц патогенных генов, которые отказались от выполнения риск-редуцирующей мастэктомии или имеют уровень риска, который не требует хирургического вмешательства/

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2) [498], [509].

Комментарий: *данные по использованию лекарственных препаратов в профилактике наследственного РМЖ весьма ограничены. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, оценивающем пожизненный риск РМЖ (генетический статус был доступен только у небольшой части женщин), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (**тамоксифен и ралоксифен), ингибиторы ароматазы, **анастрозол и эксеместан снижали заболеваемость РМЖ на 30–60 %, в первую очередь гормонозависимого рака [509]. Исследование LIBER не выявило уменьшения риска первичного РМЖ у женщин-носителей мутации генов BRCA1/2, рандомизированных в группу летрозола по сравнению с плацебо [510]. Подгруппа пациенток с мутацией генов BRCA1 и BRCA2, принимающих **тамоксифен в исследовании NSABP-P1, была слишком мала по численности и поэтому не поддавалось интерпретации [511]. Результаты наблюдательного исследования **тамоксифена и ингибиторов ароматазы в целях снижения риска контралатерального РМЖ показали эффективность химиопрофилактики для носительниц мутации генов BRCA1,2 [526].*

У носительниц мутации генов BRCA1, 2 при отсутствии РМЖ, после обсуждения рисков и пользы, возможно назначение менопаузальной гормонотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: *данные об использовании менопаузальной гормонотерапии у здоровых носительниц ограничены и в основном носят ретроспективный характер [512], [513]. Вместе с тем, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что менопаузальная гормонотерапия является безопасной для женщин-носительниц патогенных мутаций до 45 лет; однако, у пациенток старше этого возраста риск РМЖ на фоне длительного применения менопаузальной гормонотерапии может увеличиваться [514], [515].*

Применение гормональной контрацепции у носительниц мутации генов *BRCA1, 2* не увеличивает риск РМЖ, но снижает риск рака яичников.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1) [498], [516], [517], [518].

С учетом негативного влияния мутаций *BRCA1, 2* на овариальный резерв, а также высокого риска рака яичников, носительницам мутаций следует рекомендовать превентивное сохранение генетического материала (ооциты, эмбрионы).

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5) [498], [519], [520].

Комментарий: *существуют данные о повышенном риске преждевременной недостаточности яичников среди носительниц мутаций BRCA1,2 [521], [522]. Возможные патофизиологические механизмы включают вовлечение генов BRCA в поддержание длины теломер, аномалии репарации ДНК, предрасполагающие к апоптозу ооцитов, различия в генотипе FMR1. В связи со снижением функции интактного гена в*

более раннем возрасте, женщины с мутацией BRCA1 подвержены ускоренному «старению» яичников, по сравнению с женщинами с мутацией BRCA2. В целом, исследователи предполагают наличие значимого влияния BRCA и нарушений репарации ДНК на «старение» яичников [523].

С учетом высокого риска (50 %) наследования мутации генов *BRCA1, 2*, женщине может быть предложена преимплантационная генетическая диагностика для селекции здоровых эмбрионов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) [498], [520], [524], [525]

Тактика лечения пациенток с наследственным РМЖ зависит от степени пенетрантности генов [492].

1. Локальное лечение:

1.1 Риск-редуцирующая мастэктомия (РРМЭ) является наиболее эффективным методом профилактики РМЖ у носительниц мутации генов *BRCA1, 2*.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [498], [505].

Комментарий: *возможность выполнения РРМЭ должна обсуждаться с носительницами мутации генов высокого риска РМЖ (TP53, PTEN, STK11, CDH1 и PALB2) после тщательной оценки индивидуального риска [506]. Наибольшие преимущества РРМЭ отмечены у пациенток старше 30 лет. До 30 лет кумулятивный риск РМЖ у носительниц мутации генов BRCA1 и BRCA2 составляет всего 4% [507]. Однако у женщин старше 55 лет доказательства пользы РРМЖ остаются сомнительными [508].*

1.2 Пациентки с впервые диагностированным РМЖ при наличии мутации *BRCA1, 2* и имеющие все условия для выполнения органосохранной операции (ОСО) не должны быть лишены этой возможности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [493], [494], [495], [496], [498].

1.3 Хирургическое лечение исходной опухоли (ОСО или ипсилатеральная лечебная и контрлатеральная риск-редуцирующая мастэктомия (КРРМЭ)) у носителей мутации генов *BRCA1, 2* должно обсуждаться с учетом высокого риска рака контрлатеральной молочной железы и ипсилатерального рака [496].

1.4 Для пациенток с впервые диагностированным РМЖ и наличием мутации генов *BRCA1, 2* может быть предложена мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса в тех случаях, когда выполнение данного вида хирургического вмешательства возможно с учетом онкологических подходов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [496], [527], [528].

1.5 Для пациенток с впервые диагностированным РМЖ и мутацией генов умеренного риска, мутационный статус не должен влиять на решение о выборе метода

хирургического лечения первичной опухоли или необходимости выполнения контрлатеральной риск-редуцирующей мастэктомии (КРРМЭ).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) [496].

1.6 Пациенткам с впервые диагностированным РМЖ и мутацией генов умеренного риска, должно быть предложено выполнение ОСО, в тех случаях, когда они показаны. Отсутствуют убедительные данные о случаях ипсилатерального РМЖ после ОСО среди данной категории пациенток.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) [496].

1.7 Для пациенток с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2*, которым после хирургического лечения (ОСО или мастэктомии) показана ЛТ, данный вид лечения не следует отменять из-за мутационного статуса, за исключением мутации гена *TP53*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) [495], [496], [529], [530], [531], [532], [533], [534], [535].

Комментарий: *имеющиеся результаты исследований не продемонстрировали увеличение частоты серьёзных лучевых осложнений (переломы рёбер, пульмониты, пневмофиброз, эпителииты, фиброз мягких тканей, кардиты, кардиофиброз), а также ипси- и контрлатерального РМЖ у пациенток с носительством мутации генов BRCA1, 2 [495], [530], [531], [532]. Одновременно отсутствуют убедительные данные о различиях в токсичности лучевой терапии между пациентками с носительством и без носительства ATM-мутации [547], [548], [549], [550], [551]. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие о том, что мутация гена TP53 значительно увеличивает риск ипси- и контрлатерального РМЖ, а также радиоиндуцированных сарком [533].*

1.8 Пациенткам с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2*, заинтересованным в КРРМЭ, должна быть предоставлена информация о возможности выполнения мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса как приемлемой онкологической опции [496], [539].

1.9 Носители мутации генов *BRCA1, 2*, которым не выполнялась билатеральная мастэктомия, должны проходить тщательный скрининг, включающий ежегодные маммографию и МРТ [493], [494], [495], [496].

1.10 Пациенткам РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2*, *PALB2*, которым выполнена (или планируется) односторонняя лечебная мастэктомия должна быть предложена КРРМЭ. КРРМЭ ассоциирована со снижением риска контрлатерального РМЖ; однако нет убедительных данных, что данное хирургическое вмешательство улучшает выживаемость.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [537], [538], [553].

Комментарий: *для оценки риска контрлатерального РМЖ и роли КРРМЭ у носительниц мутации генов высокого риска должны учитываться следующие факторы: возраст пациентки на момент постановки диагноза, фамильная история РМЖ, общий прогноз, возможность тщательного наблюдения (МРТ), сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни [496], [536], [537], [538]. КРРМЭ у носительниц мутации генов BRCA1, 2 могут выполняться как в пре-, так и в постменопаузе, в то время как у носительниц мутации гена PALB2 подобные операции более предпочтительно выполнять в пременопаузе [175].*

1.11 Риск развития контрлатерального РМЖ в популяции больных с инвазивным РМЖ с носительством патогенных мутаций генов *PALB2* зависит от гормонального статуса первого инвазивного рака. Риск-редуцирующая мастэктомия имеет клиническую пользу для больных с ER-негативным статусом первой опухоли. Целесообразно проведение генетического тестирования для определения герминальных мутаций гена *PALB2* у больных с гормононегативным РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [499], [500].

1.12 Больные с носительством патогенных мутаций ≥65 лет на момент манифестации первого РМЖ имеют крайне низкую 10-летнюю частоту развития рака контрлатеральной молочной железы. Пациенты не нуждаются в риск-редуцирующей мастэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [499], [500].

1.13 Носительство мутации *ATM* не увеличивает риск развития рака контрлательной молочной железы ни у больных в пременопаузе, ни в менопаузе. Риск-редуцирующая операция не имеет клинической пользы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [499], [500].

2. Системное лечение:

2.1. Для пациенток с мРМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* платинсодержащие схемы ХТ более предпочтительны, чем таксаны, если пациентки предварительно не получали препараты платины [496], [540].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

2.2. Пациенткам с РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* при проведении (нео)адъювантной терапии рутинное добавление препаратов платины в антрациклин- и таксансодержащие схемы в соответствии с имеющимися литературными данными нецелесообразно [496], [541], [542].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

2.3. Рекомендуется пациентам РМЖ высокого риска рецидива с наличием патогенных мутаций генов *BRCA*1/2 рассмотреть назначение таблетированной формы **_олапариб_а в дозе 600 мг внутрь ежедневно в течение 1 года [372], [374].

В крупном РКИ III фазы OlympiA с включением 1836 больных с ранним РМЖ с выявленными патогенными мутациями генов *BRCA*1/2 и высоким риском рецидива (83 % больных в исследовании – пациентки с тройным негативным РМЖ; 17 % больных в исследовании – пациенты с HR+HER2- негативным РМЖ) показано, что терапия **_олапариб_ом в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 1 года после полностью законченного локального и системного лечения (неоадъювантной и/или адъювантной ХТ) снижает риск инвазивного рецидива на 37 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива с 75,4 % (подгруппа контроля) до 82,7 % (подгруппа **_олапариб_а), значимо снижает риск отдаленного метастазирования на 32 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней выживаемости без отдаленных метастазов с 86,4 % (подгруппа контроля) до 89,8% (подгруппа **_олапариб_а), и снижает риск смерти на 39 % и приводит к значимому увеличению показателей 4-летней общей выживаемости с 79,1 % (подгруппа контроля) до 86,5 % (подгруппа **_олапариб_а), в связи с чем **_олапариб_ рекомендован при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы в адъювантном режиме в группах высокого риска [372].

Режим адъювантной терапии **_олапариб_ом: 300 мг 2 раза в день внутрь ежедневно в течение 1 года [372]

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

3. **_Карбоплатин_ оказался более активным, чем **_доцетаксел_, у пациентов с мРМЖ и мутацией *BRCA* [457].

Для пациенток с метастатическим HER2-негативным РМЖ с мутацией генов *BRCA1, 2* **_олапариб_ и талазопариб могут рассматриваться как альтернатива ХТ 1–3-й линий.

PARP-ингибиторы

В качестве монотерапии при метастатическом HER2-негативном РМЖ у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную ХТ либо ХТ по поводу метастатического заболевания показан **_олапариб_. Рекомендуемая доза препарата **_олапариб_ составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг).

В клиническом исследовании Olympiad было показано статистически значимое увеличение ВБП (ОР = 0,58, 95 % ДИ 0,43–0,80, p = 0,0009). При этом медиана ВБП в группе **_олапариб_а составила 7,0 мес по сравнению с 4,2 мес в группе терапии по выбору врача [496], [543], [544].

**_Талазопариб_ оказался более эффективным, чем **_терапия по выбору врача_, у пациентов с мРМЖ и мутацией *BRCA* [544].

Выживаемость без прогрессирования (progression-free survival — PFS) составила 8,6 мес и 5,6 мес в группах талазопариба и ХТ соответственно (HR 0,54; 95 % ДИ 0,41–0,71; p < 0,0001).

Частота объективного ответа при терапии в группе талазопариба оказалась выше, чем в группе ХТ (62,6 % *vs* 27,2 %; odds ratio 5,0; 95% ДИ 2,9–8.8; p < 0,001).

Гематологическая токсичность 3–4 степени (преимущественно анемия) – наиболее частое нежелательное явление и пациентов, получавших талазопариб, – 68,2 %, анемия – 34,8 %, нейтропения – 15,6 %, тромбоцитопения – 12,8 % [545].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

***Талазопариб – 1 мг в сутки.*

В качестве монотерапии для больных с местнораспространенным или метастатическим HER2-негативным РМЖ с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших лечение антацикдинами и (или) таксанами в качестве неоадъювантной или адъювантной терапии или по поводу метно-распространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения. Пациенты с HR-положительным РМЖ в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии.

Возможно обсудить назначение ***олапариб*а в дозе 300 мг 2 раза в день у больных с метастатическим HR+, HER2-негативным или тройным негативным РМЖ с наличием герминальной мутации *PALB2* или соматической мутации *BRCA1/2* в качестве ≥ 2й линии лечения.

Результаты клинического исследования II фазы TBCRC 048 показали высокую эффективность монотерапии ***олапариб*ом у больных с мРМЖ с наличием герминальной мутации *PALB2* (уровень объективного ответа – 82 %, медиана ВБП – 13,3 мес), а также у пациентов с наличием в опухоли соматической мутации генов *BRCA1/2* (уровень объективного ответа – 50 %, медиана ВБП – 6,3 мес) [546].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

3.5 Реабилитация больных РМЖ

Стратегической задачей применения комплекса реабилитационных мероприятий является достижение основной цели – улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных РМЖ [588].

Непосредственные задачи реабилитации – устранение нарушенных функций, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, оптимизация психоэмоционального статуса, повышение приверженности лечению и как результат – скорейшее возвращение пациентов к обычной жизни и работе.

Реабилитационные мероприятия необходимо проводить с учетом реабилитационного потенциала (РП) пациента, вида получаемого лечения при злокачественных новообразованиях молочной железы и побочных явлениях при каждом из них. В рамках Международной классификации функционирования и выделенных специфических для

РМЖ доменов – структуры, функции, активности и участии, можно говорить о характерных нарушениях функционирования в процессе лечения, от которых можно отталкиваться при оценке РП.

Для оценки уровня нарушенных функций и уровня индивидуального РП, специфического для пациентов с РМЖ, выделены разные особенности функционирования данной группы пациентов в зависимости от вида получаемого лечения (Таблица 48) [589].

Таблица 48. Особенности функционирования больных РМЖ в зависимости от вида получаемого лечения

Вид лечения	**Домены МКФ**	**Оценка уровня функционирования**	**Высокий РП**	**Средний РП**	**Низкий РП**
Хирургическое лечение: молочная железа	Анатомо-физиологический уровень				
	s720 Структура области плеча s730 Структура верхней конечности s810 Структура кожного покрова d430 Поднятие и перенос объектов d445 Использование кисти и руки d430-d449 Перенос, перемещение и манипулирование объектами b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость b280 Ощущение боли	- Оценка структуры кожного покрова; - оценка силы верхней конечности, диапазона движения; - совместное активное и пассивное движение; - длина мышц, растяжимость мягкой ткани и гибкость; - чувствительность в кожных покровах; - боль в определенных частях тела; - мышечная сила и выносливость во время функциональных действий; - способность к манипулированию предметами/объектами (перенос, поднятие, толкание, подтягивание, вращение);	- Нормально заживающая область п/о раны, без признаков нагноения или воспаления; - двигательная активность в целом не нарушена, незначительное сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - умеренная болезненность в области п/о раны; - чувствительность в области п/о раны незначительно нарушена; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости прежний или	- Нормально заживающая область п/о раны, без признаков нагноения или воспаления; - двигательная активность в целом снижена, имеется сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - выраженная болезненность в области п/о раны; - незначительное снижение мышечного тонуса; - незначительное снижение физической выносливости; - значительное нарушение чувствительно кожных покровов в области п/о раны; - способность к манипулированию предметами снижена, значительные трудности в подвижности мелких суставов, моторике кистей рук; - пациент быстро утомляется; - аэробный резерв значительно снижен, отмечается одышка во время выполнения обычной физической нагрузки	- Область п/о раны воспалена, имеются признаки нагноения; - двигательная активность значительна снижена, имеется значительное сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - выраженная болезненность в области п/о раны; - значительное снижение мышечного тонуса; - способность к манипулированию предметами значительно снижена, пациент не способен выполнять хватательные движения, вращательные движения; - значительное снижение толерантности к

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		- мышечное напряжение; - оценка аэробного резерва; - оценка утомляемости и уровня выносливости во время минимальных физических нагрузок	незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительно снижена подвижность мелких суставов, незначительно снижена мелкая моторика рук; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен		минимальным физическим нагрузкам; - быстрая утомляемость; - значительное снижение аэробного резерва, одышка при смене положения или затруднения дыхания в покое
	Психофизиологический уровень				
	b122 Глобальные психо-социальные функции b126 Темперамент и	- Оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и функционирования	- Уровень когнитивного развития соответствует возрасту;	- Когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны; - скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность;	- Когнитивный уровень значительно снижен, нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	личностные функции b130 Волевые и побудительные функции b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок	высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и условий манифестации психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	- скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или сохранена в прежнем объеме; - лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или сохранена в прежнем объеме; - психоэмоциональный фон стабильный или пациент	- память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания; - лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4 мес и дольше	реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена; - есть симптомы кратковременной дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость, склонность к беспредметным рассуждениям; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в течение 4 и более мес

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 нед до 3 мес		
	Социально-бытовой уровень				
	d230 Выполнение повседневного распорядка d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- Уровень мотивации, воли к деятельности; - уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация; - рисковое поведение.	- Навыки самообслуживания сохранены или незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или незначительно снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен	- Навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости; - воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент не способен соотносить особенности физического состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения	- Навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значительно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды; - значительное снижение опрятности, упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи; - сохранена координация движений; - низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ		- отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением
	Социально-средовый уровень				
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника; - оценка образа тела, сексуальности, нарциссичности.	состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно снижен или прежний; - отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером; - адекватная объему операции оценка образа тела, сексуальности, нормальное проявление нарциссизма в оценке себя.	пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки; - присутствуют некоторые признаки дисморфофобии, патологизация нарциссизма (в форме самоупреков, недовольства собой), снижение чувства женственности, сексуальности.	внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации; - отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого; - выраженные симптомы дисморфофобии, отрицание сексуальности, женственности.
	Профессионально-трудовой уровень				
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности; - уровень психического	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных задач минимальны или отсутствуют;	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими,	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - значительные трудности при выполнении

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда; - уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения профессиональной деятельности	- трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют; - отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.	психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	профессиональных задач, обусловленные психофизиологическим и, психическими или соматическими причинами или невозможность выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.
Хирургическое лечение: лимфодиссекция	Анатомо-физиологический уровень				
	s810 Структура кожного покрова	- оценка силы верхней оконечности, диапазона движения;	- Нормально заживающая область п/о раны, без признаков	- Нормально заживающая область п/о раны, без признаков нагноения или воспаления;	- область п/о раны воспалена, имеются признаки нагноения;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	s420 Структура иммунной системы s4200 Лимфатические сосуды s4201 Лимфатические узлы b280 Ощущение боли b435 Функции иммунной системы b4352 Функции лимфатических сосудов b4353 Функции, связанные с железами, расположенными по ходу лимфатических сосудов. b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость	- совместное активное и пассивное движение; - длина мышц, растяжимость мягкой ткани и гибкость; - боль в определенных частях тела; - чувствительность в кожных покровах; - воспалительные изменения кожных покровов; - мышечная сила и выносливость во время функциональных действий; - мышечное напряжение; - лимфатический отек; - способность к манипулированию предметами/объектами (перенос, поднятие, толкание, подтягивание, вращение).	нагноения или воспаления; - лимфатический отек выражен незначительно и носит приходящий характер (нет разницы в окружностях обеих рук); - чувствительность в области п/о раны незначительно нарушена; - умеренная болезненность в области п/о раны; - двигательная активность в целом не нарушена, незначительное сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости	- лимфатический отек распространяется на предплечье и кисть (разница со здоровой рукой менее 4 см); - значительное нарушение чувствительно кожных покровов в области п/о раны; - выраженная болезненность в области п/о раны; - двигательная активность в целом снижена, имеется сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - незначительное снижение мышечного тонуса; - незначительное снижение физической выносливости; - нет внешних изменений тканей; - способность к манипулированию предметами снижена, значительные трудности в подвижности мелких суставов, моторике кистей рук; - пациент быстро утомляется.	- кожа имеет признаки воспаления (рожистое воспаление), ткани изменены, имеются жировые отложениия; - лимфатический отек распространен по всей верхней конечности (разница при обмере более 4 см, но менее 6); - двигательная активность значительна снижена, имеется значительное сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - выраженная болезненность в области п/о раны; - значительное снижение мышечного тонуса; - способность к манипулированию предметами значительно снижена, пациент не способен выполнять хватательные движения,

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b4552 Утомляемость d430-d449 Перенос, перемещение и манипулирование объектами		прежний или незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительно снижена подвижность мелких суставов, незначительно снижена мелкая моторика рук; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости;		вращательные движения; - значительное снижение толерантности к минимальным физическим нагрузкам; - быстрая утомляемость.
	Психофизиологический уровень				
	b122 Глобальные психосоциальные функции b126 Темперамент и	- оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и функционирования	- уровень когнитивного развития соответствует возрасту;	- когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны; - скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность;	- когнитивный уровень значительно снижен, нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	личностные функции b130 Волевые и побудительные функции b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок	высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и условий манифестации психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	- скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или сохранена в прежнем объеме; - лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или сохранена в прежнем объеме; - ночной сон стабильный или прерывистый на фоне болевых	- память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания; - лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога; - нестабильный ночной сон (общая продолжительность не менее 5-6 часов); - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х месяцев и дольше.	реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена; - есть симптомы кратковременной дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость, склонность к беспредметным рассуждениям; - симптомы бессонницы, признаки психофизиологическог о возбуждения при отходе ко сну или после пробуждения (общая продолжительность не менее 3-4 часов); - психоэмоциональный фон нестабильный,

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			ощущений, тревоги (общая продолжительность не менее 7-8 часов); - психоэмоциональный фон стабильный или пациент демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 недель до 3-х месяцев.		имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х и более месяцев.
	Социально-бытовой уровень				
	d230 Выполнение повседневного распорядка d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- уровень мотивации, воли к деятельности; - уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация; - рисковое поведение.	- навыки самообслуживания сохранены или незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости; - воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значительно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			незначительно снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи; - сохранена координация движений; - низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ.	не способен соотносить особенности физического состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения.	- значительное снижение опрятности, упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	Социально-средовый уровень				
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника.	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно снижен или прежний; - отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером.	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки.	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации; - отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого.
	Профессионально-трудовой уровень				
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности;	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		- уровень психического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда; - уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения профессиональной деятельности	задач минимальны или отсутствуют; - трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют; - отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.	психофизиологическими, психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	- значительные трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими, психическими или соматическими причинами или невозможность выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.
Химиотерапия: Adriamycin	Анатомо-физиологический уровень				

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b410 Функции сердца b415 Функции кровеносных сосудов b420 Функции артериального давления b435 Функции иммунной системы d450-d469 Ходьба и передвижение b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость	- оценка сердечной деятельности; - оценка АД; - тошнота, рвота; - уровень физической активности, соответствующий возрасту; - передвижение во время функциональных действий; с или без использования вспомогательных технологий; - толерантность к физическим нагрузкам; - аэробная выносливость; - уровень утомляемости;	- отсутствуют явления нарушений сердечной деятельности; - отсутствует отечность стоп и лодыжек; - АД соответствует индивидуальной норме; - тошнота отсутствует или слабо выражена; - рвота отсутствует; - двигательная активность в целом не нарушена, соответствует возрасту; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости прежний или незначительно снижен; - незначительно снижена способность к	- учащенное или неритмичное сердцебиение; - отсутствует отечность стоп и лодыжек; - незначительная лабильность АД, купируемая нормотензивными/гипотензивными препаратами; - тошнота умерено выражена, частично или полностью купируется антиэметическими препаратами; - рвота отсутствует; - двигательная активность снижена, не соответствует возрасту; - пациент быстро утомляется; - уровень выносливости незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительное снижение мышечного тонуса; - незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка при минимальных физических нагрузках.	- сердечная недостаточность; - одышка в покое и при минимальных физических нагрузках; - отечностью стоп и лодыжек; - острая предсердная и желудочковая аритмия; - тромбоцитопения, лейкопения; - лабильность АД; - выраженная тошнота, рвота; - двигательная активность значительно снижена, большую часть времени пациент проводит в постели; - пациент быстро утомляется; - значительно снижена способность к манипулированию предметами; - значительное снижение мышечного тонуса; - значительное снижение физической выносливости.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			манипулированию предметами; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка обычных физических нагрузках.		
	Психофизиологический уровень				
	b110 Функции сознания b114 Функции ориентированности b122 Глобальные психосоциальные функции b126 Темперамент и личностные функции b130 Волевые и побудительные функции	- оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и функционирования высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и	- уровень когнитивного развития соответствует возрасту; - скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или	- когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны; - скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность; - память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания;	- когнитивный уровень значительно снижен, нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок	условий манифестации психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	сохранена в прежнем объеме; - лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или сохранена в прежнем объеме; - психоэмоциональный фон стабильный или пациент демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 недель до 3-х месяцев.	- лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х месяцев и дольше.	- есть симптомы кратковременной дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость, склонность к беспредметным рассуждениям; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х и более месяцев.
	Социально-бытовой уровень				

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d230 Выполнение повседневного распорядка d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- уровень мотивации, воли к деятельности; - уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация; - рисковое поведение.	- навыки самообслуживания сохранены или незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или незначительно снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи;	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости; - воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент не способен соотносить особенности физического состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения.	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значительно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды; - значительное снижение опрятности, упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			- сохранена координация движений; - низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ.		
	Социально-средовый уровень				
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника.	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки.	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			снижен или прежний; - отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером.		- отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого.
	Профессионально-трудовой уровень				
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности; - уровень психического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда; - уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных задач минимальны или отсутствуют; - трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют; - отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими, психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - значительные трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическим и, психическими или соматическими причинами или невозможность выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		профессиональной деятельности	выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.		невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.
	Анатомо-физиологический уровень				
Химиотерапия: Cyclophosphomide	Раздел s1 Структуры нервной системы 410 Функции сердца b415 Функции кровеносных сосудов b420 Функции артериального давления b640-b679 Половые и репродуктивные функции b435 Функции иммунной системы	- оценка сердечной деятельности; - оценка АД; - оценка функции мочеиспускания; - отеки нижних конечностей; - нарушении функции яичников; - тошнота, рвота; - уровень физической активности, соответствующий возрасту; - передвижение во время	- отсутствуют явления нарушений сердечной деятельности; - АД соответствует индивидуальной норме; - тошнота отсутствует или слабо выражена; - рвота отсутствует; - отек нижних конечностей выражен незначительно и носит приходящий характер;	- учащенное или неритмичное сердцебиение; - выражена отечность стоп и лодыжек; - незначительная лабильность АД, купируемая нормотензивными/гипотензивными препаратами; - тошнота умерено выражена, частично или полностью купируется антиэметическими препаратами; - рвота отсутствует; - анемия I ст.; - головокружение при смене положения; - выраженная головная боль;	- сердечная недостаточность; - одышка в покое и при минимальных физических нагрузках; - выражена отечность стоп и лодыжек; - острая предсердная или желудочковая аритмия; - тромбоцитопения, лейкопения; - анемия II; - лабильность АД; - выраженная тошнота, рвота; - учащенное, болезненное или

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d450-d469 Ходьба и передвижение b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость	функциональных действий; с или без использования вспомогательных технологий; - толерантность к физическим нагрузкам; - аэробная выносливость; - уровень утомляемости;	- двигательная активность в целом не нарушена, соответствует возрасту; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости прежний или незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка обычных	- двигательная активность снижена, не соответствует возрасту; - пациент быстро утомляется; - уровень выносливости незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительное снижение мышечного тонуса; - незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка при минимальных физических нагрузках.	затрудненное мочеиспускание; - головокружение при смене положения; - выраженная головная боль; - снижение остроты зрения; - двигательная активность значительно снижена, большую часть времени пациент проводит в постели; - пациент быстро утомляется; - значительно снижена способность к манипулированию предметами; - значительное снижение мышечного тонуса; - значительное снижение физической выносливости.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			физических нагрузках.		
	Психофизиологический уровень				
	b110 Функции сознания b114 Функции ориентированности b122 Глобальные психосоциальные функции b126 Темперамент и личностные функции b130 Волевые и побудительные функции b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные	- оценка состояния сознания; - оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и функционирования высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и условий манифестации психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	- ясное сознание, правильная ориентировка во времени, пространстве и личности; - уровень когнитивного развития соответствует возрасту; - скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или сохранена в прежнем объеме; - лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или	- ясное сознание, правильная ориентировка во времени, пространстве и личности; - когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны; - скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность; - память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания; - лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х месяцев и дольше.	- явления спутанности сознания, явления временной дезориентации; - обманы восприятия; - когнитивный уровень значительно снижен, нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена; - есть симптомы кратковременной дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость,

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок		сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или сохранена в прежнем объеме; - психоэмоциональный фон стабильный или пациент демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 недель до 3-х месяцев.		склонность к беспредметным рассуждениям; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х и более месяцев.
	Социально-бытовой уровень				
	d230 Выполнение повседневного распорядка d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье	- уровень мотивации, воли к деятельности; - уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация;	- навыки самообслуживания сохранены или незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости;	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- рисковое поведение.	конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или незначительно снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи; - сохранена координация движений; - низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и	- воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент не способен соотносить особенности физического состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения.	деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значиельно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды; - значительное снижение опрятности, упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ.		
	Социально-средовый уровень				
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника.	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно снижен или прежний; - отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером.	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки.	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации; - отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого.
	Профессионально-трудовой уровень				

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности; - уровень психического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда; - уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения профессиональной деятельности	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных задач минимальны или отсутствуют; - трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют; - отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими, психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - значительные трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическим и, психическими или соматическими причинами или невозможность выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
					утомляемость при выполнении профессиональных задач.
	Анатомо-физиологический уровень				
Химиотерапия: Taxane	Раздел s1 Структуры нервной системы b435 Функции иммунной системы d450-d469 Ходьба и передвижение b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость	- полинейропатия; - отеки нижних конечностей; - тошнота, рвота; - уровень физической активности, соответствующий возрасту; - передвижение во время функциональных действий; с или без использования вспомогательных технологий; - толерантность к физическим нагрузкам; - аэробная выносливость; - уровень утомляемости;	- слабость в стопах и кистях; - тошнота отсутствует или слабо выражена; - снижение чувствительности; - рвота отсутствует; - отек нижних и/или верхних конечностей выражен незначительно или отсутствует; - двигательная активность в целом не нарушена, соответствует возрасту; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости прежний или	- выражена отечность верхних/нижних конечностей; - выраженная боль; - ощущения жжения в конечностях; - потливость; - тошнота умерено выражена, частично или полностью купируется антиэметическими препаратами; - рвота отсутствует; - головокружение при смене положения, незначительное нарушение координации движений; - выраженная головная боль; - двигательная активность снижена, не соответствует возрасту; - пациент быстро утомляется; - уровень выносливости незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительное снижение мышечного тонуса;	- выраженная слабость мышц верхних и нижних конечностей; - снижение чувствительности, рефлексов; - выраженные болевые ощущения; - мышечная напряженность, непроизвольные подергивания мышц; - выраженная потливость; - усиленное сердцебиение; - головокружения, сложности с равновесием, нарушение координации (особенно с закрытыми глазами); - одышка в покое и при минимальных физических нагрузках; - тромбоцитопения, лейкопения;

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка обычных физических нагрузках.	- незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен, одышка при минимальных физических нагрузках.	- анемия II или III ст.; - лабильность АД; - выраженная тошнота, рвота; - выраженная головная боль; - двигательная активность значительно снижена, большую часть времени пациент проводит в постели; - пациент быстро утомляется; - значительно снижена способность к манипулированию предметами; - значительное снижение мышечного тонуса; - значительное снижение физической выносливости.
	Психофизиологический уровень				
	b110 Функции сознания b114 Функции ориентированности	- оценка состояния сознания; - оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и	- ясное сознание, правильная ориентировка во времени, пространстве и личности;	- ясное сознание, правильная ориентировка во времени, пространстве и личности; - когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны;	- явления спутанности сознания, явления временной дезориентации; - обманы восприятия; - когнитивный уровень значительно снижен,

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b122 Глобальные психо-социальные функции b126 Темперамент и личностные функции b130 Волевые и побудительные функции b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок	функционирования высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и условий манифестации психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	- уровень когнитивного развития соответствует возрасту; - скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или сохранена в прежнем объеме; - лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или	- скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность; - память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания; - лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х месяцев и дольше.	нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена; - есть симптомы кратковременной дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость, склонность к беспредметным рассуждениям; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			сохранена в прежнем объеме; - психоэмоциональный фон стабильный или пациент демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 недель до 3-х месяцев.		течение 4-х и более месяцев.
	Социально-бытовой уровень				
	d230 Выполнение повседневного распорядка d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- уровень мотивации, воли к деятельности; - уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация; - рисковое поведение.	- навыки самообслуживания сохранены или незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или незначительно	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости; - воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент не способен соотносить особенности физического	- навыки самообслуживания снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значиельно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды; - значительное снижение опрятности,

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи; - сохранена координация движений; - низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ.	состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения.	упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением.
	Социально-средовый уровень				

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника.	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно снижен или прежний; - отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером.	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки.	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации; - отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого.
	Профессионально-трудовой уровень				
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности; - уровень психического	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных задач минимальны или отсутствуют;	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими,	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - значительные трудности при выполнении

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда; - уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения профессиональной деятельности	- трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют; - отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.	психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	профессиональных задач, обусловленные психофизиологическим и, психическими или соматическими причинами или невозможность выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.
Лучевая терапия	s8 Кожа и относящиеся к ней структуры	- оценка структуры кожного покрова;	- двигательная активность в целом не нарушена, незначительное	- область облучения без признаков воспаления; - двигательная активность в целом снижена, имеется	- область облучения воспалена; - двигательная активность

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b2 Сенсорные функции и боль b7100-b7203 Подвижность d430-d449 Перенос, перемещение и манипулирование объектами b455 Функции толерантности к физической нагрузке b4550 Общая физическая выносливость b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость b280 Ощущение боли	- оценка силы верхней конечности, диапазона движения; - совместное активное и пассивное движение; - длина мышц, растяжимость мягкой ткани и гибкость; - чувствительность в кожных покровах; - особенности рубцовой ткани - особенности кожного покрова - боль в определенных частях тела; - мышечная сила и выносливость во время функциональных действий; - способность к манипулированию предметами/объектами (перенос, поднятие, толкание, подтягивание, вращение);	сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - умеренная болезненность в области облучения; - чувствительность в области облучения незначительно нарушена; - уровень утомляемости прежний или незначительно повышен; - уровень выносливости прежний или незначительно снижен; - незначительно снижена способность к манипулированию предметами; - незначительно снижена подвижность мелких суставов, незначительно	сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - выраженная болезненность в области облучения; - незначительное снижение мышечного тонуса; - незначительное снижение физической выносливости; - значительное нарушение чувствительно кожных покровов в области облучения; - способность к манипулированию предметами снижена, значительные трудности в подвижности мелких суставов, моторике кистей рук; - пациент быстро утомляется; - аэробный резерв значительно снижен, отмечается одышка во время выполнения обычной физической нагрузки.	значительна снижена, имеется значительное сокращение в объеме/амплитуде движений верхней конечности; - выраженная болезненность в области облучения; - значительное снижение мышечного тонуса; - способность к манипулированию предметами значительно снижена, пациент не способен выполнять хватательные движения, вращательные движения; - значительное снижение толерантности к минимальным физическим нагрузкам; - быстрая утомляемость; - значительное снижение аэробного резерва, одышка при

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		- мышечное напряжение; - оценка аэробного резерва; - оценка утомляемости и уровня выносливости во время минимальных физических нагрузок.	снижена мелкая моторика рук; - сохранность или незначительное снижение мышечного тонуса; - сохранность или незначительное снижение физической выносливости; - аэробный резерв снижен.		смене положения или затруднения дыхания в покое
	Психофизиологический уровень				
	b122 Глобальные психо-социальные функции b126 Темперамент и личностные функции b130 Волевые и побудительные функции b134 Функции сна b140 Функции внимания b147 Психомоторные функции	- оценка скорости психомоторных реакций; - оценка сохранности и функционирования высших психических функций (память, внимание, мышление, восприятие); - оценка качества ночного сна; - оценка интенсивности и условий манифестации	- уровень когнитивного развития соответствует возрасту; - скорость психомоторных реакций незначительно снижена или сохранена; - память на недавние события незначительно снижена или сохранена в прежнем объеме;	- когнитивный уровень снижен, но структуры ГМ сохранны; - скорость психомоторных реакций снижена, отмечается заторможенность; - память на недавние события и/или события прошлого, имена, лица снижена, но пациент узнает знакомых людей, называет предметы, ориентирован в пространстве и личности; - концентрация внимания снижена, быстрая утомляемость, низкая или высокая лабильность внимания; - лабильность мышления, редкая утрата контекста диалога;	- когнитивный уровень значительно снижен, нарушены структуры ГМ; - скорость психомоторных реакций значительно снижена, заторможенность; - отмечается двигательная расторможенность; - память на события настоящего и прошлого значительно снижена; - есть симптомы кратковременной

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	b152 Функции эмоций b160 Функции мышления b164 Познавательные функции высокого уровня d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок	психических реакций; - оценка способности совладания со стрессом; - оценка когнитивных функций	- лабильность, сосредоточение внимания незначительно снижено или сохранено в прежнем объеме; - лабильность, содержательность мышления незначительно снижена (без утраты контекста диалога) или сохранена в прежнем объеме; - психоэмоциональный фон стабильный или пациент демонстрирует психические реакции по типу нозогений, манифестирующие в течении от 3 недель до 3-х месяцев.	- психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие симптомы психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х месяцев и дольше.	дезориентации в пространстве; - концентрация внимания значительно снижена; - признаки нарушения мышления: вязкость, склонность к беспредметным рассуждениям; - психоэмоциональный фон нестабильный, имеются стойкие признаки психического расстройства, манифестирующие в течение 4-х и более месяцев.
	Социально-бытовой уровень				
	d230 Выполнение повседневного распорядка	- уровень мотивации, воли к деятельности;	- навыки самообслуживания сохранены или	- навыки самообслуживания снижены за счет	- навыки самообслуживания снижены за счет

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
	d510 Мытье d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье d570 Забота о своем здоровье d630 Приготовление пищи d640 Выполнение работы по дому	- уровень самообслуживания; - планирование и анализ задачи; - ловкость и координация; - рисковое поведение.	незначительно снижены за счет функциональных ограничений верхней конечности, незначительных болевых ощущений; - мотивация к деятельности сохранена или незначительно снижена в ситуации утомляемости; - аппетит достаточный или незначительно снижен; - сохранен или некритично снижен навык планирования и распределения времени с учетом физического состояния и трудности задачи; - сохранена координация движений;	функциональных ограничений верхней конечности; - мотивация к деятельности снижена в ситуации утомляемости; - воля к деятельности незначительно снижена, отмечается тенденция астенизации, манифестация астено-апатичных реакций; - аппетит снижен; - навыки планирования значительно снижены, пациент не способен соотносить особенности физического состояния и сложность выполняемых задач; - незначительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, тенденция рискового поведения.	функциональных ограничений верхней конечности - мотивация к деятельности значительно снижена; - воля к деятельности значиельно снижена, отмечаются реакции апатии, - отказ от еды; - значительное снижение опрятности, упорядоченности в поведении; - пациент не способен выполнять работу по дому; - значительно нарушена координация движений; - отмечается пренебрежение рекомендациями лечащего врача, злоупотребление алкоголем, ПАВ, табакокурением.

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			- низкий уровень рискового поведения: соблюдение рекомендаций лечащего врача и мед. персонала, отказ от злоупотребления спиртными напитками, табакокурением, ПАВ.		
	Социально-средовый уровень				
	d760 Семейные отношения d770 Интимные отношения b640 Сексуальные функции	- включенность в социальное взаимодействие; - включенность в межличностные отношения с партнером, в том числе интимные, сексуальные; - включенность в отношения с детьми, близкими родственника; - оценка образа тела, сексуальности, нарциссичности.	- интимные отношения с супругом прежние, сексуальная жизнь активная или незначительно ограничена в связи с функциональным состоянием в п/о период; - уровень коммуникации с близкими незначительно снижен или прежний;	- отношения с партнером конфликтные, снижение качества сексуальной жизни, снижение либидо; - снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается эмоциональная изоляция пациента, замкнутость, погруженность в собственные переживания; - отмечается конфликтность в отношениях с детьми, отстраненность, либо тенденции гиперопеки; - присутствуют некоторые признаки дисморфофобии,	- отношения с партнером конфликтные, сексуальная жизнь отсутствует; - значительно снижен уровень коммуникации с родственниками и внутри семьи, отмечается полная социальная изоляция пациента, вплоть до отказа в коммуникации; - отмечается отказ участия в жизни детей, либо тенденции

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
			- отмечаются незначительные трудности, конфликтность в отношениях с детьми, партнером; - адекватная объему операции оценка образа тела, сексуальности, нормальное проявление нарциссизма в оценке себя.	патологизация нарциссизма (в форме самоупреков, недовольства собой), снижение чувства женственности, сексуальности.	гиперопеки, чрезмерная фиксация на личности близкого; - выраженные симптомы дисморфофобии, отрицание сексуальности, женственности.
	Профессионально-трудовой уровень				
	d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений	- Уровень физического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - Уровень психического функционирования для выполнения специфической профессиональной деятельности - адаптация к условиям труда;	- Трудности в поиске работы минимальные или отсутствуют; - трудности при выполнении профессиональных задач минимальны или отсутствуют; - трудности при интеграции в новый коллектив, возвращении в прежний минимальны или отсутствуют;	- Отмечаются трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическими, психическими или соматическими причинами; - трудности при интеграции в коллектив, социум; - синдром социальной изоляции представлен частично в форме отсутствия желания вступать в коммуникативные контакты с	- Отмечаются значительные трудности в поиске работы, трудности при вступлении в трудовые отношения; - значительные трудности при выполнении профессиональных задач, обусловленные психофизиологическим и, психическими или соматическими причинами или невозможность

Вид лечения	Домены МКФ	Оценка уровня функционирования	Высокий РП	Средний РП	Низкий РП
		- уровень физической и психической устойчивости в условиях выполнения профессиональной деятельности	- отсутствует синдром социальной изоляции; - физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач отвечает возрастным нормам или незначительно повышена.	окружающими, в том числе близкими; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.	выполнения прежней профессиональной деятельности; - значительные трудности при интеграции в коллектив, социум или невозможность социальной адаптации; - синдром социальной изоляции представлен полностью, наблюдается отказ от социальных контактов; - быстрая физическая, психическая утомляемость при выполнении профессиональных задач.

Физические упражнения

Физические упражнения достоверно увеличивают объем движений в плечевых суставах в диапазоне от 15 до 24°, максимальный результат отмечался при комбинации с растяжками и иммобилизацией в послеоперационном периоде. Также физические упражнения уменьшают болевой синдром в послеоперационном периоде [590], [591], [592]. Физические упражнения достоверно улучшали переносимость аэробных нагрузок через 8–12 нед и 6 мес относительно начальных индивидуальных показателей на адъювантном этапе, включающем лучевую и лекарственную терапию [593], [594]. Физические упражнения достоверно снижают утомляемость (11 %), увеличивают физическое функционирование (17 %), эмоциональное (8 %) и социальное (6 %) благополучие с максимальным эффектом к 5-й неделе согласно шкале QLQ-C30 [595], [596], [597].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Гидрокинезотерапия

Достоверное уменьшение пальпаторного болевого порога в области шеи, С5–С6 и плечеподмышечной области, а также уменьшение пусковых болевых точек в указанных зонах [598].

Уменьшение объема верхней конечности с лимфедемой в среднем на 28 % с максимальным эффектом на 4-й неделе, уменьшение внутритканевого давления с 33,2 % до 15,3 % в нескольких точках измерения. Улучшение функции верхней конечности согласно шкале DASH на 37 % [599].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Низкочастотная лазеротерапия

Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности через 1 и 3 мес после 2 циклов на 31 % ($p = 0,01$) [600].

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

Высокочастотная электростимуляция

Достоверное снижение интенсивности и выраженности болевого синдрома ($p=0,001$), а также увеличение амплитуды сгибания в плечевом суставе на стороне мастэктомии [601].

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

Традиционная оздоровительная гимнастика

Отмечаются достоверные доказательства эффективности занятия йогой ($p = 0,05$) по улучшению качества жизни пациентов после лучевой терапии, сохраняющееся на протяжении 1, 3 и 6-го мес [602].

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

Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия

Достоверно уменьшается болевой синдром, тяжесть в верхней конечности и нарушения подвижности в суставе, что улучшает качество жизни [603].

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

Акупунктура, акупрессура, электроакупунктура

Электроакупунктура достоверно снижает частоту приступов рвоты, связанной с проведением химиотерапевтического лечения, и частоту «приливов» после проведенного лечения. Акупрессура достоверно снижает выраженность общей слабости и одышки, но в сравнении с акупунктурой результат менее выраженный. Акупунктура достоверно снижает все перечисленные проявления, также увеличивает объем движений в суставах верхних конечностей за счет уменьшения выраженности лимфедемы [604].

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

Комплексная противоотечная терапия

Комплексная противоотечная терапия – это ручной лимфодренажный массаж, компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия. Применение каждого фактора по отдельности не показало достоверной эффективности. Комплексное использование методов в послеоперационном периоде в интенсивную фазу реабилитации демонстрирует порядка 30,5 % редукции объема верхней конечности, уменьшение интенсивности болевого синдрома, увеличение объема движений в суставах верхних конечностей. Эффект сохраняется, если в поддерживающей фазе пациент продолжает выполнять физические упражнения, использовать компрессионный трикотаж [605].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Психосоциальные методы в реабилитации пациентов с РМЖ

Психосоциальные методы в реабилитации пациентов с РМЖ представлены в рамках 3 категорий: психообразовательные мероприятия, когнтитивно-поведенческая психотерапия (КПТ), поддерживающая психотерапия [606], [607], [608], [609].

Психообразовательные мероприятия

Информирование пациентов о лечении и заболевании, побочных явлениях, способах совладания с эмоциональными реакциями на различных этапах лечения посредством лекций в открытом групповом варианте и в форме телефонного консультирования способствует снижению уровня тревоги в отношении неопределенности и потери контроля во время лечения, депрессивных реакций, апатии [610], [611], [612], [613].

Когнитивно-поведенческая терапия

Краткосрочные индивидуальные психотерапевтические сессии для пациентов с впервые диагностированным РМЖ (диапазон 9–20 нед) на этапах госпитализации в стационар (диагностика заболевания, пред- и постоперационные периоды) снижают общий уровень дистресса, депрессивные и астенические симптомы. Доказана эффективность для лечения униполярной депрессии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства с агорафобией или без нее, социальной фобии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [608], [614], [615], [616].

Поддерживающая (релаксационная) психотерапия

Эмоциональная поддержка во время первичного лечения РМЖ (от 6 нед до 4 мес) снижает уровень дистресса, симптомы тревоги и вторгающихся мыслей о рецидиве, смерти, послеоперационных изменениях [617], [618].

Хирургическая реабилитация больных РМЖ (авторы: Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д.)

Реабилитацию больных РМЖ необходимо классифицировать на терапевтическую, психологическую и хирургическую.

Термин хирургическая реабилитация больных отсутствует в отечественной и зарубежной литературе, однако «медицинские мероприятия, направленные на предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его интеграцию в общество» [619], у больных РМЖ подразумевают хирургическое пособие, без которого достижение вышеуказанных целей невозможно [161].

Хирургическая реабилитация больных РМЖ может быть первичной и отсроченной.

Одномоментная хирургическая реабилитация – это применение всех видов пластических и реконструктивных методов, направленных на восстановление формы молочной железы одномоментно после радикальной операции по поводу рака.

Отсроченная хирургическая реабилитация – применение методов реконструктивной пластической хирургии с целью восстановления молочной железы после завершения комплексного лечения рака в сроки от 1 года от начала лечения, а также хирургическое лечение постмастэктомической лимфедемы.

Хирургическая реабилитация больных РМЖ находится на стыке специальностей – онкологии и пластической хирургии: пластической реконструктивной и эстетической хирургии.

Устраняя дефекты наружных структур человеческого тела, по возможности облегчая психологические проблемы пациента, вызванные деформацией, пластические хирурги преследует своей основной целью улучшение качества жизни пациента [620], [621], [622]. Пластические хирурги, онкологи, практикующие реконструктивные операции, обычно оценивают результаты, основываясь на внешних улучшениях, и сравнивают их с предшествующим статусом, а не с идеалом красоты. На это направлен международный опросник Breast Q [623], [624], соответствующий международным стандартам и позволяющий оценить удовлетворенность пациентки результатом операции, а также утвержденный советом экспертов РООМ анкета-опросник «Оценка эстетических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы» (2020, 2022), который предоставляет клиницистам и исследователям значительное количество данных, позволяющих оценить хирургический эстетический результат и удовлетворенность пациента полученным результатом, в отличие от международного опросника Breast Q, позволяющем оценить только удовлетворенность пациента на основании его восприятия тела и психологических критериев [625], [626].

Мультидисциплинарный подход к хирургической реабилитации больных РМЖ – залог успеха в лечении и улучшении качества жизни пациенток [627], [628], [629], [630], [631], [632], [633], [634], [635], [636], [637], [638], [639], [640].

Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности (авторы: Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Мясникова М.О., Старцева О.И., Ивашков В.Ю.)

Основным и наиболее часто встречающимся осложнением со стороны верхней конечности после радикальных операций на молочной железе, является «постмастэктомический синдром», включающий нарушение лимфооттока в виде лимфатического отека конечности, нарушение венозного оттока в виде стеноза или окклюзии подмышечной и/или подключичной вен, грубые рубцы, вызывающие приводящую контрактуру плеча, брахиоплексит [641]. Впервые термин синдром «постмастэктомической руки» применил в 1979 г. B. Mc. O`Brien [642], [643].

Лечение постмастэктомического отека верхней конечности

Консервативное лечение целесообразно применять в начальной стадии функциональных расстройств при интермиттирующем характере отечности, в этой стадии заболевания кожа и подкожная клетчатка мягкие и после придания конечности возвышенного положения отечность значительно уменьшается или исчезает полностью, свидетельствуя о том, что стойкие необратимые фиброзные изменения в пораженных тканях еще отсутствуют [644], [645], [646], [647], [648], [649], [650], [651], [652], [653], [654]. К сожалению, большинство больных обращаются за квалифицированной врачебной помощью при выраженных фиброзных изменениях соединительной ткани, когда успех консервативного лечения является сомнительным.

Все методы консервативного лечения можно разделить на три группы: механические, физические и фармакологические [655].

- Механические методы – лечебная гимнастика, массаж, компрессионная терапия, контроль массы тела.
- Физические методы – различные виды физиотерапевтического воздействия (амплипульс-терапия, электрофорез, электростимуляция, пневмокомпрессия, баротерапия, ультрафиолетовое облучение крови).
- Фармакологические методы – использование препаратов, способствующих улучшению лимфотока, нормализации сократительной активности лимфатических сосудов, профилактике рецидивов рожистого воспаления, улучшению венозного оттока, коррекции воспалительных и трофических изменений тканей и т.д.

Консервативная терапия постмастэктомического отека охватывает целый ряд лечебных мероприятий, сочетанное использование которых на протяжении всей жизни пациента может привести к удовлетворительному результату [656].

Основой консервативного лечения постмастэктомической лимфедемы является комплексная противоотечная терапия (complex decongestive therapy – CDT), включающая мануальный лимфатический дренаж, пневмокомпрессионное лечение, индивидуальные

физические упражнения и уход за кожей [642], [657], [658], [659], [660], [661], [662], [663], [664], [665], [666].

Неэффективность консервативного лечения лимфедемы является одним из показаний к хирургическому лечению.

Хирургическое лечение лимфатического отека конечности может быть осуществлено по трем направлениям: 1) резекционное – применение частичного или радикального удаления избыточных тканей; 2) дренирующее – создание различными способами новых путей оттока лимфы; 3) комбинированное – сочетание резекционного и дренирующего способов лечения [667], [668].

Хирургические методы лечения лимфедемы могут быть паллиативными и радикальными [641], [642], [648], [649], [650].

Паллиативные операции

Большинство паллиативных операций имеют исторический интерес, однако могут быть по показаниям использованы и в настоящее время.

Виды паллиативных операций при лимфедеме [649], [650], [668], [669], [670], [671], [672]:

- операции, выполняемые с целью уменьшения толщины конечности или какой-либо части тела путем частичного иссечения кожи и подкожной клетчатки;
- операции, направленные на восстановление лимфооттока из пораженных областей тела в области, не вовлеченные в процесс;
- операции, направленные на создание путей оттока лимфы из патологически измененных тканей надфасциальной области в подфасциальную область;
- операции на лимфатических сосудах;
- операции на некоторых отделах нервной системы;
- операции, направленные на изменение кровообращения в конечности;
- другие паллиативные операции.

Радикальные операции

Радикальные операции при лимфедеме конечности заключаются в полном удалении пораженной ткани на всем ее протяжении и объединяются названием резекционные.

Группы резекционных операций при лимфедеме [648], [649], [650]:

- резекционные операции с последующим закрытием раневой поверхности местным перемещенным кожным лоскутом;
- резекционные операции с закрытием раневой поверхности свободными кожными лоскутами, взятыми с пораженной конечности или с других здоровых участков тела.

Каждая операция может быть выполнена одномоментно или поэтапно.

Показания к радикальному хирургическому лечению лимфедемы конечностей:

- IV деформирующая стадия лимфедемы;

- нарастающая лимфедема с выраженными фиброзными изменениями тканей конечности (III стадия плотного отека) [641], [656], [668], [673], [674], [675], [676], [677], [678].

Противопоказания к радикальному хирургическому лечению лимфедемы конечностей:

- сопутствующие хронические заболевания в стадиях субкомпенсации или декомпенсации;
- врожденная и приобретенная недостаточность глубокой венозной системы конечностей;
- вторичная лимфедема при первичном злокачественном или метастатическом поражении лимфатических узлов.

Микрохирургические операции в лечении постмастэктомического отека верхней конечности

Показания к операции формирования лимфовенозных анастомозов:

- I–II стадии постмастэктомического отека конечности [679], [680], [681];
- коллекторный тип лимфотока с проксимальным и средним уровнями блока (по результатам радионуклидной лимфосцинтиграфии/ флюоресцентной лимфографии) [683], [684], [685], [686], [687], [688], [655], [689], [690], [691], [692], [693], [694], [695], [696], [697];
- отсутствие венозной гипертензии в венах отечной конечности;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения, прогрессирование отека.

Противопоказания к операции формирования лимфовенозных анастомозов:

- дистальный тип блока лимфооттока;
- III стадия фибредемы;
- IV деформирующая стадия лимфедемы [698];
- аплазия лимфатических сосудов.

Противопоказаний по возрасту и соматическому статусу к данной малотравматичной операции нет.

Хирургическая аспирация при постмастэктомическом отеке (липосакция верхней конечности)

В настоящее время наиболее перспективной является аспирационная методика лечения лимфедемы – липосакция верхней конечности [699], [700], [701], [702], [703].

Показания к липосакции больных с лимфедемой:

- начальные формы лимфедемы с гипо- или аплазией лимфатических сосудов, когда выполнение лимфодренирующей операции невозможно;
- неэффективность консервативной терапии;
- II–III стадии лимфедемы;
- наличие нерезко выраженного локального фиброза или отека тканей после выполнения лимфодренирующей операции;
- разница объемов конечностей более 25 %;

- обширные поражения, не позволяющие только резекционным методом удалить значительное количество измененных тканей.

Противопоказания к липосакции больных с лимфедемой:

- преобладающий выраженный фиброз;
- гиперплазия лимфатических сосудов с выраженным над- и подфасциальным отеком тканей.

Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой является сложной, во многих случаях, многоэтапной и должна быть начата своевременно при неэффективности консервативного лечения [641], [642], [656], [704], [705], [706], [707], [708], [709].

При II степени [641], [642], [656], [673], [674], [675], [676], [677], [679], [709] и II стадии (мягкий отек) [656], [709] лечение необходимо начинать при наличии показаний на основании лимфосцинтиграфии и/или флюоресцентной лимфографии с микрохирургических операций – наложении лимфовенозных анастомозов (ЛВА). Наибольшее количество ЛВА, влияющих на результат микрохирургической операции, составляет 6, и дальнейшее увеличение их числа не повышает эффективность операции [656].

При III, IV степенях, II стадии ПМОК, неэффективности консервативной терапии или отсутствии стабильного результата последней показана липосакция конечности. Методика щадящей водоструйной липосакции доказала свою эффективность [672], [699], [700], [701], [702], [703].

Успех хирургического лечения зависит от комплексного подхода с включением консервативной терапии [641], [642], [656], [668], [704], [707], [708], [709].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Рекомендуется проведение комплекса мероприятий, направленных на восстановление и поддержание качества жизни, семейной и социальной адаптации больных РМЖ.

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

Первичная профилактика РМЖ

Выбор мер профилактики базируется на оценке риска развития РМЖ (см. Таблица 1) и репродуктивного статуса пациентки.

При популяционном риске РМЖ и незначительном (1–<2) повышении риска рекомендуются следующие профилактические меры.

Физическая активность не менее 5 ч в неделю. Снижение относительного риска до 0,62 (95 % доверительный интервал 0,49–0,78) [698].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

В постменопаузе **снижение массы** тела на 5 % и более сопровождается снижением риска заболевания РМЖ (относительный риск 0,88; 95 % доверительный интервал 0,78–0,98) [711].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Ограничение или отказ от гормональных контрацептивов, поскольку применение даже современных малодозных гормональных контрацептивов приводит к повышению риска развития тройного негативного РМЖ (относительный риск 1,21; 95 % доверительный интервал 1,01–1,46) [712].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

Ограничение или отказ от заместительной гормональной терапии, включая препараты, содержащие эстрогены (в том числе конъюгированные эквин-эстрогены), эстрогены + прогестины, тиболон. Относительный риск развития РМЖ повышается при применении эстрогенов до 1,14 (95 % доверительный интервал 1,05–1,22), эстрогенов + прогестинов – до 1,76 (95% доверительный интервал 1,56–1,96), тиболона – до 1,47 (95 % доверительный интервал 1,20–1,75) [713].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

При повышенном относительном риске в 2–4 раза дополнительно к перечисленным мерам профилактики может быть предложен 1 из 3 вариантов системной терапии.

1. ***#Тамоксифен*** по 20 мг/сут через рот в течение 5 лет. Прием препарата снижает риск развития РМЖ на 33 % (относительный риск 0,67; 95 % доверительный интервал 0,59–0,76) [714].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).

Не рекомендуется применение *#тамоксифен*а как средства профилактики в возрасте старше 50 лет, поскольку в этом случае оно сопровождается статистически значимым повышением риска развития рака эндометрия (относительный риск 5,33; 95 % доверительный интервал 2,47–13,17) и ТЭЛА (относительный риск 2,16; 95 % доверительный интервал 1,02–4,89) [715].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

2. У женщин в постменопаузе – применение **#эксеместана** в дозе 25 мг/сут на протяжении 5 лет. Он снижает вероятность заболеть РМЖ на 65 % (относительный риск 0,35; 95 % доверительный интервал 0,18–0,70) [716].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 2).

3. У женщин в постменопаузе применение #**_анастрозола_ в дозе 1 мг/сут на протяжении 5 лет позволяет снизить вероятность заболевания РМЖ на 50 % (относительный риск 0,50; 95 % доверительный интервал 0,32–0,76) [717].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

При значительно повышенном относительном риске (более чем в 4 раза) рекомендуется выполнение **двусторонней профилактической мастэктомии**. Операция обеспечивает снижение риска развития болезни на 89,5–96 %. Кроме того, профилактическая мастэктомия сопровождается снижением смертности от РМЖ не менее чем на 90 % [718], [719]. Операции могут выполняться как с одномоментной реконструкцией молочных желез, так и без нее. Сохранение сосково-ареолярного комплекса не приводит к повышению риска развития РМЖ [720].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

При значительно повышенном относительном риске (более чем в 4 раза) у больных с развитием первого РМЖ в возрасте до 60 лет рекомендуется выполнение профилактической контралатеральной мастэктомии. Операция позволяет снизить риск развития болезни как у пациенток в возрасте до 50 лет (на 94,4 %), так и у больных старше 50 лет (на 96 %) [721]. Профилактическая контралатеральная мастэктомия у больных с высоким риском приводит не только к снижению риска развития второго РМЖ на 95 % (относительный риск 0,05, 95 % доверительный интервал 0,01–0,22; p <0,0001); но также и к снижению риска смерти на 32 % (относительный риск 0,68, 95 % доверительный интервал 0,54–0,86; p = 0,001) [722]. При современной технике профилактической мастэктомии вероятность развития второго РМЖ приближается к нулю [723].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

При невозможности выполнения профилактических мастэктомий или отказе от операций рекомендуется проведение мер профилактики, перечисленных выше.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- Необходимость выполнения лечебно-диагностических мероприятий в условиях стационара.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- Экстренная госпитализация в специализированное учреждение, занимающееся лечением онкологических заболеваний, возможна при наличии жизнеугрожающих состояний, связанных с проведением специальных методов лечения (например, фебрильная нейтропения у пациенток, получающих системную терапию).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Завершение запланированного этапа лечения и компенсированное состояние пациентки, позволяющее находиться дома либо завершать лечение в амбулаторных условиях.

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

7.1 Рекомендации по сохранению фертильности у больных РМЖ

РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения в Российской Федерации, составляя 21,1 % от всех злокачественных новообразований у женщин. Заболеваемость среди молодых пациенток колеблется от 2,48 % (в возрастном интервале от 20 до 24 лет) до 19,32 % (в возрастном интервале от 35 до 39 лет) среди общей популяции больных РМЖ [724]. Современные схемы ХТ значительно снизили смертность больных РМЖ, но одновременно увеличили число нежелательных побочных эффектов, к которым можно отнести потерю фертильности. Одновременно необходимо принять во внимание тот факт, что с каждым годом увеличивается возраст первородящих [725], поэтому сохранение фертильности и возможность отсроченного материнства – актуальная, но крайне сложная проблема современной медицины.

Ниже приводится информация по сохранению фертильности у больных РМЖ, которая составлена на основе международных рекомендаций [726], [727].

- Беременность у больных РМЖ после адекватного лечения и наблюдения допустима, в том числе у женщин с рецепторпозитивным статусом опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *метаанализ 14 ретроспективных исследований показал, что те пациентки, у которых наступила беременность после лечения РМЖ, имеют более благоприятный прогноз, так как у них на 41 % снижался риск смерти в сравнении с контрольной группой [728]. В другом мультицентровом проспективном исследовании не было продемонстрировано различий в безрецидивной выживаемости среди беременных и небеременных пациенток, получивших ранее лечение по поводу эстрогенрецепторпозитивного РМЖ [728].*

- Вероятность наступления химиоиндуцированной аменореи у пациенток с РМЖ зависит от класса химиотерапевтических препаратов и исходного овариального резерва женщины.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *хотя для каждого класса химиотерапевтических агентов были предложены разные механизмы гонадотоксичности [729], [730], [731], тип и доза химиотерапевтического агента – основные факторы, определяющие риск ятрогенной преждевременной недостаточности яичников. Риски временной или постоянной потери фертильности у пациенток с РМЖ в зависимости от класса химиотерапевтических препаратов и возраста женщины представлены в табл. 46. Ооциты, клетки гранулезы могут быть уязвимы для токсического действия химиопрепаратов; более того, повреждение кровеносных сосудов и очаговый кортикальный фиброз яичников являются другими потенциальными последствиями назначения цитотоксической терапии [731], [732]. Помимо гонадотоксического лечения само заболевание может быть связано с исходно более сниженным овариальным резервом [733], [734], [735], [736].*

Таблица 49. Риск аменореи у женщин, получающих ХТ

Степень риска	Схема ХТ и возраст пациентки
Высокий (> 80 %)	CMF, CEF, CAF × 6 циклов для женщин ≥40 лет
Средний (20–80 %)	CMF, CEF, CAF × 6 циклов для женщин 30–39 лет
	AC × 4 цикла для женщин ≥40 лет
Низкий (<20 %)	CMF, CEF, CAF × 6 циклов для женщин <30 лет
	AC × 4 цикла для женщин <40 лет
Очень низкий или его отсутствие	Винкристин
	Метотрексат
	5-фторурацил
Риск не определен	Таксаны
	Оксалиплатин
	Иринотекан
	Моноклональные антитела (трастузумаб)

- Все пациентки, потенциально заинтересованные в сохранении фертильности, должны быть направлены на консультацию в профильное отделение репродуктивных технологий для оценки риска возможного бесплодия, вероятности зачатия в будущем и выбора способа превентивного сохранения фертильности.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *своевременное информирование пациенток о возможных рисках потери репродуктивной функции вследствие влияния лечения онкологического заболевания на репродуктивную систему и овариальный резерв имеет важное значение для обеспечения качества жизни в дальнейшем [737]. Анализируя данные литературы, обращает на себя внимание низкая информированность пациенток о возможности криоконсервации репродуктивного материала с целью отсроченного деторождения. Отмечается, что предоставление информации не всегда полноценно, и очень часто пациентки вовсе не информируются о вариантах сохранения репродуктивной функции [738]. В этой связи на I этапе врачи-онкологи должны своевременно информировать больных о гонадотоксичности предстоящей терапии, рисках потери репродуктивной функции, а также имеющихся возможностях вспомогательной репродукции, обеспечивающих сохранение репродуктивного материала перед началом гонадотоксичной терапии. Рекомендуется направлять пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить свою репродуктивную функцию, к профильным специалистам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) до начала терапии в течение 5 дней после постановки диагноза онкологического заболевания.*

- Тактика сохранение фертильности у больных РМЖ должна формироваться индивидуально в рамках междисциплинарного консилиума с участием профильных специалистов-онкологов и репродуктологов в течение 5 дней после постановки диагноза.

Логистика маршрутизации пациенток



Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *использование методов вспомогательной репродукции у больных РМЖ может проводиться только после предоставления врачом-онкологом информации о стадии заболевания, иммунофенотипе опухоли, предполагаемом плане и сроках противоопухолевого лечения, степени гонадотоксичности предстоящего лечения, прогнозе и возможности использования методов ВРТ. Больная должна подписать специально разработанное информированное согласие. Онкологические и гинекологические показания к сохранению репродуктивного материала представлены ниже.*

Онкологические и гинекологические показания к сохранению репродуктивного материала у больных РМЖ

Онкологические показания:

- отсутствие факторов неблагоприятного прогноза: T3−4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий уровень Ki-67, выраженная лимфоваскулярная инвазия;
- высокая и умеренная степени гонадотоксичности предстоящего лечения.

Гинекологические показания:

- репродуктивный возраст пациентки (до 42 лет);
- уровень ФСГ ≤ 10 МЕ/л;

- уровень антимюллерова гормона ≥ 1,1 нг/мл;
- количество антральных фолликулов ≥ 5;
- категорическое желание пациентки сохранить свой репродуктивный материал.

Криоконсервация эмбрионов и ооцитов является стандартной опцией сохранения биологического материала у больных РМЖ. Получение и криоконсервация ооцитов и/или эмбрионов проводятся до начала ХТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 5).

Забор тканей репродуктивных органов для криоконсервации у женщин осуществляется в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в центрах, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по акушерству и гинекологии (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничениях к их применению»).

- Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) безопасна у больных РМЖ. Протоколы стимуляции, не привязанные к дате менструального цикла, могут использоваться во избежание отсрочек начала противоопухолевого лечения. *Летрозол* (или ***тамоксифен*) необходимо включать в протоколы контролируемой овариальной стимуляции у больных рецепторпозитивным РМЖ. Использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в качестве триггеров овуляции следует использовать у пациенток с умеренным/высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *для проведения КОС онкологи предоставляют акушерам-гинекологам 12–14 дней с момента начала программы ВРТ. Специалист акушер-гинеколог определяет протокол КОС в зависимости от дня менструального цикла пациентки на момент обращения. Возможно проведение КОС в режиме random-start протоколов, т. е. с любого дня менструального цикла. Рекомендовано назначение гонадотропинов (рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ)) в дозах, зависящих от показателей овариального резерва [739], [740], [741], [742]. Для снижения уровня гиперэстрогении рекомендовано включать в протоколы КОС ингибиторы ароматазы. Крупные проспективные исследования с включением летрозола в протоколы КОС не выявили различий в показателях безрецидивной выживаемости в сравнении с контролем [743], [744], [745], [746], [747].. В качестве триггера овуляции используют агонисты ГнРГ при гиперответе яичников или ХГЧ – при бедном и субоптимальном ответе яичников [748]. Протокол КОС с включением летрозола представлен на рис. 2.*



Рисунок 2 Вариант протокола КОС с включением *летрозол*а. *Летрозол* со 2-го дня цикла → Гонадотропины с 4-го дня → Антагонисты ГнРГ, когда уровень эстрадиола достигает 250 пг/мл или размер фолликула не менее 14 мм → Агонисты ГнРГ, когда как минимум 2 фолликула достигают размера 20 мм → Забор яйцеклетки в течение 36 ч → *Летрозол* до уровня эстрадиола 50 пг/мл

- Витрификация является методом выбора хранения репродуктивного материала у больных РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *эмбриолог оценивает число и качество полученных ооцитов, затем производятся их криоконсервация методом витрификации или оплодотворение, дальнейшее культивирование полученных эмбрионов и их криоконсервация методом витрификации на 5-й день культивирования. Кокрейновский метаанализ 2 исследований показал, что метод витрификации оказался более эффективным в наступлении беременности, чем метод медленной заморозки (ОР 3,86, 95 % ДИ 1,63–9,11), и имел лучшие результаты по таким показателям, как выживаемость ооцитов, уровень фертилизации и качество эмбрионов [749], [750], [751]. В случае отсутствия полового партнера рекомендована криоконсервация ооцитов, а при наличии – оплодотворение и криоконсервация эмбрионов. При достаточном числе полученных ооцитов (больше 15) рекомендовано часть оплодотворить, а часть – подвергнуть криоконсервации. Криоконсервированный материал (ооциты или эмбрионы) может долго храниться в дюарах до решения вопроса о возможности наступления беременности, при этом возможность вынашивания беременности, а также сроки, когда такая возможность может быть реализована, определяют онкологи. В случае желания пациентки использовать суррогатную мать для достижения беременности и рождения генетически своего ребенка, супружеская пара может приступить к этой процедуре, не дожидаясь окончания лечения.*

- Овариальную супрессию с использованием агонистов ГнРГ во время проведения ХТ следует считать надежной стратегией для сохранения функции яичников и фертильности у больных РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *химиотерапевтические препараты в первую очередь оказывают действие на быстро делящиеся клетки, в том числе на гонады. Агонисты ГнРГ переводят яичники в «спящее» состояние, тем самым защищая их от повреждающего действия цитостатков. Следует помнить, что назначать агонисты ГнРГ необходимо за 1–2 нед до начала ХТ в ежемесячном режиме. Работы, изучающие данное направление во многом носят противоречивый характер в первую очередь из-за того, что включают гетерогенные группы пациентов, различные режимы ХТ и критерии менопаузы, разные сроки наблюдения. Тем не менее последний метаанализ 12 рандомизированных исследований, насчитывающий в общей сложности 1231 пациентку с РМЖ, продемонстрировал эффективность агонистов ГнРГ во время ХТ как в снижении преждевременного нарушения овариальной функции (ОР 0,36; p<0,001), так и в увеличении вероятности наступления беременности (ОР 1,83; p = 0,041). Вместе с тем вопрос о протективном действии агонистов ГнРГ для защиты яичников от гонадотоксичного действия химиотерапевтических средств не является до конца решенным, поэтому овариальная супрессия с использованием агонистов ГнРГ у пациенток с РМЖ во время ХТ должна применяться в комбинации с другими методами сохранения фертильности, включая криоконсервацию репродуктивного материала [752], [753], [754], [755], [756].*

7.2 Особенности ведения больных РМЖ при беременности

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ) (PABC-Pregnancy associated breast cancer – международный термин), – это злокачественное новообразование молочной железы, диагностируемое на фоне существующей беременности, лактации и/или в течение первого года после завершения беременности.

- Все диагностические мероприятия в случае сохранения беременности должны оцениваться с точки зрения безопасности для плода.
- На этапе постановки диагноза выполняется УЗИ молочных желез.

Уровень доказательности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

- Маммография в двух проекциях с абдоминальной защитой плода не противопоказана во время всей беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *при подозрении на злокачественное новообразование молочной железы маммография может помочь в определении распространенности заболевания, визуализации микрокальцинатов и оценить состояние контрлатеральной молочной железы. Лучевая нагрузка менее 5 Рад не ассоциируется с повышением фетальных аномалий или самопроизвольными абортами (American College of Obstetrics and Gynecology), поэтому выполнение цифровой маммографии (0,05–0,08 Рад в одной проекции) с абдоминальной защитой безопасно. Однако чувствительность этого метода в диагностике РМЖАБ снижена, т. к. ткань молочной железы у молодых, а тем более беременных женщин обладает высокой (> 75%) плотностью [757], [758].*

- МРТ без контрастирования рекомендована к применению для диагностики отдаленных метастазов. Возможно использование с 1-го триместра. Контрастный препарат гадолиний отнесен к препаратам категории С, по данным FDA (использование у беременных допустимо в том случае, если ожидаемая польза выше потенциального вреда для плода), таким образом, метод рекомендован по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *МРТ с контрастированием можно безопасно проводить во время грудного вскармливания. Однако интерпретировать результаты исследования бывает сложно в связи гиперваскулиризацией и изменениями в ткани молочной железы, связанными с лактацией. Известно, что контрастные препараты на основе гадолиния выделяются с молоком матери, но риск потенциальных осложнений, включающих токсические и аллергические реакции, остается низким. Вместе с тем, если планируется выполнение МРТ, рекомендуется прервать лактацию на 12–24 ч после введения гадолиния [759].*

- Проведение биопсии (пункционная, эксцизионная, core-биопсия).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *методом выбора является core-биопсия. Чувствительность данного метода составляет около 90%. Патолог, выполняющий морфологическое исследование, должен быть проинформирован о наличии беременности у пациентки [760].*

- Стадирование РМЖАБ включает УЗИ органов брюшной полости и малого таза, при необходимости – МРТ без контрастного усиления, рентгенографию органов грудной клетки с абдоминальной защитой, остеосцинтиграфию.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *прибегать к диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения необходимо только в тех случаях, когда результаты диагностики могут реально повлиять на тактику лечения. В обратном случае эти методы лучше перенести на послеродовый период для избежания негативного влияния на плод [558].*

- Лечение РМЖАБ должно осуществляться в учреждении онкологического профиля в соответствии со стандартами, принятыми для небеременных женщин.
- Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания, биологического подтипа опухоли, гестационного возраста плода и решения матери о сохранении беременности.
- Применяется мультидисциплинарный подход к вопросу лечения и наблюдения беременной пациентки командой специалистов, включающей онколога-хирурга, акушера-гинеколога, химиотерапевта, лучевого терапевта, при показаниях и наличии кабинета генетического консультирования в учреждении – онкогенетика.

Уровень доказательности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) [761], [559].

- Хирургическое лечение остается основным методом лечения больных РМЖАБ и проводится в соответствии с существующими стандартами, разработанными для небеременных женщин.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *объем хирургического вмешательства решается индивидуально. Предпочтение отдается радикальной мастэктомии, не требующей проведения дополнительной ЛТ, противопоказанной на любом сроке беременности. Возможно проведение как радикальной мастэктомии, так и органосохраняющей операции с полной лимфодиссекцией или биопсией сигнального лимфатического узла. В течение нескольких лет выполнение БСЛУ у беременных женщин было невозможно ввиду предполагаемой опасности воздействия ионизирующего излучения на плод. Но результаты исследований последних лет показали, что БСЛУ может безопасно выполняться и на фоне беременности, т. к. радионуклид вводится локально, а его доза настолько низка, что не может оказывать повреждающего действия на плод. Тем не менее более целесообразно вводить радиофармпрепарат утром в день операции (однодневный протокол), для того чтобы уменьшить время и дозу ионизирующего излучения. Реконструктивные операции при РМЖ на фоне беременности не рекомендованы [560], [561], [562].*

- ХТ проводится со второго триместра беременности и завершается за 2–3 нед до планируемого срока родоразрешения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *до проведения ХТ у беременной необходимо исключить акушерскую патологию: угрозу преждевременных родов, задержку внутриутробного развития плода. Используются стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности; интервалы между курсами не увеличиваются и не уменьшаются. При выборе схемы ХТ необходимо отдать предпочтение режимам, содержащим антрациклиновые антибиотики. Данные по использованию во время беременности других цитостатиков, таких как таксаны и препараты платины, ограничены. Несмотря на то что результаты указанных исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на плод, с учетом небольшого количества публикаций, назначать таксаны и препараты платины необходимо осторожно и только в тех случаях, когда невозможно провести ХТ с включением антрациклинов либо эти схемы дискредитировали себя в процессе лечения. Среди таксанов **паклитаксел выглядит во время беременности более предпочтительно, чем **доцетаксел ввиду большей безопасности для плода [563], [564], [565].*

- ЛТ противопоказана во время беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *ЛТ во время беременности обычно не рекомендуется из-за потенциального тератогенного эффекта. Воздействие радиации на плод может проявляться летальными исходами, пороками развития и задержкой развития. Доза ионизирующего излучения, достигающая плода, зависит от расстояния плода до поля облучения. Использование эффективной защиты может снизить эту дозу на 50–75%*

[762]. Поэтому в тех случаях, когда польза от ЛТ для матери при отказе от нее превышает вред для плода, данный вид противоопухолевого лечения может быть назначен на протяжении I и раннего II триместров после всестороннего обсуждения всех вопросов с пациенткой [559].

- Эндокринная и анти-HER2-терапия противопоказаны во время беременности.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *назначение **тамоксифена во время беременности противопоказано, т. к. может вызвать самопроизвольный аборт, пороки развития плода (синдром Голденхара, недоразвитие гениталий), маточные кровотечения. Назначать **тамоксифен необходимо после родоразрешения. Однако нужно помнить, что **тамоксифен может значительно снизить выработку молока и выделяться с молоком. Проведение анти-HER2-терапии во время беременности противопоказано из-за серьезных побочных эффектов – риск развития маловодия, легочной гипоплазии, скелетных аномалий, почечной недостаточности и неонатальной гибели плода [566], [567], [568], [569], [570], [571].*

- ХТ, эндокринная и анти-HER2-терапия противопоказаны во время лактации.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3) [572].

- Рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов для проведения тромбопрофилактики.

Уровень доказательности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *у больных РМЖАБ, учитывая высокий риск развития тромботических осложнений, обусловленный беременностью и онкологическим процессом, необходимо проводить антикоагулянтную терапию под контролем расширенной коагулограммы начиная с 1 курса полихимиотерапии и весь период беременности, в послеоперационном периоде и в течение 6 нед после родоразрешения [573].*

- В течение всего периода лечения проводится осмотр пацикентки акушером-гинекологом.

Уровень доказательности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1a).

7.3 Алгоритм лечения больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, в зависимости от стадии и сроков гестации

При выявлении РМЖ во время беременности и отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется:

1-й триместр беременности. Пациентке рекомендуется прерывание беременности согласно приказу Минздрава РФ от 03 декабря 2007 г. № 736 (ред. от 27.12.2011). В случае первично операбельного рака (I–II стадии) и решения пациентки сохранять беременность (решение должно быть принято с учетом консультации акушера-гинеколога) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Проведение адъювантной ХТ возможно только с 14 нед гестации. Проведение адъювантных гормонотерапии,

анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуется только после родоразрешения. При выявлении РМЖ в III–IV стадиях адекватное лечение с сохранением плода невозможно (противоопухолевое лечение в этом триместре имеет высокий риск тератогенных эффектов). В связи с этим рекомендуются прерывание беременности и дальнейшее лечение по общему плану.

2-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I–II стадии) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной ХТ. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение неоадъювантной ХТ с последующим хирургическим вмешательством. Проведение адъювантных гормонотерапии, анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуется только после родоразрешения.

3-й триместр беременности. При первично операбельном раке (I–II стадии) рекомендовано оперативное лечение (см. раздел «Хирургическое лечение»). Возможно проведение адъювантной ХТ. При выявлении рака III стадии рекомендуется проведение неоадъювантной ХТ с хирургическим вмешательством в послеродовом периоде. Если РМЖ диагностируется на сроках ≥ 35 нед, целесообразно родоразрешить пациентку с последующим стадированием и лечением, согласно стандартам. Проведение адъювантных ХТ, гормонотерапии, анти-HER2-терапии и ЛТ рекомендуются после родоразрешения.

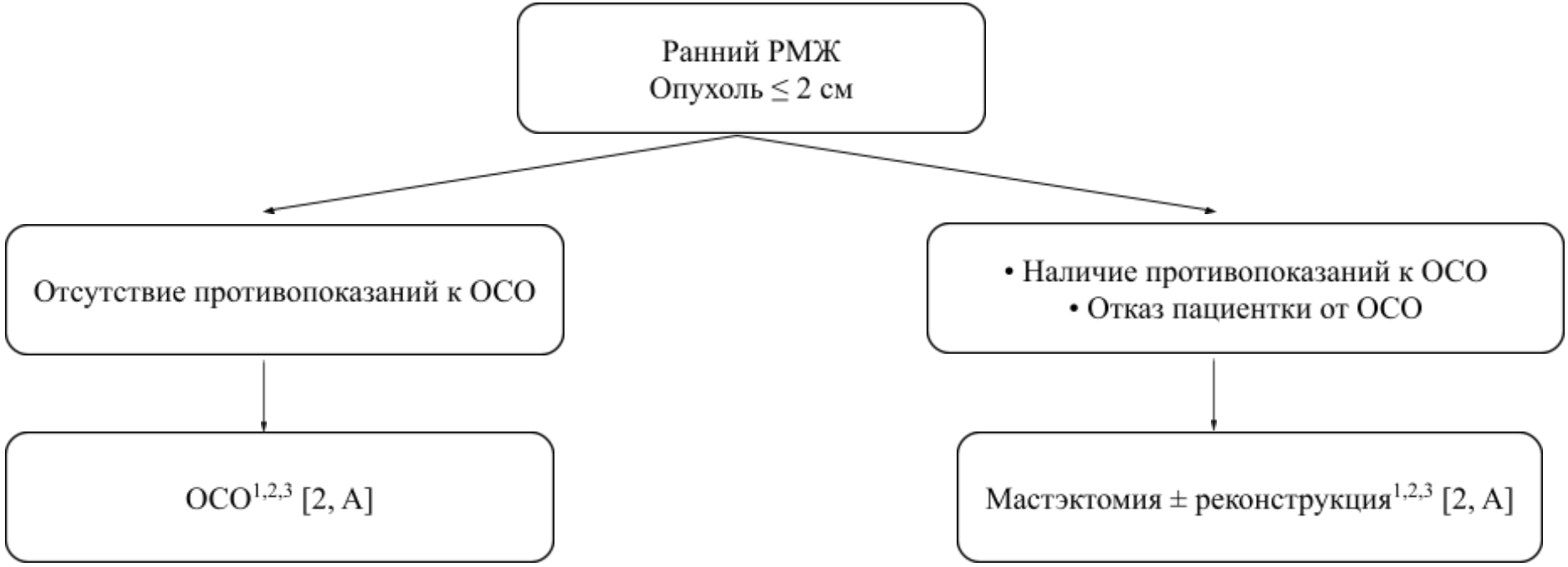
Таблица 50. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение (адаптированные рекомендации ESMO, 2013)

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

<table>
<tr><th rowspan="2">Подтип РМЖ</th><th colspan="3">Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ
в зависимости от срока гестации</th></tr>
<tr><th>Три-местр</th><th>Ранний РМЖ
(нео-, адъювантная)</th><th>мРМЖ</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Гормоночув-ствительный люминальный А (ER+/PR >20%/HER2–/Ki-67 <20%)</td><td>I</td><td colspan="2">Гормонотерапия противопоказана</td></tr>
<tr><td rowspan="2">II</td><td rowspan="2">Гормонотерапия после родоразрешения, наблюдение</td><td>Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Люминальный В (ER+/PR ≥20%/ HER-2–/Ki-67 >20%)</td><td>I</td><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Люминальный В (ER+/PR >20 %/HER-2+/Ki-67 >20%); HER-2+ (HER-2+/ER–/PR–)</td><td rowspan="2">I</td><td colspan="2">Таргетная анти-HER-2-терапия **трастузумабом противопоказана</td></tr>
<tr><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Если необходима ХТ и/или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td><td rowspan="2">Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости; **трастузумаб после родоразрешения</td></tr>
<tr><td>III</td><td>ХТ до 34 нед (предпочтение родам в срок)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Трижды негативный (ER–/PR–/HER-2–)</td><td>I</td><td>Наблюдение до II триместра</td><td>Если необходима ХТ, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости</td><td rowspan="2">Антрациклинсодержащая ХТ, таксаны по необходимости</td></tr>
<tr><td>III</td><td>ХТ до 34 нед (предпочтение родам в срок)</td></tr>
</table>

7.4 Алгоритмы хирургического лечения (автор: д.м.н. Родионов В.В.)

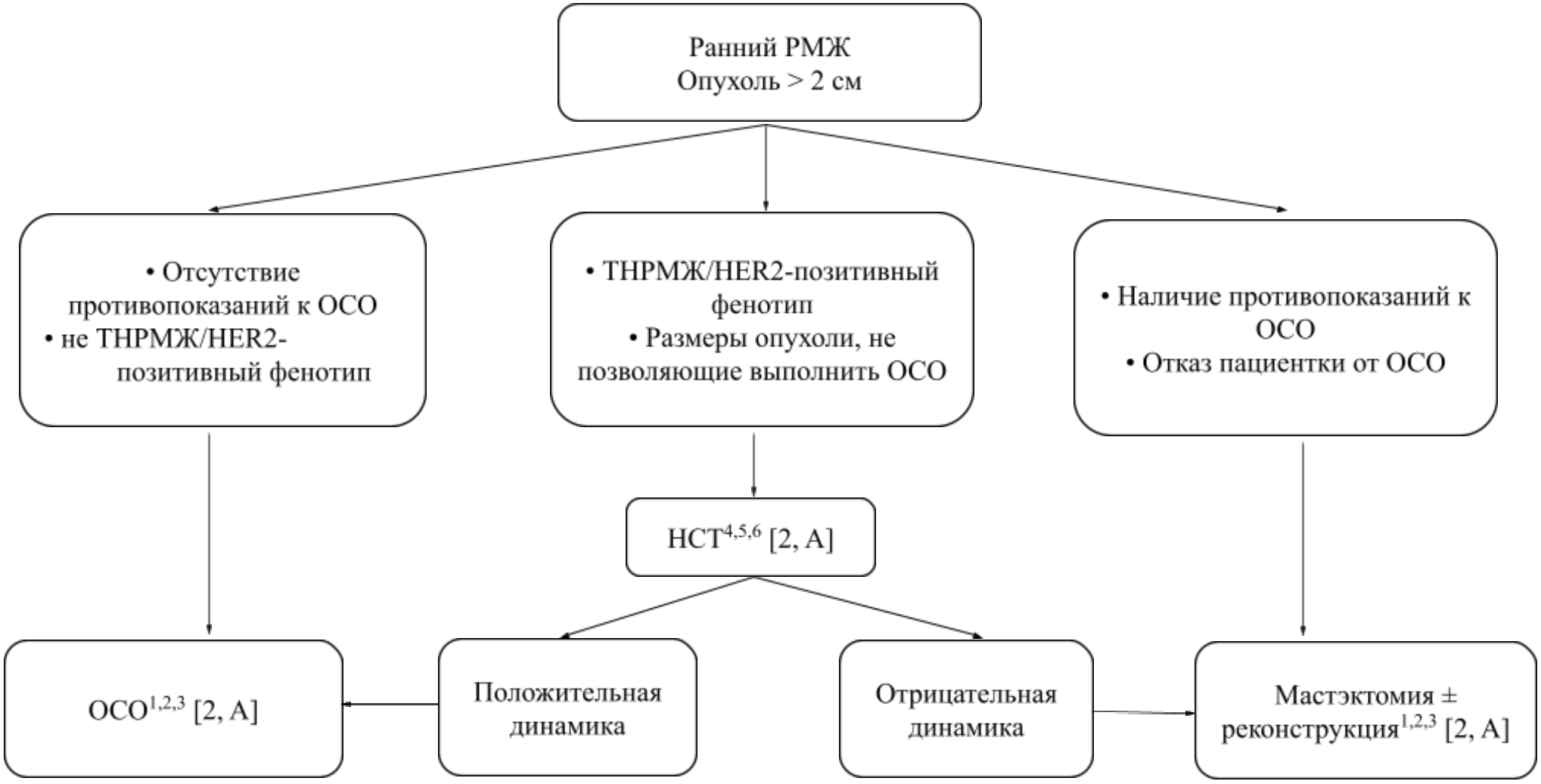
Алгоритм хирургического лечения пациенток ранним РМЖ при размерах опухоли ≤ 2 см



[1]Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al. Eight-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989;320:822-828.
[2]Veronesi U., Volterrani F., Luini A. et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995;31A:1547-1549.
[3]Litière S., Werutsky G., Fentiman I.S., etal. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):412-9.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; ОСО – органосохранная операция.

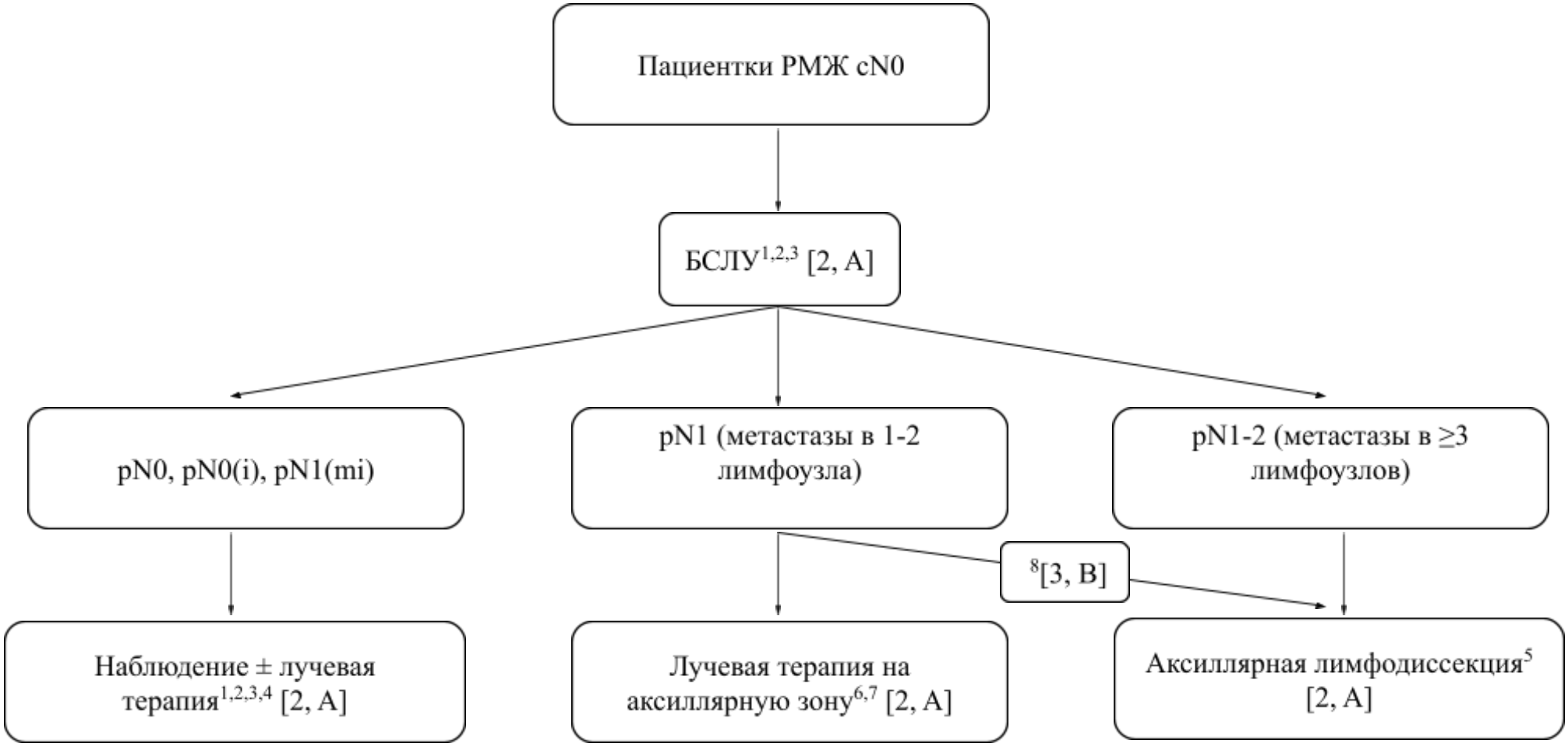
Алгоритм хирургического лечения пациенток ранним РМЖ при размерах опухоли > 2 см



[1]Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al. Eight-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989;320:822-828.
[2]Veronesi U., Volterrani F., Luini A. et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995;31A:1547-1549.
[3]Litière S., Werutsky G., Fentiman I.S., etal. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012 Apr;13(4):412-9.
[4]Karakatsanis A., Tasoulis M.K., Wärnberg F., Nilsson G, MacNeill F. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. Br J Surg 2018 Apr;105(5):469-481.
[5]Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13(1):25–32.
[6]Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007 Jul 15;110(2):244-54.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; ОСО – органосохранная операция; ТНРМЖ – трижды-негативный рак молочной железы; НСТ – неоадьювантная системная терапия.

Алгоритм аксиллярной хирургии при cN0



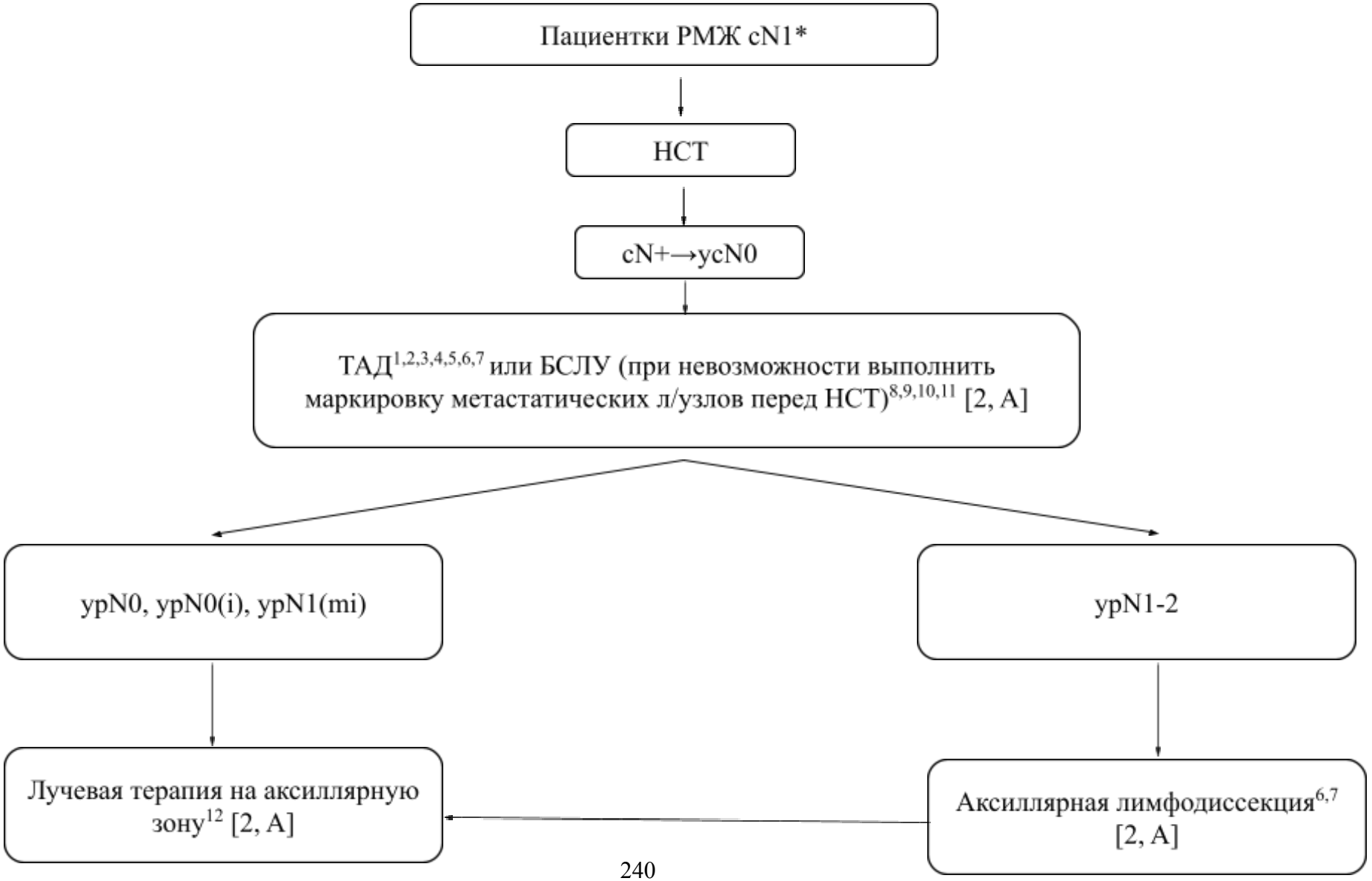
[1]Glechner A., Wöckel A., Gartlehner G., et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013 Mar;49(4):812-25.

[2]Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABPB-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11(10):927–33.

[3]Veronesi U., Viale G., Paganelli G., et al. Sentinel lymph-node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg 2010;251(4):595–600.
[4]Galimberti V., Cole B.F., Viale G., et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(10):1385–93.
[5]Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA 2017;318:918–26.
[6]Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E., et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303–10.
[7]Sávolt Á., Péley G., Polgár C., et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single center, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol 2017;43(4):672-9.
[8]Dings P.J.M., Elferink M.A.G., Strobbe L.J.A., et al. The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Node-Positive Breast Cancer: A Dutch Nationwide Population-Based Study. Ann Surg Oncol 2013; 20:2607–2614.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла.

Алгоритм аксиллярной хирургии при cN1 после неоадьювантной системной терапии



[1]Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicenter cohort study. Lancet Oncol 2013;14:609–18.
[2]Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: TheACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013;310:1455–61.
[3]Tee S.R., Devane L.A., Evoy D., et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. Br J Surg 2018;105:1541–52.
[4]Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., et al. Sentinel lymph node biopsy with- out axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat 2018;173:343–52 .
[5]Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P., et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol 2016;42:361–8.
[6]Simons J.M., Koppert L.B., Luiten E.J.T., et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. Breast Cancer Res Treat 2020;180:725–33.
[7]Simons J.M., van Nijnatten T.J.A., van der Pol C.C., et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. Ann. Surg 2019; 269: 432–442.
[8]Galimberti V., Kahler Ribeiro Fontana S, Vicini E., Morigi C., et. al. “This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients”. The Breast. 2023;67:21-25.
[9]Banys-Paluchowski M; Del Rosario M, Perez C, Chavez Diaz M, Heidinger MOncological Outcomes Following Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node Positive Patients Downstaging To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy: the OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study. Cancer Res (2023) 83 (5_Supplement): GS4-02.
[10]Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M., Loibl S., Cameron D., Regan M.M., Denkert C., Poortmans P., Weber W.P., Thürlimann B. St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Ann Oncol. 2023 Sep 6:S0923-7534(23). doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
[11]Barrio A.V., Montagna G., Mamtani ANodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy e a rare event. JAMA Oncol. 2021;7(12):1851
[12]Mamounas E.P., White J.R., Bandos H., et al. NSABP B-51/RTOG 1304: randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. J Clin Oncol 2014;32(Suppl):TPS1141.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; НСТ – неоадьювантная системная терапия; ТАД – таргетная аксиллярная диссекция; БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла; * – пациенткам с воспалительной формой заболевания (T4d) и/или N2-3 требуется выполнение аксиллярной лимфодиссекции вне зависимости от ответа на НСТ

Оценка краёв резекции

	Отсутствие краски на опухоли	Край резекции > 2 мм	Нет необходимости оценивать край резекции
Инвазивный рак	+		
Инвазивный рак + DCIS	+		
DCIS		+	
DCIS с микроинвазией		+	
LCIS (плеоморфный, витиеватый)	+		
LCIS (классический)			+
Атипичная гиперплазия			+

Примечание: DCIS – протоковый рак in situ; LCIS – дольковый рак in situ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнена билатеральная маммография и/или МРТ молочных желез (при установлении диагноза)	Да/нет
2.	Выполнено УЗИ аксиллярных, надключичных и подключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
4.	Выполнена биопсия опухоли и/или измененных регионарных лимфоузлов с последующим морфологическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/нет
5.	Выполнено ИГХ-исследование биоптата с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона, и HER2neu, и Ki-67 (при установлении диагноза)	Да/нет
6.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или КТ органов брюшной полости, и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/нет
7.	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или КТ органов малого таза, и/или МРТ органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/нет
8.	Установлена стадия заболевания в соответствии с действующими классификациями TNM и ВОЗ	Да/нет
9.	Проведен консилиум с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, составлен план лечения	Да/нет
10.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
11.	Оперативное вмешательство проведено в ближайшие 7 дней от момента госпитализации больного в стационар (при отсутствии противопоказаний)	Да/нет
12.	Выполнено гистологическое исследование удаленной опухоли в соответствии с рекомендациями, включая оценку состояния краев резекции при выполнении органосохраняющего лечения, и степенью лекарственного патоморфоза в случае проведения неоадъювантной лекарственной терапии	Да/нет
13.	Выполнено морфологическое и/или ИГХ-исследование препарата удаленных тканей с определением рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона, и HER2neu, и Ki-67 (при хирургическом вмешательстве)	Да/нет
14.	Выполнена ХТ и/или гормонотерапия, и/или таргетная терапия, и/или лучевая терапия (ЛТ) при наличии морфологической верификации диагноза (при ХТ и/или гормонотерапии, и/или таргетной терапии, и/или ЛТ)	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
15.	Выполнена адъювантная ХТ и/или таргетная терапия, и/или гормонотерапия не позднее 30 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
16.	Выполнена адъювантная ЛТ не позднее 40 дней от момента хирургического вмешательства и/или окончания курса ХТ (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
17.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при ЛТ)	Да/нет
18.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый, не более чем за 5 дней до начала курса ХТ и/или таргетной терапии, и/или ЛТ	Да/нет
19.	Проведена гормонотерапия (при наличии рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в опухоли и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
20.	Проведена оценка гематологической и негематологической токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/нет
21.	Выполнена лекарственная терапия в срок не позднее 14 дней от момента выявления метастатического процесса	Да/нет
22.	Проведена оценка каждых 2–3 курсов ХТ или каждых 2–3 мес гормонотерапии у больных мРМЖ	Да/нет
23.	Назначены средства симптоматической и поддерживающей терапии при наличии показаний	Да/нет
24.	Проведены, по крайней мере, 3 линии ХТ и (или) гормонотерапии в сочетании с анти-HER-2-терапией (по показаниям) по поводу метастатической болезни (при общем состоянии больного, позволяющем проводить противоопухолевую терапию)	Да/нет

Список литературы

1. DeVita Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Tenth Edition. L.W.W. P.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).
5. Torsten O Nielsen, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021 Jul 1;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
6. Amin MB, et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
7. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primarybreast cancer. Cancer Care Ontario, 2011.
8. Tevaarwerk AJ, Wisinski KB, O'Regan RM. Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. J Oncol Pract. 2016 Nov;12(11):1148-1156. doi: 10.1200/JOP.2016.016865
9. Obrzut M, Cholewa M, Baran J, Obrzut-Palusińska A, Kurczab E. Does fine-needle aspiration biopsy still have a place in the diagnosis of breast lesions? Prz Menopauzalny. 2018 Mar;17(1):28-31. doi: 10.5114/pm.2018.74900
10. Brancato B., Crocetti E., Bianchi S. et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: audit of fine needle versus coree needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. Breast 2012;21(4):449–54. PMId: 22088803. dOI: 10.1016/j. breast.2011.10.008
11. Field AS, Raymond WA, Rickard M, et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Acta Cytol. 2019;63(4):257‑273. doi:10.1159/000499509
12. Hukkinen K., Kivisaari L., Heikkilä P.S. et al. unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or coree needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. Acta Oncol 2008;47(6):1037–45. PMId: 18607862. dOI: 10.1080/02841860802001442.
13. Moschetta M., Telegrafo M., Carluccio d.A. et al. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and coreneedle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. g Chir 2014;35(7–8): 171–6. PMId: 25174291
14. Yun g. Breast cancer: pathology, cytology, and coree needle biopsy methods for diagnosis. In: Breast and gynecological cancers: an integrated approach for screening and early diagnosis in developing countries. Ed.: M.K. Shetty. Springer, 2013. Pp. 19–37.

15. Pagni P., Spunticchia F., Barberi S. et al. use of coree needle biopsy rather than fine-needle aspiration cytology in the diagnostic approach of breast cancer. Case Rep Oncol 2014;7(2):452–8. PMId: 25120471. doi: 10.1159/000365141
16. Willems S.M., van Deurzen C.H., van Diest P.J. Diagnosis of breast lesions: fineneedle aspiration cytology or core-needle biopsy? A review. J Clin Pathol 2012;65(4):287–92. PMId: 22039282. dOI: 10.1136/jclinpath-2011-200410.
17. Khanna R, Bhadani S, Khanna S, et al. Touch imprint cytology evaluation of sentinel lymph node in breast cancer. World J Surg. 2011 Jun;35(6):1254-9. doi: 10.1007/s00268-011-1094-7.
18. Pétursson HI, Kovács A, Mattsson J, et al. Evaluation of intraoperative touch imprint cytology on axillary sentinel lymph nodes in invasive breast carcinomas, a retrospective study of 1227 patients comparing sensitivity in the different tumor subtypes. PLoS One. 2018 Apr 12;13(4):e0195560. doi: 10.1371/journal.pone.0195560.
19. Valdes EK, Boolbol SK, Cohen JM, Feldman SM. Intra-operative touch preparation cytology; does it have a role in re-excision lumpectomy? Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1045-50. doi: 10.1245/s10434-006-9263-x.
20. Кудайбергенова А. Перевод рекомендаций CAP. Протокол исследования инвазивного рака молочной железы. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2016.
21. Chen Y, Liu X, Yu K, et al. Impact of hormone receptor, HER2, and Ki-67 status conversions on survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a retrospective study. Ann Transl Med. 2022 Jan;10(2):93. doi: 10.21037/atm-21-6924.
22. Yi ZB, Yu P, Zhang S, et al. Profile and outcome of receptor conversion in breast cancer metastases: a nation-wide multicenter epidemiological study. Int J Cancer. 2021 Feb 1;148(3):692-701. doi: 10.1002/ijc.33227.
23. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. Clin Breast Cancer. 2015 Oct;15(5):307-12. doi: 10.1016/j.clbc.2015.03.010.
24. Georgescu R, Boros M, Moncea D, et al. Discordance Rate in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2 Status, and Ki67 Index Between Primary Unifocal and Multiple Homogenous Breast Carcinomas and Synchronous Axillary Lymph Node Metastases Have an Impact on Therapeutic Decision. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018 Sep;26(8):533-538. doi: 10.1097/PAI.0000000000000483.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 4.2020. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
26. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. Oncologist. 2010;15(11):1164-1168.
27. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. Expert Opin Ther Targets. 2011;15(1):21-30.
28. Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. Cancer Res. 2017 May 1;77(9):2213-2221. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2717.

29. Jørgensen CLT, Larsson AM, Forsare C, et al. PAM50 Intrinsic Subtype Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer Show a Significant Shift toward More Aggressive Subtypes with Prognostic Implications. Cancers (Basel). 2021 Mar 30;13(7):1592. doi: 10.3390/cancers13071592.
30. Aftimos P, Oliveira M, Irrthum A, et al. Genomic and Transcriptomic Analyses of Breast Cancer Primaries and Matched Metastases in AURORA, the Breast International Group (BIG) Molecular Screening Initiative. Cancer Discov. 2021 Nov;11(11):2796-2811. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1647.
31. Residual Cancer Burden Calculator http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3
32. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 8.2021 (2021). Avaialble from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
33. Frank GA, Kuznetsova OA, Zavalishina LE, et al. The first experience of PD-L1 testing of triple negative breast cancer with marker SP142 in Russia. Arkhiv Patologii. 2020;82(3):5–15. (In Russ.). doi.org/10.17116/patol2020820315.
34. Pang JB, Castles B, Byrne DJ, et al. SP142 PD-L1 Scoring Shows High Interobserver and Intraobserver Agreement in Triple-negative Breast Carcinoma But Overall Low Percentage Agreement With Other PD-L1 Clones SP263 and 22C3. Am J Surg Pathol. 2021 Aug 1;45(8):1108-1117. doi: 10.1097/PAS.0000000000001701.
35. Lee SE, Park HY, Lim SD, et al. Concordance of Programmed Death-Ligand 1 Expression between SP142 and 22C3/SP263 Assays in Triple-Negative Breast Cancer. J Breast Cancer. 2020 Jun 1;23(3):303-313. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e37
36. Noske A, Ammann JU, Wagner DC, et al. A multicentre analytical comparison study of inter-reader and inter-assay agreement of four programmed death-ligand 1 immunohistochemistry assays for scoring in triple-negative breast cancer. Histopathology. 2021 Mar;78(4):567-577. doi: 10.1111/his.14254
37. Reisenbichler ES, Han G, Bellizzi A, et al. Prospective multi-institutional evaluation of pathologist assessment of PD-L1 assays for patient selection in triple negative breast cancer. Mod Pathol. 2020 Sep;33(9):1746-1752. doi: 10.1038/s41379-020-0544-x.
38. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3867-3876. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7642.
39. Ahn S, Woo JW, Kim H, et al. Programmed Death Ligand 1 Immunohistochemistry in Triple-Negative Breast Cancer: Evaluation of Inter-Pathologist Concordance and Inter-Assay Variability. J Breast Cancer. 2021 Jun;24(3):266-279. doi: 10.4048/jbc.2021.24.e29.
40. 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 randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.

41. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast. Breast Biomarkers Version 1.4.0.0 (2020). https://documents.cap.org/ protocols/cp-breast-biomarker-20-1400.pdf
42. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. Front Mol Biosci. 2022 Mar 15;9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651.
43. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K,Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5367-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
44. Lehmann BD, Pietenpol JA. Clinical implications of molecular heterogeneity in triple negative breast cancer. Breast. 2015 Nov;24 Suppl 2(0 2):S36-40. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.009.
45. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM,Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015 Apr 1;21(7):1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
46. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров в регионарных метастазах рака молочной железы. Архив патологии. 2020; № 4. С. 19–26. doi.org/10.17116/patol20208204119.
47. Konyshev K, Sazonov S. E-PS-02-030 Heterogeneity of breast cancer surrogate subtype of primary tumour and local metastases. 34 th European Congress of Pathology - Abstracts. Virchows Arch. 2022;481(Suppl 1):1–364. doi.org/10.1007/s00428-022-03379-4.
48. Конышев К.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Екатеринбург: Изд-во ВУМАН, 2019. 116 с.
49. Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M,Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. Ann Oncol. 2018 Apr 1;29(4):895-902. doi: 10.1093/annonc/mdy024.
50. Prat A, Lluch A, Albanell J,Predicting response and survival in chemotherapy-treated triple-negative breast cancer. Br J Cancer. 2014 Oct 14;111(8):1532-41. doi: 10.1038/bjc.2014.444.
51. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2015; 33:13-21.
52. Bastien RR, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MT, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. BMC Med Genomics. 2012 Oct 4;5:44. doi: 10.1186/1755-8794-5-44.
53. Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. Oncologist. 2013;18(2):123-33. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0397.
54. Selvarajan S, Bay B-H, Choo A, et al. Effect of fixation period on HER2/neu gene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in invasive breast carcinoma. J Histochem Cytochem. 2002;50(12):1693-1696.

55. Willmore-Payne C, Metzger K, Layfield LJ. Effects of fixative and fixation protocols on assessment of Her-2/neu oncogene amplification status by fluorescence in situ hybridization. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007;15(1):84-87.
56. Brown RS, Edwards J, Bartlett JW, Jones C, Dogan A. Routine acid decalcification of bone marrow samples can preserve DNA for FISH and CGH studies in metastatic prostate cancer. J Histochem Cytochem. 2002;50(1):113-115.
57. Gunn S, Yeh IT, Lytvak I, et al. Clinical array-based karyotyping of breast cancer with equivocal HER2 status resolves gene copy number and reveals chromosome 17 complexity. BMC Cancer. 2010 Jul 28;10:396. doi: 10.1186/1471-2407-10-396.
58. Page DB, Wen H, Brogi E, et al. Monosomy 17 in potentially curable HER2-amplified breast cancer: prognostic and predictive impact. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(2):547-554. doi: 10.1007/s10549-017-4520-1.
59. Pekar G, Kasselaki I, Pekar-Lukacs A, et al. Equivocal (HER2 IHC 2+) breast carcinomas: gene-protein assay testing reveals association between genetic heterogeneity, individual cell amplification status and potential treatment benefits. Histopathology. 2019 Jan;74(2):300-310. doi: 10.1111/his.13733.
60. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. Mod Pathol. 2010 May;23 Suppl 2:S52-9. doi: 10.1038/modpathol.2010.55. PMID: 20436503.
61. Франк Г.А. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей / Под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной и К.М. Пожарисского / РМАПО. – М., 2014. – 197
62. St.Gallen-2015 in Vienna: News from a successful breast cancer conference transpositionю Senn HJ, Thürlimann B, Gnant M.Breast. 2015 Nov;24 Suppl 2:S1. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.030. Epub 2015 Oct 4.
63. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med. 2014 Feb;138(2):241-56.
64. Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer. J Cancer Res Ther. 2017;13(5):862-868. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_678_17.
65. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017 Sep;165(2):273-283. doi: 10.1007/s10549-017-4324-3.
66. Rusch P, Hoffmann O, Stickelmann AL, Böhmer S, Gätje R, Krüger KG, Niesert S, Schmidt A, Kimmig R. Distant metastasis detected by routine staging in breast cancer patients participating in the national German screening programme: consequences for clinical practice. Springerplus. 2016 Jul 7;5(1):1010. doi: 10.1186/s40064-016-2703-6.
67. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):849-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X.

68. Shurell E, Olcese C, Patil S, et al. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. Cancer. 2018 Jan 1;124(1):46-54. doi: 10.1002/cncr.30972. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28960259; PMCID: PMC5734990.
69. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 1996 May;14(5):1558-64. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1558.
70. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
71. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
72. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1227-32. doi: 10.1056/NEJMoa020989.
73. Shaitelman SF, Wilkinson JB, Kestin LL, Ye H, Goldstein NS, Martinez AA, Vicini FA. Long-term outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: implications for optimal follow-up strategies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1;83(3):e305-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.092.
74. Vidali C, Caffo O, Aristei C, Bertoni F, Bonetta A, Guenzi M, Iotti C, Leonardi MC, Mussari S, Neri S, Pietta N. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. Radiat Oncol. 2012 Oct 25;7:177. doi: 10.1186/1748-717X-7-177.
75. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482.
76. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Version 2.2025. © 2025 National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
77. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
78. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1615-20. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5182.
79. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 7 May 2022.

80. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220.
81. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1502-6. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1572.
82. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 1;88(3):553-64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.012.
83. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(10):2153. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Jan 9.
84. Kirby AN, Jena R, Harris EJ, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? Radiother Oncol. 2013 Feb;106(2):231-5. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.003.
85. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):412-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
86. Park KU, Somerfield MR, Anne N, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025 May 10;43(14):1720-1741. doi: 10.1200/JCO-25-00099.
87. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, et al. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. Am J Surg. 2017 Jan;213(1):171-180. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.04.019.
88. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24(21):3381-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1366.
89. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet. 2000 Feb 12;355(9203):528-33. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06341-2.
90. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011 Mar 16;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
91. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177.

92. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013 Mar;49(4):812-25. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.010.
93. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 2007 Oct;8(10):881-8. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70278-4.
94. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2006 Dec;7(12):983-90. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70947-0.
95. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg. 2008 Feb;247(2):207-13. doi: 10.1097/SLA.0b013e31812e6a73.
96. Campbell I, Wetzig N, Ung O, et al. 10-Year axillary recurrence in the RACS SNAC1 randomised trial of sentinel lymph node-based management versus routine axillary lymph node dissection. Breast. 2023 Aug;70:70-75. doi: 10.1016/j.breast.2023.06.009.
97. Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). Ann Oncol. 2023 Oct;34(10):849-866. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.001.
98. Armstrong A, Gandhi A, Frank S, et al. Pregnancy and Breast Cancer: Green-top Guideline No. 12. BJOG. 2025 Nov;132(12):e194-e228. doi: 10.1111/1471-0528.18270.
99. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. N Engl J Med. 2025 Mar 13;392(11):1051-1064. doi: 10.1056/NEJMoa2412063.
100. Rocco N, Velotti N, Pontillo M, et al. New techniques versus standard mapping for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Updates Surg. 2023 Sep;75(6):1699-1710. doi: 10.1007/s13304-023-01560-1.
101. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):337-44. doi: 10.1200/JCO.2005.01.5784.
102. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1541-1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235. PMID: 31373601.
103. Carleton N, Zou J, Fang Y, et al. Outcomes After Sentinel Lymph Node Biopsy and Radiotherapy in Older Women With Early-Stage, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA Netw Open. 2021 Apr 1;4(4):e216322. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6322.
104. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of

Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759.
105. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021;39(27):3056-3082. doi:10.1200/JCO.21.00934.
106. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1385-1393. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2.
107. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
108. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, de Wilt JH. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. Ann Surg Oncol. 2013 Aug;20(8):2607-14. doi: 10.1245/s10434-013-2932-7.
109. Appelgren M, Sackey H, Wengström Y, et al. Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial. Breast. 2022 Jun;63:16-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.013.
110. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
111. Dubsky P, Pinker K, Cardoso F. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30580-5.
112. Karakatsanis A, Tasoulis MK, Wärnberg F, et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. Br J Surg. 2018 Apr;105(5):469-481. doi: 10.1002/bjs.10807.
113. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2018 Jul;97:1-6. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.023.
114. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019 Mar;269(3):432-442. doi: 10.1097/SLA.0000000000003075.
115. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
116. Hong S, Li J, Wang S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. Surg Oncol. 2013 Jun;22(2):139-43. doi: 10.1016/j.suronc.2013.03.001.

117. Cook GJ, Azad GK, Goh V. Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment. J Nucl Med. 2016 Feb;57 Suppl 1:27S-33S. doi: 10.2967/jnumed.115.157867.
118. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Brown PD, Alexander BM, Lin NU, Aizer AA. Implications of Screening for Brain Metastases in Patients With Breast Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2018 Jul 1;4(7):1001-1003. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0813.
119. Cancer. Net Editorial Board. EKG and Echocardiogram. Navigating Cancer Care. American Society of Clinical Oncology.
120. Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. № 2. Р. 16–25.
121. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 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.
122. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):709-15. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9029. Epub 2015 Jan 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2934.
123. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. Lancet Oncol. 2006 Aug;7(8):652-6. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70765-3.
124. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, et al. Radiotherapy of Breast Cancer-Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2022 Jun 23;28:1610378. doi: 10.3389/pore.2022.1610378.
125. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):e21-e31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8.
126. Jagsi R. Hypofractionated radiotherapy after mastectomy: a new frontier. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):313-315. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30062-2.
127. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):352-360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.
128. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2037-2043. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7158.
129. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jan 1;6(1):75-82. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4320.

130. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. Cancer. 2004 Jun 1;100(11):2269-80. doi: 10.1002/cncr.20257.
131. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiother Oncol. 2013 Aug;108(2):226-31. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.026.
132. Polgár C, Major T, Sulyok Z, et al. Második emlõmegtartó mûtét és ismételt besugárzás szövetközi nagy dózisteljesítményû brachyterápiával az emlõrák lokális kiújulásának kezelésére - 5 éves eredmények [Second breast-conserving surgery and reirradiation with interstitial high-dose-rate brachytherapy for the management of intra-breast recurrences -- 5-year results]. Magy Onkol. 2012 May;56(2):68-74. Hungarian.
133. Smanykó V, Mészáros N, Újhelyi M, et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. Brachytherapy. 2019 May-Jun;18(3):411-419. doi: 10.1016/j.brachy.2019.02.004.
134. Masinghe SP, Faluyi OO, Kerr GR, Kunkler IH. Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases--does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011 Mar;23(2):95-100. doi: 10.1016/j.clon.2010.10.001.
135. Shannon C, Walsh G, Sapunar F, A'Hern R, Smith I. Occult primary breast carcinoma presenting as axillary lymphadenopathy. Breast. 2002 Oct;11(5):414-8. doi: 10.1054/brst.2002.0455.
136. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. Cancer. 1990 Oct 1;66(7):1461-7. doi: 10.1002/1097-0142(19901001)66:7<1461::aid-cncr2820660704>3.0.co;2-z.
137. Boutrus RR, Khair S, Abdelazim Y, Nasr S, Ibraheem MH, Farahat A, El Sebaie M. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited. Breast. 2021 Aug;58:1-5. doi: 10.1016/j.breast.2021.03.013.
138. Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, Hajj I. Malignant phyllodes tumors of the breast: A comprehensive literature review. Breast J. 2020 Feb;26(2):240-244. doi: 10.1111/tbj.13523.
139. Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology. 2016 Jan;68(1):5-21. doi: 10.1111/his.12876. ю
140. Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, et al. External beam radiotherapy of choroidal metastases--final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). Radiother Oncol. 2002 Jul;64(1):13-8. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00134-2.
141. Jardel P, Sauerwein W, Olivier T, et al. Management of choroidal metastases. Cancer Treat Rev. 2014 Dec;40(10):1119-28. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.09.006.
142. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi (Indications for Palliative Radiotherapy). LAM. 2003:13:373–8.
143. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. Am J Ophthalmol. 2003 Aug;136(2):264-71. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00192-2.

144. Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, et al. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1244-51. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1244.
145. Roy S, Madan R, Gogia A, et al. Short course palliative radiotherapy in the management of choroidal metastasis: An effective technique since ages. J Egypt Natl Canc Inst. 2016 Mar;28(1):49-53. doi: 10.1016/j.jnci.2015.07.003.
146. Amer R, Pe'er J, Chowers I, Anteby I. Treatment options in the management of choroidal metastases. Ophthalmologica. 2004 Nov-Dec;218(6):372-7. doi: 10.1159/000080939.
147. Sas-Korczyńska B, Dixon BR, Skołyszewski J, Lesiak J. Przerzuty nowotworowe do naczyniówki gałki ocznej. Przeglad metod leczenia ze szczególnym uwzglednieniem radioterapii [Choroidal metastases of malignancies. Review of treatment methods with special regard to application of radiotherapy]. Klin Oczna. 2006;108(7-9):346-52. Polish.
148. Mayer A, Naszály A, Patyánik M, Zaránd P, Polgár I, Klinkó T. Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. Strahlenther Onkol. 2002 Nov;178(11):633-6. doi: 10.1007/s00066-002-0933-8.
149. Fodor J, Major T, Polgár C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. Breast. 2008 Jun;17(3):302-8. doi: 10.1016/j.breast.2007.11.004.
150. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Feb 1;70(2):477-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.035.
151. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, Houssami N. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2016 Nov;23(12):3811-3821. doi: 10.1245/s10434-016-5446-2.
152. Siponen E, Hukkinen K, Heikkilä P, Joensuu H, Leidenius M. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. Am J Surg. 2010 Aug;200(2):241-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.07.044.
153. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
154. Gluz O. et al. Impact of age, recurrence score (RS) and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Analysis of ADAPT and ADAPTcycle trials. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089
155. Ditsch N, Wöcke A, Untch M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. Breast Care (Basel). 2022 Aug;17(4):403-420. doi: 10.1159/000524879.
156. Зикиряходжаев А.Д. и др. Состояние краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 6. С. 65–73.
157. England DW, Chan SY, Stonelake PS, Lee MJ. Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy. Eur J Surg Oncol. 1994 Aug;20(4):425-9.

158. Umpleby HC, Herbert A, Royle GT, Taylor I. Wide excision of primary breast cancer: the incidence of residual carcinoma at the site of excision. Ann R Coll Surg Engl. 1988 Jul;70(4):246-8.
159. Thill M. MarginProbe: intraoperative margin assessment during breast conserving surgery by using radiofrequency spectroscopy. Expert Rev Med Devices. 2013 May;10(3):301-15. doi: 10.1586/erd.13.5.
160. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. BJS Open. 2019 Mar 25;3(4):445-452. doi: 10.1002/bjs5.50157.
161. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Тукмаков А.Ю., Масри А.А., Зипиров Г.М. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2019. Т. 8, № 3. С. 161–168.
162. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):561-564. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947.
163. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version 6. 2020.
164. Azim HA, Jr. (Ed.) Managing Cancer during Pregnancy. Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2016.
165. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2015 Nov;1(8):1145-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413. Erratum in: JAMA Oncol. 2015 Nov;1(8):1172.
166. Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr;168(2):551-557. doi: 10.1007/s10549-017-4611-z.
167. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470.
168. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1-4N0M0: высокие диагностические возможности. Вопросы онкологии. 2019. № 2. Р. 243–249.
169. Криворотько П.В. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
170. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1507-15. doi: 10.1200/JCO.2013.53.3935.
171. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast

Cancer Patients. Ann Surg. 2022 Nov 1;276(5):e553-e562. doi: 10.1097/SLA.0000000000004572.
172. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. Eur J Surg Oncol. 2021 Apr;47(4):804-812. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
173. Banys-Paluchowski M, Del Rosario M, Perez C, et al. Oncological Outcomes Following Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node Positive Patients Downstaging To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy: the OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study. Cancer Res. 2023. 83 (5_Supplement): GS4-02.
174. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932.
175. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Ann Oncol. 2023 Nov;34(11):970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
176. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. Cancers (Basel). 2021 Mar 29;13(7):1565. doi: 10.3390/cancers13071565.
177. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
178. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
179. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(2):343-352. doi: 10.1007/s10549-018-5004-7.
180. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. Am J Surg. 2016 Nov;212(5):969-981. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
181. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Vicini E, et al. "This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients". Breast. 2023 Feb;67:21-25. doi: 10.1016/j.breast.2022.12.010.
182. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. JAMA Oncol. 2021 Dec 1;7(12):1851-1855. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4394.

183. Martelli G, Barretta F, Miceli R, et al. Sentinel Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection in Breast Cancer Patients After Primary Chemotherapy: Long-Term Results of a Prospective Interventional Study. Ann Surg. 2022 Nov 1;276(5):e544-e552. doi: 10.1097/SLA.0000000000004562.
184. Wong SM, Basik M, Florianova L, et al. Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2021 May;28(5):2621-2629. doi: 10.1245/s10434-020-09211-0.
185. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, et al. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2020 Nov;27(12):4795-4801. doi: 10.1245/s10434-020-08900-0.
186. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1072-8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
187. Cabıoğlu N, Karanlık H, Kangal D, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(10):3030-3036. doi: 10.1245/s10434-018-6575-6.
188. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. Ann Surg. 2015 Feb;261(2):378-82. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.
189. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor). ISBN: 978-1-119-26357-9. Wiley-Blackwell, 2016. 272 p.
190. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version 6. 2024.
191. Kim Y, Ganduglia-Cazaban C, Tamirisa N, et al. Contemporary Analysis of Reexcision and Conversion to Mastectomy Rates and Associated Healthcare Costs for Women Undergoing Breast-Conserving Surgery [published correction appears in Ann Surg Oncol. 2024 Jun;31(6):3956. doi: 10.1245/s10434-024-15212-0]. Ann Surg Oncol. 2024;31(6):3649-3660. doi:10.1245/s10434-024-14902-z.
192. Atlas of Surgical Pathology Grossing. Monica B. Lemos, Ekene I. Okoye. 2019.
193. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol. 2016;6(5):287-295. doi:10.1016/j.prro.2016.06.011.
194. Pradipta AR, Tanei T, Morimoto K, et al. Emerging Technologies for Real-Time Intraoperative Margin Assessment in Future Breast-Conserving Surgery. Adv Sci (Weinh). 2020;7(9):1901519. Published 2020 Mar 17. doi:10.1002/advs.201901519.
195. Laakman JM, Chen SJ, Lake KS, et al. Frozen Section Quality Assurance. Am J Clin Pathol. 2021;156(3):461-470. doi:10.1093/ajcp/aqaa259.

196. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, et al. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for Margin Assessment in Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis. Ann Surg. 2017;265(2):300-310. doi:10.1097/SLA.0000000000001897.
197. D'Halluin F, Tas P, Rouquette S, et al. Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures. Breast. 2009;18(4):248-253. doi:10.1016/j.breast.2009.05.002.
198. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol. 2007;14(4):1458-1471. doi:10.1245/s10434-006-9236-0.
199. Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitorization of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2002;23(1):11-16.
200. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. Ann Surg Oncol. 2020;27(5):1700-1707. doi:10.1245/s10434-019-08089-x.
201. Garcia MT, Mota BS, Cardoso N, et al. Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(3):e0248768. Published 2021 Mar 18. doi:10.1371/journal.pone.0248768.
202. Rana MK, Rana APS, Sharma U, et al. Evolution of Frozen Section in Carcinoma Breast: Systematic Review. Int J Breast Cancer. 2022;2022:4958580. Published 2022 May 23. doi:10.1155/2022/4958580.
203. Lombardi A, Nigri G, Maggi S, et al. Role of frozen section in sentinel lymph node biopsy for breast cancer in the era of the ACOSOG Z0011 and IBCSG 23-10 trials. Surgeon. 2018;16(4):232-236. doi:10.1016/j.surge.2017.11.003.
204. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):717-30. doi: 10.1245/s10434-014-3480-5.
205. Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. 2018 Nov;25(12):3541-3547. doi: 10.1245/s10434-018-6702-4.
206. Budach W, Matuschek C, Bölke E, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. Strahlenther Onkol. 2015 Aug;191(8):623-33. doi: 10.1007/s00066-015-0843-1. Epub 2015 May 12. Erratum in: Strahlenther Onkol. 2015 Aug;191(8):634. Wenz, Frederick [corrected to Wenz, Frederik].
207. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4175-4183. doi: 10.1200/JCO.20.00650.
208. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi:

10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: Lancet. 2014 Nov 22;384(9957):1848.
209. Божок А.А. и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 4, № 4. P. 17–24
210. Storto G, Klain M, Paone G, Liuzzi R, Molino L, Marinelli A, Soricelli A, Pace L, Salvatore M. Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. Bone. 2006 Jul;39(1):35-41. doi: 10.1016/j.bone.2005.12.004.
211. Gongling Peng, Zhou Z, Jiang M, Yang F. Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis. Biosci Rep. 2019 Sep 20;39(9):BSR20181853. doi: 10.1042/BSR20181853.
212. Chaichana KL, Flores M, Acharya S, et al. Survival and recurrence for patients undergoing surgery of skull base intracranial metastases. J Neurol Surg B Skull Base. 2013 Aug;74(4):228-35. doi: 10.1055/s-0033-1342925.
213. Зикириходжаев А.Д., Ермощенкова А.Х., Исмагилов С.М. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. 2018.
214. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
215. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
216. ICRU Report 83 // Journal of the ICRU. 2010. Vol. 10, № 1.
217. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definition RTOG.
218. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.175.
219. Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования: инструкция по применению. Минск, 2009.
220. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiother Oncol. 2016 Jan;118(1):205-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.027.
221. Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. Radiother Oncol. 2019 Aug;137:159-166. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.010.
222. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. Radiother Oncol. 2015 Jun;115(3):342-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.010.
223. Черных М.В., Трофимова О.П., Уйманов В.А. и соавт. «Дистанционная лучевая терапия при раке молочной железы: подготовка, планирование, нюансы лечения» Учебно-методическое пособие Москва: ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, 2023 – 51 с.

224. Utehina O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer.Riga, Summary of the doctoral thesis. 2009:32.
225. Giraud P, Djadi-Prat J, Morelle M, et al. Contribution of respiratory gating techniques for optimization of breast cancer radiotherapy. Cancer Invest. 2012 May;30(4):323-30. doi: 10.3109/07357907.2012.657818.
226. Kunheri B, Kotne S, Nair SS, Makuny D. A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy. J Cancer Res Ther. 2017 Jan-Mar;13(1):56-61. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1414_16.
227. Тимошкина Е.В. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластической операции у больных раком молочной железы». Москва, 2020.
228. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. BMC Cancer. 2015 Nov 10;15:890. doi: 10.1186/s12885-015-1904-7.
229. Budach W, Krug D, Kuhn et al. AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2022.1 E.
230. Whelan TJ, Smith S, Nielsen TO, et al. LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). J Clin Oncol. 2022;40(suppl 17):LBA501. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA501.
231. Liu FF, Shi W, Done SJ,. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy. J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2035-40. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7999. Epub 2015 May 11. PMID: 25964246.
232. Meattini I, De Santis MC, Visani L, et al. Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet Oncol. 2025 Jan;26(1):37-50. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00661-2.
233. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, J. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6456. Epub 2015 Nov 23.
234. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1602-1610. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):e5. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30733-6.
235. Refsgaard L, Buhl ES, Nielsen AWM, et al. Quality assurance of internal mammary node irradiation in the DBCG IMN2 study. Radiother Oncol. 2025 Jan;202:110600. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110600. Epub 2024 Nov 8.
236. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph

node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol. 2017 Apr;43(4):672-679. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.011.
237. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, Walter S, Song E, Su F. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;137(3):783-95. doi: 10.1007/s10549-012-2360-6. Epub 2013 Jan 5. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2013 May;139(1):295-300.
238. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2012 Mar;19(3):901-7. doi: 10.1245/s10434-011-2006-7.
239. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence. Oncology (Williston Park). 2015 Sep;29(9):657-66.
240. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2303-12. doi: 10.1200/JCO.2004.09.062.
241. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jun 1;83(2):494-503. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.068.
242. Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2015 May;22(5):1434-40. doi: 10.1245/s10434-015-4402-x.
243. Cante D, Paolini M, Piva C, et al. Hypofractionation and Concomitant Boost in Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): Analysis of a Prospective Case Series with Long-Term Follow-Up. Life (Basel). 2022 Jun 14;12(6):889. doi: 10.3390/life12060889.
244. Adamowicz K, Marczewska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. Cancer Treat Rev. 2009 Aug;35(5):409-16. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.04.012.
245. Varga Z, Cserháti A, Kelemen G, et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15;80(4):1109-16. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.044.
246. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. Radiol Oncol. 2014 Apr 25;48(2):105-12. doi: 10.2478/raon-2013-0040.
247. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, D'souza D, Lock M. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. Cureus. 2015 Oct 25;7(10):e364. doi: 10.7759/cureus.364.
248. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. Br J Cancer. 2004 Oct 4;91(7):1251-60. doi: 10.1038/sj.bjc.6602146.
249. Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281. doi: 10.1016/j.clon.2020.03.006.
250. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from

a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6.
251. Caponio R, Ciliberti MP, Graziano G, et al. Waiting time for radiation therapy after breast-conserving surgery in early breast cancer: a retrospective analysis of local relapse and distant metastases in 615 patients. Eur J Med Res. 2016 Aug 11;21(1):32. doi: 10.1186/s40001-016-0226-9.
252. Nielsen AWM, Thorsen LBJ, Özcan D, et al. Local recurrence with and without a tumour-bed boost: A post-hoc analysis of the DBCG IMN2 study. Radiother Oncol. 2025 Jun;207:110905. doi: 10.1016/j.radonc.2025.110905.
253. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. Radiother Oncol. 2013 Aug;108(2):197-202. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.008.
254. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):259-268. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
255. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):834-844. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30195-5.
256. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Jan 16;387(10015):229-38. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
257. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2.
258. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2155-2164. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
259. Акулова ИА, Брянцева ЖВ, Новиков СН, и др. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии. Медицинская физика. 2020;1(85):67-74.
260. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. Ann Oncol. 2016 May;27(5):818-27. doi: 10.1093/annonc/mdw046.

261. Deng Y, Li H, Zheng Y, et al. Impact of Preoperative vs Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients. Front Oncol. 2021 Nov 23;11:779185. doi: 10.3389/fonc.2021.779185.
262. Митин Т, Деньгина НВ. Неоадъювантная химиотерапия и послеоперационное облучение: взаимосвязь и перспективы. Злокачественные опухоли. 2017;7(2):62-66.
263. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4691-9. doi: 10.1200/JCO.2004.11.129. Erratum in: J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):248.
264. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 15;68(4):1004-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.023.
265. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer (version 4.2021).
266. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2018 Feb;63:19-27. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.006.
267. Singh P, Hoffman K, Schaverien MV, et al. Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic Review and Current Clinical Trials. Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3312-3320. doi: 10.1245/s10434-019-07538-x.
268. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15;74(4):987-1001. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.031.
269. Robar JL, Moran K, Allan J, et al. Intrapatient study comparing 3D printed bolus versus standard vinyl gel sheet bolus for postmastectomy chest wall radiation therapy. Pract Radiat Oncol. 2018 Jul-Aug;8(4):221-229. doi: 10.1016/j.prro.2017.12.008.
270. Mayadev J, Einck J, Elson S, et al. Practice patterns in the delivery of radiation therapy after mastectomy among the University of California Athena Breast Health Network. Clin Breast Cancer. 2015 Feb;15(1):43-7. doi: 10.1016/j.clbc.2014.07.005.
271. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
272. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482.
273. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast. 2009 Jun;18(3):143-9. doi: 10.1016/j.breast.2009.04.003.

274. Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2015.
275. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):e6.
276. Peng G, Zhou Z, Jiang M, Yang F. Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis. Biosci Rep. 2019 Sep 20;39(9):BSR20181853. doi: 10.1042/BSR20181853.
277. Wang J, Tang Y, Jing H, et al. Risk stratification for prediction of locoregional recurrence in patients with pathologic T1-2N0 breast cancer after mastectomy. BMC Cancer. 2020 Nov 23;20(1):1132. doi: 10.1186/s12885-020-07594-7.
278. Montero A, Ciérvide R, García-Aranda M, Rubio C. Postmastectomy radiation therapy in early breast cancer: Utility or futility? Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Mar;147:102887. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102887.
279. Mithal NP, Needham PR, Hoskin PJ. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Jul 30;29(5):1011-4. doi: 10.1016/0360-3016(94)90396-4.
280. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976). 2007 Jan 15;32(2):193-9. doi: 10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2.
281. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклеотидной терапии при метастазах в кости [Electronic resource]. URL: https://docplayer.ru/48355055-Prakticheskie-rekomendacii-po-radionuklidnoy-terapii-pri-metastazah-v-kosti.html.
282. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. Curr Oncol Rep. 2012 Feb;14(1):79-84. doi: 10.1007/s11912-011-0201-0.
283. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485.
284. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. Cancer. 2012 May 1;118(9):2486-93. doi: 10.1002/cncr.26515.
285. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
286. Голанов А.В., Бекяшев А.Х., Банов С.М. Клинические рекомендации Минздрава России «Метастатическое поражение головного мозга», 2018.

287. Bree ER, Gebhardt B, Prabhu R, et al. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation. Radiat Oncol. 2013 Jun 7;8:135. doi: 10.1186/1748-717X-8-135.
288. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. Cancer Treat Rev. 2014 Feb;40(1):48-59. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
289. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. J Neurosurg. 2014 Dec;121 Suppl:16-25. doi: 10.3171/2014.8.GKS141421.
290. Regine WF, Scott C, Murray K, Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1;51(3):711-7. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01676-5.
291. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
292. DeMichele A, Yee D, Berry DA, et al. The Neoadjuvant Model Is Still the Future for Drug Development in Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2015 Jul 1;21(13):2911-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1760.
293. Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации РООМ [Electronic resource] // Российское общество онкомаммологов. URL: http://breastcancersociety.ru/rek/view/227.
294. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care (Basel). 2017 May;12(2):102-107. doi: 10.1159/000475698.
295. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, et al. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. Clin Cancer Res. 2017 Feb 1;23(3):649-657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
296. Levine M. Epirubicin in breast cancer: present and future. Clin Breast Cancer. 2000 Sep;1 Suppl 1:S62-7. doi: 10.3816/cbc.2000.s.012.
297. Galligioni E. et al. High dose epirubicin and cyclophosphamide (EC) *vs* cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) as adjuvant chemotherapy in high risk premenopausal breast cancer patients (PTS). A prospective randomized trial. Eur. J. Cancer. 1998. 34, 1001: S36.
298. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Br J Cancer. 1998 Jun;77(12):2257-63. doi: 10.1038/bjc.1998.375.
299. Bacrie J, Laurans M, Iorio P, et al. Febrile neutropenia in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study in routine clinical practice from a single institution. Support Care Cancer. 2018 Dec;26(12):4097-4103. doi: 10.1007/s00520-018-4280-4.
300. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in

patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377-84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
301. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
302. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
303. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007 Jul 15;110(2):244-54. doi: 10.1002/cncr.22789.
304. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. Pathology. 2017 Feb;49(2):166-171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006.
305. Rossi D, Baldelli AM, Casadei V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with low dose of pegylated liposomal doxorubicin plus weekly paclitaxel in operable and locally advanced breast cancer. Anticancer Drugs. 2008 Aug;19(7):733-7. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283043585.
306. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3960-6. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369.
307. Mamounas EP, Bandos H, White JR, et al. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. N Engl J Med. 2025 Jun 5;392(21):2113-2124. doi: 10.1056/NEJMoa2414859.
308. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. Breast Cancer Res Treat. 2005 Mar;90(2):169-85. doi: 10.1007/s10549-004-1001-0.
309. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res. 2005 Dec 15;11(24 Pt 1):8715-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0539.
310. Valero V, Buzdar AU, McNeese M, et al. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer. 2002 Oct;3 Suppl 2:S63-8. doi: 10.3816/cbc.2002.s.014.
311. Gonzalez-Angulo AM, Walters R, Broglio K, et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008 Dec;8(6):516-21. doi: 10.3816/CBC.2008.n.063.

312. Ohnoa S, Toi M, Kuroi K, et al. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. Biomed Pharmacother. 2005 Oct;59 Suppl 2:S323-4. doi: 10.1016/s0753-3322(05)80063-0.
313. Heller W, Mazhar D, Ward R, et al. Neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy followed by docetaxel in refractory patients with locally advanced breast cancer. Oncol Rep. 2007 Jan;17(1):253-9. doi: 10.3892/or.17.1.253.
314. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5983-92. doi: 10.1200/JCO.2005.06.232.
315. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):188-94. doi: 10.1093/jnci/dji021.
316. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
317. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at SABCS 2023. December 5-9, 2023. San Antonio, TX. Abstract GS03-12 (abstract not publicly available).
318. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1049-1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
319. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019;380(7):617–28.
320. Loibl S, Huang CS, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. NPJ Breast Cancer. 2022 Sep 19;8(1):106. doi: 10.1038/s41523-022-00477-z.
321. Loibl S, Park YH, Shao Z, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2026 Feb 26;394(9):845-857. doi: 10.1056/NEJMoa2514661.
322. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904.
323. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.02.
324. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.

325. Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Cancer. 2017 May;77:40-47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.024.
326. Zhang ZC, Xu QN, Lin SL, Li XY. Capecitabine in Combination with Standard (Neo)Adjuvant Regimens in Early Breast Cancer: Survival Outcome from a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016 Oct 14;11(10):e0164663. doi: 10.1371/journal.pone.0164663.
327. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159.
328. Martin M, Hegg R, Kim SB, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022 Aug 1;8(8):1190-1194. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1488.
329. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
330. Fujii T, Le Du F, Xiao L, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015 Dec;1(9):1311-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3062.
331. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. Cancer. 2017 Mar 1;123(5):759-768. doi: 10.1002/cncr.30421.
332. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):976-83. doi: 10.1200/JCO.2003.02.063.
333. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1663-71. doi: 10.1056/NEJMoa0707056. Erratum in: N Engl J Med. 2008 Jul 3;359(1):106. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1685.
334. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1100.
335. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):115-126. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7.

336. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
337. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3366-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0868.
338. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Oct 18;379(16):1585.
339. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1448-1457. doi: 10.1200/JCO.20.01204.
340. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up, Annals of Oncology, Volume 33, Issue 9, 2022, Pages 986-987. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.009.
341. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer (version 4.2022)
342. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
343. Sheffield BS, Kos Z, Asleh-Aburaya K, et al. Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. Breast Cancer Res Treat. 2016 Feb;155(3):483-90. doi: 10.1007/s10549-016-3689-z.
344. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol. 2014 May;25(5):1004-11. doi: 10.1093/annonc/mdu053.
345. Choong GMY, Hoskin TL, Boughey JC, et al. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2024;42:513. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.513. 513.
346. Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. J Clin Oncol. 2017 Sep 20;35(27):3113-3122. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0946.
347. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. Breast. 2014 Feb;23(1):69-75. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.007.
348. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1293-1303. doi: 10.1200/JCO.18.01967.

349. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856.
350. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
351. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
352. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. Erratum in: Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):804. Erratum in: Lancet. 2017 May 13;389(10082):1884.
353. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1101-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70270-4.
354. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010 Dec;11(12):1135-41. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
355. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1211-1220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30419-9.
356. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
357. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):55-65. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70314-6.
358. Yang ZJ, Yu Y, Hou XW, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes. Oncotarget. 2017 Jan 17;8(3):4563-4571. doi: 10.18632/oncotarget.13943.
359. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
360. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6586.

361. Erica L. Mayer et al. The TRADE study: A phase 2 trial to assess the tolerability of abemaciclib dose escalation in early-stage HR+/HER2- breast cancer. J Clin Oncol 43, 517-517(2025). doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.517.
362. Wambui Gathirua-Mwangi et all. Characteristics and Dosing Patterns of US Patients Diagnosed with HR+/HER2- Early Breast Cancer Initiating Abemaciclib at a Lower Dose than the Approved 150 mg BID/ESMO BC, Berlin, 2023, Poster 135P
363. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.
364. Martin M.M. et al. Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients with high risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy (NAC). American Society of Clinical Oncology. Virtual Online. June 4–8, 2021.
365. Rastogi P, et al. SABCS 2020; presentation number GS1-01.
366. Harbeck N. ESMO 2023. Oral Presentation.
367. Loi S, et al. 235MO Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in younger patients (pts) with HR+/HER2− early breast cancer (EBC) in NATALEE. Annals of Oncology.2024.35:S310-S311.
368. Fashing PA. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2− early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623.
369. Hortobagyi G. Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer: final invasive disease–free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial, SABCS, Abst. GS03-03.
370. O'Shaughnessy J. et al. Poster presented at: PragueONCO 2021.
371. Loibl S, Martin Jimenez M, Bonnefoi H, et al. Overall survival and updated invasive disease-free survival results from the Penelope-B trial investigating palbociclib vs placebo for patients with high-risk HR+/HER2- breast cancer and residual disease after NACT. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S309-S348. 10.1016/annonc/annonc1577.
372. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
373. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care (Basel). 2023 Apr;18(3):213-222. doi: 10.1159/000530584.
374. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2127-32. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.
375. Rugo H. et al. Safety outcomes from monarchE: phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+ HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer. St. Gallen Breast Cancer Conference, 2021.
376. Колядина И.В. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Локальные рецидивы первично-операбельного рака молочной железы. Москва, 2009.

377. Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладилина И.А. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009, № 1–2. С. 16–20.
378. Пасько М.А., Захаренко М.В., Троценко И.Д., Кудинова Е.А, Чхиквадзе В.Д., Боженко В.К. Определение риска локорегиональных рецидивов рака молочной железы после органосохраняющего лечения на основе анализа экспрессии генов. Вестник РНЦРР. Москва, 2015.
379. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В., Керимов Р.А., Рощин Е.М. Современный взгляд на проблему локальных рецидивов рака молочной железы. СТМ, 2009, № 5. С.70–83.
380. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol. 2010 Mar;94(3):264-73. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.014.
381. Voinea SC, Sandru A, Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence. Chirurgia (Bucur). 2017 Jul-Aug;112(4):429-435. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.429.
382. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.
383. Gradishar W.J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016.
384. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(2):277-89. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.004.
385. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, et al. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018 Jun 1;110(6):568-580. doi: 10.1093/jnci/djx273.
386. Ieni A, Barresi V, Giuffrè G, et al. Letter to the Editor regarding the paper by Aurilio et al., A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer. 2014 Mar;50(5):1035-7. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.013.
387. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2018. 688 стр.
388. Витракви® (ларотректиниб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-008232.
389. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.

390. Drilon A, et al. Poster presentation at ASCO 2022; Abstract 3100.
391. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014 Oct;23(5):489-502. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.009.
392. Rébecca Nabeth. Delphi consensus on the definition of visceral crisis in advanced breast cancer among French Breast Cancer Intergroup Unicancer (UCBG) experts. ESMO Breast Cancer, Poster #214P.
393. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol. 2000 Nov 15;18(22):3758-67. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3758.
394. Turner N, et al. SABCS 2022, Abst. GS3-04.
395. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2003 Jun 1;21(11):2101-9. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.
396. Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, et al. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. Breast J. 2019 Sep;25(5):880-888. doi: 10.1111/tbj.13345.
397. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2001 Jan;65(2):119-24. doi: 10.1023/a:1006440802709.
398. Hortobagyi GN, et al. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presentation # LBA17_PR Sept 19, 2021.
399. Ellis AJ, Hendrick VM, Williams R, Komm BS. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview. Expert Opin Drug Saf. 2015 Jun;14(6):921-34. doi: 10.1517/14740338.2015.1014799. Epub 2015 May 2. Erratum in: Expert Opin Drug Saf. 2015;14(11):1799-800.
400. Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005 Oct;35(10):607-11. doi: 10.1093/jjco/hyi165.
401. Henry NL, Speth K, Lintermans A, et al. Associations Between Patient and Anthropometric Characteristics and Aromatase Inhibitor Discontinuation. Clin Breast Cancer. 2017 Aug;17(5):350-355.e4. doi: 10.1016/j.clbc.2017.03.002.
402. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, et al. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer. 2017 Dec;87:58-64. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.001.
403. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2001 May 15;19(10):2596-606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596. Erratum in: J Clin Oncol 2001 Jul 1;19(13):3302.

404. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Res. 2016 Jun 28;18(1):67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5.
405. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018 Feb;168(1):127-134. doi: 10.1007/s10549-017-4518-8.
406. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1842.
407. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4883-90. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4659.
408. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
409. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415. Epub 2010 Sep 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2293.
410. Maura Dickler, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Epub 2017 May 22. Erratum in: Clin Cancer Res. 2018 Nov 1;24(21):5485.
411. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
412. Robertson JFR, Steger GG, Neven P, et al. Activity of fulvestrant in HER2-overexpressing advanced breast cancer. Ann Oncol. 2010 Jun;21(6):1246-1253. doi: 10.1093/annonc/mdp447.
413. Turner NC, Jhaveri K, Schmid P, et al. INAVO120: final OS analysis of first-line inavolisib/placebo + palbociclib + fulvestrant in PIK3CA-mutated, HR+, HER2- endocrine-resistant aBC (ASCO 2025 Oral Abstract #1003). J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):1003. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1003.
414. David SP, Siva S, Bressel M, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR): a phase II prospective multicenter trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 (ASTRO Annual Meeting Late-Breaking Abstract LBA 09).

415. Yen-Shen Lu. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2− advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy., SABCS 2022, Oral Presentation, Abstract #GS1-10.
416. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
417. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
418. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):16-33. doi: 10.1093/annonc/mdw544. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(12):3111.
419. Kramer JA, Curran D, Piccart M, et al. Randomised trial of paclitaxel versus doxorubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer: quality of life evaluation using the EORTC QLQ-C30 and the Rotterdam symptom checklist. Eur J Cancer. 2000 Aug;36(12):1488-97. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00134-9.
420. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Mar;15(3):440-9. doi: 10.1093/annonc/mdh097.
421. Hainsworth JD, Yardley DA, Spigel DR, et al. Docetaxel and epirubicin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. Cancer Invest. 2006 Aug-Sep;24(5):469-73. doi: 10.1080/07357900600814060.
422. Nelli F, Natoli G, Moscetti L, et al. Epirubicin and docetaxel as first-line treatment for hormonal receptor positive metastatic breast cancer: the predictive value of luminal subtype: a retrospective cohort analysis. J Chemother. 2013 Apr;25(2):112-8. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000059.
423. Nabholtz JM, Thuerlimann B, Bezwoda WR, et al. Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in anthracycline-resistant metastatic breast cancer. Oncology (Williston Park). 1997 Aug;11(8 Suppl 8):25-30..
424. Perez EA. Paclitaxel in Breast Cancer. Oncologist. 1998;3(6):373-389.
425. Lück HJ, Du Bois A, Thomssen C, et al. Paclitaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer. Oncology (Williston Park). 1997 Apr;11(4 Suppl 3):34-7.
426. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4216-23. doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4216..
427. Liu Y, Ye G, Yan D, et al. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Oncotarget. 2017 Jun 30;8(42):72950-72958. doi: 10.18632/oncotarget.18900.
428. Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. Cancer Treat Rev. 2012 Apr;38(2):120-6. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.005.

429. Lüftner D. et al. Gemcitabine for palliative treatment in metastatic breast cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1998. Vol. 124, № 10. P. 527–531.
430. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3407-14. doi: 10.1200/JCO.2006.09.3849.
431. Blum JL. The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer. Oncologist. 2001;6(1):56-64. doi: 10.1634/theoncologist.6-1-56.
432. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. Br J Cancer. 2002 May 6;86(9):1367-72. doi: 10.1038/sj.bjc.6600261.
433. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
434. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892.
435. Cinieri S, Chan A, Altundag K, et al. Final Results of the Randomized Phase II NorCap-CA223 Trial Comparing First-Line All-Oral Versus Taxane-Based Chemotherapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2017 Apr;17(2):91-99.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2016.06.014.
436. Li J, You J, Si W, et al. Docetaxel/S-1 Versus Docetaxel/Capecitabine as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Retrospective Study. Medicine (Baltimore). 2015 Oct;94(41):e1340. doi: 10.1097/MD.0000000000001340.
437. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5210-7. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6557.
438. Wagner L, Wang M, Miller K, et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl. 1):S239.
439. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4265-74. doi: 10.1200/JCO.2005.04.173.
440. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
441. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth

factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5529-37. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
442. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
443. Stravodimou A, Zaman K, Voutsadakis IA. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series. ISRN Oncol. 2014 Mar 30;2014:289836. doi: 10.1155/2014/289836.
444. Bergen E, Berghoff AS, Rudas M, et al. Taxanes Plus Trastuzumab Compared To Oral Vinorelbine Plus Trastuzumab in HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2014 Oct;9(5):344-8. doi: 10.1159/000368330. Erratum in: Breast Care (Basel). 2016 Feb;11(1):20.
445. Farhat F, Kattan JG, Ghosn M. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016 May;77(5):1069-77. doi: 10.1007/s00280-016-3027-5.
446. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича // А.Н. Стуков и коллектив авторов / Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017, 512 с.
447. Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2011 Oct;47(15):2273-81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.021.
448. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4437.
449. Metzger O, et al. A randomized, open-label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of CDK4/6i + anti-HER2 therapy + endocrine therapy vs anti-HER2 therapy + endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2024; oral presentation.
450. Saura Manich C, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S457-S515. 10.1016/annonc/annonc689.
451. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
452. ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан). Общая характеристика лекарственного препарата ЛП-№(001242)-(РГ-RU).

453. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
454. Bar Y, Dedeoglu A, Fell G, et al. Dynamic HER2-low status among patients with triple negative breast cancer (TNBC): The impact of repeat biopsies. Journal of Clinical Oncology. 2023. 41. 1005-1005. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1005.
455. Cortés J, et al. Presented at: ESMO Virtual Congress 2021; September 17-21, 2021. Presentation 2525.
456. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2442.
457. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. doi: 10.1056/NEJMoa064320. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487.
458. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5538-46. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734.
459. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 1;29(34):4498-504. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9101.
460. Fedele P, Marino A, Orlando L, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2012 Jan;48(1):24-9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.040.
461. Martín M, Martínez N, Ramos M, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. Oncologist. 2015 Feb;20(2):111-2. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0379.
462. Taguchi T, Nakayama T, Masuda N, Yoshidome K, Akagi K, Nishida Y, Yoshikawa Y, Ogino N, Abe C, Sakamoto J, Noguchi S; Kinki Breast Cancer Study Group. Study of low-dose capecitabine monotherapy for metastatic breast cancer. Chemotherapy. 2010;56(2):166-70.
463. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. Clin Cancer Res. 2009 Oct 15;15(20):6454-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0970.
464. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2010 Aug 1;10(4):301-6. doi: 10.3816/CBC.2010.n.039.
465. Montagna E, et al. 1876 A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. Eur. J. Cancer. 2015(51):S291–S292.
466. Cazzaniga ME, Pinotti G, Montagna E, et al. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: Final results of the VICTOR-6 study. Breast. 2019 Dec;48:7-16. doi: 10.1016/j.breast.2019.07.006.

467. Yoshimoto M, Takao S, Hirata M, et al. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide: a phase II study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Aug;70(2):331-8. doi: 10.1007/s00280-012-1826-x.
468. Wang H, Tan G, Dong L, et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. PLoS One. 2012;7(4):e34210. doi: 10.1371/journal.pone.0034210.
469. Addeo R, Sperlongano P, Montella L, et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Oct;70(4):603-9. doi: 10.1007/s00280-012-1945-4.
470. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol. 2002 Jan;13(1):73-80. doi: 10.1093/annonc/mdf013.
471. Cortes. SABCS 2021. Abstr GS1-02.
472. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol. 2002 Jan;13(1):73-80. doi: 10.1093/annonc/mdf013.
473. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12:6243s–9s.
474. von Moos R., Costa L., Gonzalez-Suarez E. et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. Cancer Treat Rev. 2019;76:57–67.
475. Galasko C.S. The value of scintigraphy in malignant disease. Cancer Treat Rev 1975;2:225–72.
476. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск, 2004. С. 280–285.
477. Vogel C.L., Schoenfelder J., Shemano I. et al. Worsening bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1123–1128.
478. Woolf D.K., Padhani A.R., Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? Ann Oncol 2015;26:1048–57.
479. Citrin D.L., Bessent R.G., Greig W.R. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99m Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases. Clin Radiol. 1977;28:107–17.
480. Yang H.L., Liu T., Wang X.M. et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol 2011;21(12):2604–17. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4.
481. Eisenhauera E.A., Therasseb P., Bogaertsc J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47.

482. Hamaoka T., Costelloe C.M., Madewell J.E. et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria *vs* the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. Br J Cancer 2010;102:651–7.
483. Costelloe C.M., Chuang H.H., Madewell J.E., Ueno N.T. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. J Cancer 2010;1:80–92.
484. Hamaoka T., Madewell J.E., Podoloff D.A. et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:2942-53.
485. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
486. Rowley SM, Mascarenhas L, Devereux L, et al. Population-based genetic testing of asymptomatic women for breast and ovarian cancer susceptibility. Genet Med. 2019 Apr;21(4):913-922. doi: 10.1038/s41436-018-0277-0.
487. Manickam K, Buchanan AH, Schwartz MLB, et al. Exome Sequencing-Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants. JAMA Netw Open. 2018 Sep 7;1(5):e182140. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2140.
488. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. J Clin Oncol. 2016 Dec;34(34):4183-4185. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0554.
489. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
490. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):440-451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.
491. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, Sharma L, Saam J, Lancaster J, Daly MB. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017 May 15;123(10):1721-1730. doi: 10.1002/cncr.30498.
492. Coates A.S. PG 0.1 Evolution of the St.Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer. The Breast. 2015. Vol. 24. P. S1.
493. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, et al: High risk of in-breast tumor recurrence after *BRCA*1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 147:571-578, 2014.
494. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al: Local therapy in *BRCA*1 and *BRCA*2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Res Treat 121:389-398, 2010.
495. van den Broek AJ, Schmidt MK, van't Veer LJ, et al: Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of *BRCA*1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. Ann Surg 270:364-372, 2019.
496. Tang NM, Boughey JC, Pierce LJ etal: Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol 38(18): 2080-21016, 2020.

497. Dent R, et al. First-line (1L) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) for whom immunotherapy was not an option: Primary results from the randomised, phase 3 TROPION-Breast02 trial. ESMO Congress 2025; LBA21.
498. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology. 2023; 34(1): 33-47.
499. Siddhartha Y, CARRIERS CONSORTIUM. Population-based Estimates of Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2. SABCS 2022, Oral Presentation.
500. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1703-1713. doi: 10.1200/JCO.22.01239.
501. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. J Magn Reson Imaging. 2019 Aug;50(2):377-390. doi: 10.1002/jmri.26654.
502. Gao Y, Reig B, Heacock L, et al. Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. Radiol Clin North Am. 2021 Jan;59(1):85-98. doi: 10.1016/j.rcl.2020.09.004.
503. Geuzinge HA, Obdeijn IM, Rutgers EJT, et al. Cost-effectiveness of Breast Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging for Women at Familial Risk. JAMA Oncol. 2020 Sep 1;6(9):1381-1389. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2922.
504. Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, et al. Intensive Surveillance with Biannual Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Downstages Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. Clin Cancer Res. 2019 Mar 15;25(6):1786-1794. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0200.
505. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):454-68. doi: 10.1056/NEJMra1503523.
506. Wood ME, McKinnon W, Garber J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer. Breast J. 2020 Aug;26(8):1528-1534. doi: 10.1111/tbj.13969.
507. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
508. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(1):263-267. doi: 10.1007/s10549-017-4476-1.
509. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019 Sep 3;322(9):857-867. doi: 10.1001/jama.2019.11885.
510. Pujol P, Roca L, Lortholary A, et al. Five year letrozole versus placebo in BRCA1/2 germline mutations carriers: Final results of LIBER, a double-blind randomized phase III breast cancer prevention trial. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl). 1534.

511. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-2256.
512. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct 1;100(19):1361-7. doi: 10.1093/jnci/djn313.
513. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. Am J Clin Oncol. 2018 Mar;41(3):313-315. doi: 10.1097/COC.0000000000000269.
514. Huber D, Seitz S, Kast K, et al. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Jul;147(7):2035-2045. doi: 10.1007/s00432-021-03629-z.
515. Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Eur J Cancer. 2021 May;148:95-102. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.007.
516. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Aug;11(8):1197-207. doi: 10.1586/era.11.38.
517. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4188-98. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
518. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50. doi: 10.1093/humupd/dmq022.
519. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. BMC Med. 2021 Sep 10;19(1):205. doi: 10.1186/s12916-021-02081-7.
520. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006.
521. Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Głaz A, et al. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. Breast Cancer Res Treat. 2006 Nov;100(1):59-63. doi: 10.1007/s10549-006-9220-1.
522. Sénéchal C, Rousset-Jablonski C. Faut-il proposer systématiquement une préservation de la fertilité aux femmes porteuses de mutation BRCA1/2 indemnes ? [Should a systematic fertility preservation be proposed to healthy women carrying a BRCA1/2 mutation?]. Gynecol Obstet Fertil. 2015 Dec;43(12):800-5. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.012.
523. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. Biol Reprod. 2015 Sep;93(3):67. doi: 10.1095/biolreprod.115.132290.
524. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2--a novel clinical experience. Prenat Diagn. 2009 May;29(5):508-13. doi: 10.1002/pd.2232.

525. Vuković P, Peccatori FA, Massarotti Cet al. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan;157:103201. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103201.
526. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2013;31(25):3091-3099.
527. Manning AT, Wood C, Eaton A, et al: Nipple-sparing mastectomy in patients with *BRCA*1/2 mutations and variants of uncertain significance. Br J Surg 102:1354-1359, 2015.
528. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al: Nipple-sparing mastectomy in *BRCA*1/2 mutation carriers: An interim analysis and review of the literature. Ann Surg Oncol 22:370-376, 2015 Ann Surg Oncol 21:S788, 2014 (suppl 4).
529. Cao W, Xie Y, He Y, et al: Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast cancer following breast-conserving surgery with *BRCA*1 and *BRCA*2 mutation in China. Breast Cancer Res Treat 175:749-754, 2019.
530. Park H, Choi DH, Noh JM, et al: Acute skin toxicity in Korean breast cancer patients carrying *BRCA* mutations. Int J Radiat Biol 90:90-94, 2014.
531. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al: Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline *BRCA*1/2 mutations. J Clin Oncol 18:3360-3369, 2000.
532. Shanley S, McReynolds K, Ardern-Jones A, et al: Late toxicity is not increased in *BRCA*1/*BRCA*2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. Clin Cancer Res 12:7025-7032, 2006.
533. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol 5:104, 2010.
534. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, et al: Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. Int J Cancer 96:238-242, 2001.
535. Salmon A, Amikam D, Sodha N, et al: Rapid development of post-radiotherapy sarcoma and breast cancer in a patient with a novel germline 'de-novo' TP53 mutation. Clin Oncol (R Coll Radiol) 19:490-493, 2007.
536. Soenderstrup IMH, Laenkholm AV, Jensen MB, et al: Clinical andmolecular characterization of *BRCA*-associated breast cancer: Results from the DBCG. Acta Oncol 57:95-101, 2018.
537. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al: Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA*1 or *BRCA*2 mutation carriers. Br J Cancer 93:287-292, 2005.
538. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al: Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 4:CD002748, 2018.
539. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al: Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with *BRCA* mutations: A multi-institutional study. JAMA Surg 153:123-129, 2018.
540. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al: Carboplatin in *BRCA*1/2-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: The TNT trial. Nat Med 24:628-637, 2018.

541. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al: Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. JAMA Oncol 3:1378-1385, 2017.
542. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al: Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): A randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 19:497-509, 2018.
543. Robson M, Im SA, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017.
544. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018.
545. Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Blum JL, Chakrabarti J, Elmeliegy M, DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor IC, Quek RGW, Litton JK, Ettl J. Talazoparib in Patients with a Germline *BRCA*-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. Oncologist. 2019 Nov 25. pii: theoncologist.2019-0493. doi: 10.1634/theoncologist.2019-049.
546. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. J Clin Oncol. 2020 Dec 20;38(36):4274-4282. doi: 10.1200/JCO.20.02151.
547. Bremer M, Klöpper K, Yamini P, et al: Clinical radiosensitivity in breast cancer patients carrying pathogenic ATM gene mutations: No observation of increased radiation-induced acute or late effects. Radiother Oncol 69:155-160, 2003.
548. Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, et al: Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: A case only study. Breast Cancer Res 9:R26, 2007.
549. Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, et al: ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:606-613, 2002.
550. Meyer A, John E, Dörk T, et al: Breast cancer in female carriers of ATM gene alterations: Outcome of adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol 72:319-323, 2004.
551. Su Y, Swift M: Outcomes of adjuvant radiation therapy for breast cancer in women with ataxia-telangiectasia mutations. JAMA 286:2233-2234, 2001.
552. Broeks A, de Witte L, Nooijen A, et al: Excess risk for contralateral breast cancer in CHEK2*1100delC germline mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 83:91-93, 2004.
553. Cybulski C, Klu´zniak W, Huzarski T, et al: Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: A prospective cohort analysis. Lancet Oncol 16:638-644, 2015.
554. Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, et al: Family history, genetic testing, and clinical risk prediction: Pooled analysis of CHEK2 1100delC in 1,828 bilateral breast cancers and 7,030 controls. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18:230-234, 2009.
555. Kriege M, Hollestelle A, Jager A, et al: Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: Impact of adjuvant chemotherapy. Br J Cancer 111:1004-1013, 2014.

556. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al: CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer specific death, and increased risk of a second breast cancer. J Clin Oncol 30:4308-4316, 2012.
557. Contrast Manual [Electronic resource]. URL: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual.
558. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012 Feb 11;379(9815):570-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61092-1.
559. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn Ket al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer. 2006 Jan 15;106(2):237-46. doi: 10.1002/cncr.21610.
560. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Jan;37(1):78-83. doi: 10.1007/s00259-009-1217-7.
561. Ellner SJ, Hoh CK, Vera DR, et al. Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. Nucl Med Biol. 2003 Nov;30(8):805-10. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2003.10.001.
562. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J. 2008 May-Jun;14(3):250-4. doi: 10.1111/j.1524-4741.2008.00570.x.
563. Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). Breast Cancer Res Treat. 2009 Jun;115(3):591-4. doi: 10.1007/s10549-008-0159-2. Epub 2008 Aug 20.
564. Azim HA Jr, Peccatori FA, Scarfone G, et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1511-1512. doi: 10.1093/annonc/mdn396.
565. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Clin Breast Cancer. 2013 Feb;13(1):16-23. doi: 10.1016/j.clbc.2012.09.014.
566. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. JAMA. 1994 Jun 22-29;271(24):1905-6.
567. Isaacs Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. Gynecol Oncol. 2001 Mar;80(3):405-8. doi: 10.1006/gyno.2000.6080.
568. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. Lancet. 1997 Jul 19;350(9072):183. doi: 10.1016/S0140-6736(97)24029-8.
569. Gottschalk I, Berg C, Harbeck N, et al. Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report und Review of the Current Literature. Breast Care (Basel). 2011 Dec;6(6):475-478. doi: 10.1159/000335202.
570. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007 Aug;110(2 Pt 2):507-10. doi: 10.1097/01.AOG.0000267133.65430.44.

571. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol. 2005 Mar;105(3):642-3. doi: 10.1097/01.AOG.0000141570.31218.2b.
572. Keyser EA, Staat BC, Fausett MB, Shields AD. Pregnancy-associated breast cancer. Rev Obstet Gynecol. 2012;5(2):94-9.
573. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost. 1999 May;81(5):668-72.
574. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-egative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019 ;174(3):719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
575. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904–915. DOI: 10.1016/S1470–2045(18)30292–4.
576. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Publication Number: PD2-04.
577. Neven P. ESMO BC, Berlin 2022.
578. Llombart Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al. PARSIFAL-LONG: Extended follow-up of hormone receptorpositive/HER2-negative advanced breast cancer patients treated with fulvestrant and palbociclib vs letrozole and palbociclib in the PARSIFAL study. Oral presentation (RF01-03). SABCS 2023.
579. Bianchini G, Martin Jimenez M, Graff S, et al. 351P - Abemaciclib plus fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Subgroup analyses from the phase III postMONARCH trial. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S357-S405. 10.1016/annonc/annonc1579.
580. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
581. Tanguy M.L., Cabel L., Berger F. et al. Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2018;4:14. DOI: 10.1038/s41523-018-0068-4.
582. First-Line Abemaciclib Effective in ER+ Breast Cancer. Cancer Discov. 2017;7(11):OF6.
583. Giuliani J., Bonetti A. The introduction of a third CDK4/6 inhibitor does not change the cost-effectiveness profile in first and subsequent-lines after progression or relapse during previous endocrine therapy in patients with hormone receptor positive (HR+)/human epidermal receptor-2 negative (HER-2) advanced or metastatic breast cancer. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(6):1486–1491.
584. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic

breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. \
585. George W. Sledge Jr 1, Masakazu Toi 1, Patrick Neven et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
586. Imyanitov EN. Breast cancer therapy for *BRCA*1 carriers: moving towards platinum standard? Hered Cancer Clin Pract. 2009 Apr 20;7(1):8.
587. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA*1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1526-1535.
588. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины 2017;2:16–22.
589. Семиглазова Т.Ю., Клюге В.А., Каспаров Б.С. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных. Медицинский Совет 2018;10:108–16.
590. De Groef A., Van Kampen M., Dieltjens E. et al. Effectiveness of Postoperative Physical Therapy for Upper Limb Impairments Following Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. Archives of physical medicine and rehabilitation 2015.
591. Odynets T., Briskin Y., Todorova V. Effects of Different Exercise Interventions on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. Integr Cancer Ther 2019;18:1534735419880598. DOI: 10.1177/1534735419880598.
592. Pettee Gabriel K., Sternfeld B., Colvin A.B. et al. The impact of breast cancer on physical activity from midlife to early older adulthood and predictors of change post-diagnosis. J Cancer Surviv 2020;14(4):545–55. DOI: 10.1007/s11764-020-00879-7.
593. Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A. et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;9:Art.CD010192. DOI: 10.1002/14651858.CD010192.pub2.
594. Campbell K.L., Winters-Stone K.M., Wiskemann J. et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc 2019;51(11):2375–90. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002116.
595. Van Dijck S., Nelissen P., Verbelen H. et al. The effects of physical self-management on quality of life in breast cancer patient: A systematic review. The Breast 2016;28:20–8.
596. Lytvyn L., Zeraatkar D., Anbari A.B. et al. Conservative Intervention Strategies for Adult Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Oncol Nurs Forum 2020;47(5):E171–89. DOI: 10.1188/20.ONF.E171-E189.
597. Rasmussen G.H.F., Kristiansen M., Arroyo-Morales M. et al. Absolute and relative reliability of pain sensitivity and functional outcomes of the affected shoulder among women with pain after breast cancer treatment. PLoS One 2020;15(6):e0234118. DOI: 10.1371/journal.pone.0234118.

598. Cantarero-Villanueva I., Fernández-Lao C., Fernández-de-las-Peñas C. et al. Effectiveness of Water Physical Therapy on Pain, Pressure Pain Sensitivity, and Myofascial Trigger Points in Breast Cancer Survivors: A Randomized, Controlled Clinical Trial. Pain Medicine 2012;26(1):67–72.
599. Mourao e Lima M.T.B.R., Mourao e Lima J.G., Carvalho de Andrade M.F., Bergmann A. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. Lasers Med Sci 2012;18(4):884–90.
600. Carati C.J., Anderson S.N., Gannon B.J., Piller N.B. Treatment of Postmastectomy Lymphedema with Low-Level Laser Therapy. Cancer 2003;98:1114–22.
601. Robb K.A., Newham D.J., Williams J.E. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation *vs*. Transcutaneous Spinal Electroanalgesia for Chronic Pain Associated with Breast Cancer Treatments. Journal of Pain and Symptom Management 2007;4(33):410–9.
602. Chandwani K.D., Perkins G., Nagendra H.R. et al. Randomized, controlled trial of Yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. Journal of Clinical Oncology 2014;32(10):1058–66.
603. Belmonte R., Tejero M., Ferrer M. et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. Clinical Rehabilitation 2011;26(7):607–18.
604. Dos Santos S., Hill N., Morgan A. et al. Acupuncture for Treating Common Side Effects Associated with Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. Medical Acupuncture 2010;22(2):233–9.
605. Leal N.F.B.S., Carrara H.H.A., Vieira K.F., Ferreira C.H.J. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: A literature review. Rev. Latino-am. Enfermagem 2009;17(5):730–7.
606. Golant M., Altman T., Martin C. Managing cancer side effects to improve quality of life: a cancer psychoeducation program. Cancer Nurs 2003;26(1):37–44.
607. Kligman L., Wong R.K., Johnston M., Laetsch N.S. The treatment of lymphedema related to breast cancer: a systematic review and evidence summary. Support Care Cancer 2004;12:421–31.
608. Tatrow K., Montgomery G.H. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta‐analysis. J Behav Med 2006;29:17–27.
609. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. 2-е изд., доп. // А.М. Беляев и коллектив авторов / Ред. А.М. Беляев, В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Рогачев. СПб: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2018. 436 с.
610. Coleman E.A., Tulman L., Samarel N. et al. The effect of telephone social support and education on adaptation to breast cancer during the year following diagnosis. Oncol Nurs Forum Online 2005;32(4):822–9.
611. Meneses K.D., McNees P., Loerzel V.W. et al. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum Online 2007;34(5):1007–16.
612. Sandgren A.K., McCaul K.D. Long‐term telephone therapy outcomes for breast cancer patients. Psycho‐Oncology 2007;16(1):38–47.

613. Yates P., Aranda S., Hargraves M. et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early‐stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):6027–36.
614. Antoni M.H., Lechner S.C., Kazi A. et al. How stress management improves quality of life after treatment for breast cancer. J Consult Clin Psychol 2006;74(6):1143–52.
615. Cohen M., Fried G. Comparing relaxation training and cognitive‐behavioral group therapy for women with breast cancer. Res Soc Work Pract 2007;17(3):313–23.
616. Kissane D.W., Bloch S., Smith G.C. et al. Cognitive‐existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial. Psycho‐Oncology 2003;12(6):532–46.
617. Fukui S., Kugaya A., Okamura H. et al. A psychosocial group intervention for Japanese women with primary breast carcinoma. Cancer 2000;89(5):1026–36.
618. Dirksen S.R., Epstein D.R. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. J Adv Nurs 2008;61(6):664–75.
619. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 200 с.
620. Старцева О.И. Повторные операции в пластической эстетической хирургии. Дисс. д.м.н. М., 2010, 327 с.
621. Hall-Findlay E.J. Aesthetic Breast Surgery. Concepts and techniques. St.Louis. 2011, 706 p.
622. Hamdi M. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. Breast. 2013 Aug;22 Suppl 2:S100-5. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.019.
623. Coriddi M, Nadeau M, Taghizadeh M, Taylor A. Analysis of satisfaction and well-being following breast reduction using a validated survey instrument: the BREAST-Q. Plast Reconstr Surg. 2013 Aug;132(2):285-290. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829587b5.
624. Кораблева Н.П., Жолтиков В.В., Исмагилов А.Х., Дохов М.А., Лебедева Ю.В. Валидный опросник BREAST-Q для анализа результатов в эстетической хирургии молочных желез. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2020;(4):17-22.
625. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д. Анкета-опросник «Оценка косметических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы». Авторское право, зарегистрированное в базе данных интеллектуального регистратора IREG №201399 от 15.05.2020, в n`RIS (Национальный реестр интеллектуальной собственности) №458-929-626 от 13.05.2020.
626. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д. Анкета-опросник «Оценка эстетических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы». Авторское право, зарегистрированное в базе данных интеллектуального регистратора – обновленная версия IREG №2193709 от 13.06.2022, в n`RIS №466-220-384 от 13.06.2022.
627. Артюшенко Ю.В. Медико-социальная реабилитация женщин, больных раком шейки матки, раком молочной железы. Автореф. дисс. д.м.н. М., 1986.

628. Асеев А.В., Васютков В.Я. Качество жизни больных раком молочной железы – Тверь, 1999. 94 с.
629. Богомолов А.Д. Хирургическое лечение и реабилитация больных с хроническими лимфатическими отеками конечностей. Автореф. дисс. д.м.н. М., 1987. 40 с.
630. Васильев С.А. Определение специальности «пластическая хирургия». Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. №3, 2007, с. 14-18.
631. Васютков В.Я., Асеев А.В., Бала Л.Н. Качество жизни больных раком молочной железы до и после операции. Рос. онкол. журн. 1997. №1, с. 30-33.
632. Герасименко В.Н. Реабилитация онкологических больных. М., 1977.
633. Кондаков А.В., Козловская В.П. Комплексная реабилитация после мастэктомии. Практические рекомендации под ред. Рожковой Н.И. М., 2003. 16 с.
634. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Реабилитация больных, перенесших радикальную мастэктомию. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. №4. с 12-15.
635. Мельников Р.А., Шабашова Н.Я., Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М. О медицинской реабилитации больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 1981. Том XXVII. №7. с. 77-82.
636. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы / Под ред. Кристиан Дж. Габка, Хайнц Бомерт; пер. с англ. под ред. Миланова Н.О. М., 2010. 360 с.
637. Никитина Е.В., Желтова Е.В. Индивидуальная программа реабилитации женщин, инвалидизированных в результате радикального лечения рака молочной железы. Конгресс лимфологов России. Сборник материалов. М., 2000. с. 154.
638. Пластическая и эстетическая хирургия. Последние достижения. Под ред. М. Эйзенманн-Кляйн, К. Нейханн-Лоренц; пер. с англ. Под ред. А.М. Боровикова. М.: Практическая медицина, 2011. 448 с.
639. Стернюк Ю.М. Реабилитация больных раком молочной железы. Автореф. дисс. к.м.н. Киев, 1981. 22 с.
640. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб: Гиппократ, 1998. 744 с.
641. Миланов Н.О. Постмастэктомический синдром и его хирургическое лечение. Автореф. д.м.н. М., 1984. 28 с.
642. Пак Д.Д., Ермощенкова М.В. Хирургические осложнения радикальных мастэктомий и реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. М., 2011. 280 с.
643. O`Brien B, et al. Microsurgical suvgical technique. MJ Australia. 1970(1):722-724.
644. Абалмасов К.Г., Выренков Ю.Е., Малинин А.А. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей. Флеболимфология. 2000. №12. С. 13-16.
645. Осмоловская Н.Н. Микроциркуляторные нарушения при постмастэктомических отеках верхней конечности и методы их коррекции. Автореф. дисс. к.м.н. М., 1987. 22 с.
646. Пасов В.В., Бардычев М.С., Туркин О.И. и др. Профилактика вторичного лимфостаза верхних конечностей у больных раком молочной железы после комбинированного лечения. Российский онкологический журнал. 2003. №2. с. 21-26.
647. Шихкеримов Р.К., Вельшер Л.З., Савин А.А., Стаханов М.Л. и др. Клинические варианты постмастэктомического синдрома. Материалы Всероссийской конференции

«Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». М, 2010. с. 48.
648. Бенда К., Цыб А.Ф. и др. Лимфедема конечностей. Прага: Авиценум, 1987. 332 с.
649. Горшков С.З. Слоновость и ее хирургическое лечение. Дисс. д.м.н. М., 1967. 492 с.
650. Горшков С.З., Мусалатов Х.А. Слоновость конечностей и наружных половых органов. М.: Медицина, 2003.
651. Каримов А.Х. Постмастэктомический синдром (ПМС) и некоторые методы его предупреждения. Методические рекомендации. Баку, 1991. 28 с.
652. Козлов С.В. Комплексная диагностика и консервативное лечение постмастэктомического синдрома. Автореф. дисс. к.м.н. М., 1989. 20 с.
653. Слоним А.А. Осложнения хирургического лечения рака молочной железы у женщин. Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. М., 1988. 28 с.
654. Стаханов М.Л. Постмастэктомический синдром – классификация, диагностика, лечение, профилактика. Автореф. дисс. д.м.н. М., 2001, 44 с.
655. Поташов Л.В., Бубнова Н.А., Орлов Р.С., Борисов А.В. и др. Хирургическая лимфология. СПб, 2002. 273 с.
656. Мясникова М.О. Обоснование и оценка эффективности методов диагностики и лечения больных с постмастэктомическим отеком верхней конечности. Автореф. д.м.н. СПб, 2002. 39 с.
657. Hemmati M, Rojhani-Shirazi Z, Zakeri ZS, et al. The effect of the combined use of complex decongestive therapy with electrotherapy modalities for the treatment of breast cancer-related lymphedema: a randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Sep 3;23(1):837. doi: 10.1186/s12891-022-05780-1.
658. Noh S, Hwang JH, Yoon TH, et al. Limb Differences in the Therapeutic Effects of Complex Decongestive Therapy on Edema, Quality of Life, and Satisfaction in Lymphedema Patients. Ann Rehabil Med. 2015 Jun;39(3):347-59. doi: 10.5535/arm.2015.39.3.347.
659. Keskin D, Dalyan M, Ünsal-Delialioğlu S, Düzlü-Öztürk Ü. The results of the intensive phase of complete decongestive therapy and the determination of predictive factors for response to treatment in patients with breast cancer related-lymphedema. Cancer Rep (Hoboken). 2020 Apr;3(2):e1225. doi: 10.1002/cnr2.1225.
660. Michopoulos E, Papathanasiou G, Vasilopoulos G, et al. Effectiveness and Safety of Complete Decongestive Therapy of Phase I: A Lymphedema Treatment Study in the Greek Population. Cureus. 2020 Jul 19;12(7):e9264. doi: 10.7759/cureus.9264.
661. Al Onazi MM, Campbell KL, Thompson RB, et al. Decongestive progressive resistance exercise with an adjustable compression wrap for breast cancer-related lymphoedema (DREAM): protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2022 Apr 4;12(4):e053165. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053165.
662. Buragadda S, Alhusaini AA, Melam GR, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. J Phys Ther Sci. 2015 Sep;27(9):2743-8. doi: 10.1589/jpts.27.2743.
663. Casley-Smith JR. The importance of the lymphatic system. Ann R Coll Surg Engl. 1985 Jul;67(4):272.

664. Mobarakeh ZS, Mokhtari-Hesari P, Lotfi-Tokaldany M, et al. Combined decongestive therapy and reduction of pain and heaviness in patients with breast cancer-related lymphedema. Support Care Cancer. 2019 Oct;27(10):3805-3811. doi: 10.1007/s00520-019-04681-9.
665. Rockson SG. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1937-1944. doi: 10.1056/NEJMcp1803290.
666. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, et al. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. J Vasc Res. 1997 Jul-Aug;34(4):306-11. doi: 10.1159/000159238.
667. Малинин А.А. Хирургическая и микрохирургическая коррекция заболеваний лимфатической системы. Анналы хирургии. 2001. №2. с. 16 – 19.
668. de Sire A, Losco L, Lippi L, et al. Surgical Treatment and Rehabilitation Strategies for Upper and Lower Extremity Lymphedema: A Comprehensive Review. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 19;58(7):954. doi: 10.3390/medicina58070954.
669. Выренков Ю.Е., Полинов А.В. Лимфовенозный анастомоз: Учебное пособие. М.: ЦОЛИУВ, 1982. 21 с.
670. Абалмасов К.Г., Егоров Ю.С. Хирургические методы лечения постмастэктомического синдрома. Российский онкологический журнал. 1997. №4. с. 7-11.
671. Баллюзек Ф.В., Ачба З.И., Муминов Ш.М. Превентивные лимфодренирующие вмешательства. II съезд лимфологов России. Тезисы докладов. СПб, 2005. с. 19 – 21.
672. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д. Значение микрохирургической техники в профилактике осложнений после радикальных масткэтомий. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (Электронный журнал, часть 2). Т. 16. №4. 2016.
673. Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. Microsurgery. 2006;26(1):65-9. doi: 10.1002/micr.20214.
674. Pappalardo M, Starnoni M, Franceschini G, et al. Breast Cancer-Related Lymphedema: Recent Updates on Diagnosis, Severity and Available Treatments. J Pers Med. 2021 May 12;11(5):402. doi: 10.3390/jpm11050402.
675. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2013 Mar;46(1):1-11.
676. Cheng MH, Pappalardo M, Lin C, et al. Validity of the Novel Taiwan Lymphoscintigraphy Staging and Correlation of Cheng Lymphedema Grading for Unilateral Extremity Lymphedema. Ann Surg. 2018 Sep;268(3):513-525. doi: 10.1097/SLA.0000000000002917.
677. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2013 Nov;132(5):1305-1314. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4d626.
678. Thompson N. Buried dermal flap operation for chronic lymphedema of the extremities. Ten-year survey of results in 79 cases. Plast Reconstr Surg. 1970 Jun;45(6):541-8. doi: 10.1097/00006534-197006000-00003.
679. Абалмасов К.Г. Диагностика лимфатических отеков конечностей: Учебное пособие. М.: ЦОЛИУВ, 1988. 40 с.

680. Антоненкова Н.Н. Комплексное лечение постмастэктомического отека конечностей у онкологических больных. Автореф. дисс. к.м.н. Минск, 1999. 24 с.
681. Ермощенкова М.В. Выбор метода лечения постмастэктомического отёка на основании данных лимфосцинтиграфии верхних конечностей. Сборник материалов Ежегодной Сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых учёных. Бюллетень НЦССХ «Сердечно-сосудистые заболевания». 2003. Т.4. №6. с. 239.
682. Ермощенкова М.В. Значение лимфосцинтиграфии в диагностике постмастэктомического отёка. Материалы Второй научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». М. 2001. с. 80.
683. Ермощенкова М.В. Постмастэктомический отёк. Особенности диагностики. Материалы IX Региональной конференции молодых учёных «Проблемы прикладной анатомии и хирургии». СПб, 2001. с. 61-63.
684. Ермощенкова М.В. Особенности лимфотока в верхних конечностях после радикального лечения рака молочной железы по данным лимфосцинтиграфии. Тезисы Международной научной конференции студентов и молодых учёных «Актуальні проблеми клінічноі і теоретичноі медицини». Днепропетровск, Украина. 2001. с. 118.
685. Зербино Д.Д., Миланов Н.О., Абалмасов К.Г., Котык А.Е. Корреляция лимфографических и патогистологических изменений при постмастэктомическом синдроме. Вопросы онкологии. 1990. Том 36. №9. с. 1111-1114.
686. Мясникова М.О., Седов В.М., Дмитриева Л.А., Кацев В.М., Ермощенкова М.В. Лимфосцинтиграфия в диагностике и прогнозировании постмастэктомического отёка конечности. Вопросы онкологии. 2003. Т.49. №1. С. 85-87.
687. Зедгенидзе Г.А., Цыб А.Ф. Клиническая лимфография. М.: Медицина, 1977. 290 с.
688. Петровский Б.В., Крылов В.С. Микрохирургия. М., 1976.
689. Седов В.М., Мясникова М.О., Кацев В.М., Ермощенкова М.В. Характеристика лимфотока у больных с постмастэктомическим синдромом по данным лимфосцинтиграфии. Вестник хирургии. 2002. №3. с. 40-43.
690. Хромов Б.М. Хирургия лимфатической системы. Хирургия 1973. №1. с.122 – 127.
691. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. Plast Reconstr Surg. 2011 May;127(5):1979-1986. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820cf5df.
692. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, et al. Indocyanine Green Lymphography Findings in Limb Lymphedema. J Reconstr Microsurg. 2016 Jan;32(1):72-9. doi: 10.1055/s-0035-1564608. Epub 2015 Sep 30.
693. Jørgensen MG, Toyserkani NM, Hansen FCG, et al. Prospective Validation of Indocyanine Green Lymphangiography Staging of Breast Cancer-Related Lymphedema. Cancers (Basel). 2021 Mar 26;13(7):1540. doi: 10.3390/cancers13071540.
694. Lee GK, Perrault DP, Bouz A, et al. Surgical Treatment Modalities for Lymphedema. J Aesthet Reconstr Surg. 2016, 2:13. doi: 10.4172/2472-1905.100022.
695. Nielubowich J. Surgical lymphaticovenous anastomosis. Minerva Cardiolog. 1967(15):254-256.

696. Pappalardo M, Cheng M.-H. Lymphoscintigraphy Interpretation, Staging, and Lymphedema Grading. In: Cheng M.-H., Chang D.W., Patel K.M., editors. Principles and Practice of Lymphedema Surgery. 2nd ed. Elsevier; San Leandro, CA, USA: 2021. pp. 39–51.
697. Ивашков В. Ю. Трансплантация паховых лимфатических узлов в лечении вторичного лимфатического отека руки. Двойное контрастирование лимфоузлов. Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2016. № 3. С. 57-63.
698. Campisi C, Eretta C, Pertile D, et al. Microsurgery for treatment of peripheral lymphedema: long-term outcome and future perspectives. Microsurgery. 2007;27(4):333-8. doi: 10.1002/micr.20346.
699. Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Масри А.А. Липосакция и липофиллинг в реабилитации больных раком молочной железы. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. № 4, 2018. С. 82.
700. Покровский А., Савченко Т., Фролков Ю. Аспирационная методика в хирургическом лечении лимфедемы конечностей. Врач. – март 1996, с. 21-22.
701. Савченко Т.В., Фролков Ю.А., Покровский А.В. Использование аспирационной методики в хирургическом лечении лимфедемы конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 1996. №2. с. 35-43.
702. Baumeister RGH, Wallmichrath J, Weiss M, Baumeister SHC, Frick A. Microsurgical lymphatic vascular grafting and secondary liposuction: Results of combination treatment in secondary lymphedema. Lymphology. 2020;53(1):38-47.
703. Brorson H. Liposuction in Lymphedema Treatment. J Reconstr Microsurg. 2016 Jan;32(1):56-65. doi: 10.1055/s-0035-1549158.
704. Freire M, Neto MS, Garcia EB, Quaresma MR, Ferreira LM. Quality of life after reduction mammaplasty. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2004;38(6):335-9. doi: 10.1080/02844310410034295.
705. Haines TP, Sinnamon P. Early arm swelling after breast surgery: changes on both sides. Breast Cancer Res Treat. 2007 Jan;101(1):105-12. doi: 10.1007/s10549-006-9274-0.
706. Hull MM. Lymphedema in women treated for breast cancer. Semin Oncol Nurs. 2000 Aug;16(3):226-37. doi: 10.1053/sonc.2000.8117.
707. Chang DW, Masia J, Garza R 3rd, et al. Lymphedema: Surgical and Medical Therapy. Plast Reconstr Surg. 2016 Sep;138(3 Suppl):209S-218S. doi: 10.1097/PRS.0000000000002683.
708. Pappalardo M, Chang DW, Masia J, et al. Summary of hands-on supermicrosurgery course and live surgeries at 8th world symposium for lymphedema surgery. J Surg Oncol. 2020 Jan;121(1):8-19. doi: 10.1002/jso.25619.
709. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2020;53(1):3-19.
710. Lahmann P.H., Friedenreich C., Schuit A.J. et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(1):36-42.

711. Chlebowski R.T., Luo J., Anderson G.L. et al. Weight change in postmenopausal women and breast cancer risk in the women's health initiative observational study. SABCS 2017 Abstr. GS5-07.
712. Li L., Zhong Y., Zhang H. et al. Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Mol Clin Oncol 2017;7(1):76–80. DOI: 10.3892/mco.2017.1259.
713. Wang K., Li F., Chen L., et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Oncotarget 2017;8(46):81109-24.
714. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B. et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet 2013;381(9880):1827–34.
715. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97(22):1652-62.
716. Goss P.E., Ingle J.N., Ales-Martin L.J. et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011;364(25):2381–91.
717. Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383(9922):1041–8.
718. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woodfs J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999, 340(2):77–84.
719. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. 56 с.
720. Van Verschuer V.M.T., Maijers M.C., van Deurzen C.H.M., Koppert L.B. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. Gland Surg 2015;4(6):467–75.
721. McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(19):3938–43.
722. Boughey J.C., Hoskin T.L., Degnim A.C. et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy is Associated with a Survival Advantage in High-Risk Women with a Personal History of Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2010;17(10):2702–9.
723. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др. Профилактика *BRCA*-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные. Онкогинекология 2012;(1):68–72.
724. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Шахзадовой А.О. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, − 2020. − илл. − 252 с.
725. Johnson L.N., Dillon K.E., Sammel M.D. et al. Response to ovarian stimulation in patients facing gonadotoxic therapy. Reprod Biomed Online 2013;26:337–344.

726. Lambertini M., Moore H.C.F., Leonard R.C.F. et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. J Clin Oncol 2018;36:1981–90.
727. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation; Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020: and www.eshre.eu/guidelines.
728. Azim H.A. Jr, Kroman N., Paesmans M. et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013;31(1):73–9.
729. Bedoschi G., Navarro P.A., Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. Future Oncol 2016;12(20):2333–44.
730. Codacci-Pisanelli G., Del Pup L., Del Grande M. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced ovarian damage in breast cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113:90–6. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.009.
731. Morgan S., Anderson R.A., Gourley C. et al. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update 2012;18(5):525–35.
732. Marder W., McCune W.J., Wang L. et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. Gynecol Endocrinol 2012;28:624–7.
733. Shapira M., Raanani H., Feldman B. et al. *BRCA* mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2015;104:1162–7.
734. Das M., Shehata F., Moria A. et al. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. Fertil Steril 2011;96:122–5.
735. Alvarez R.M., Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. Hum Reprod 2018;33:2051–9.
736. Lekovich J., Lobel A.L.S., Stewart J.D. et al. Female patients with lymphoma demonstrate diminished ovarian reserve even before initiation of chemotherapy when compared with healthy controls and patients with other malignancies. J Assist Reprod Genet 2016;33(5):657–62.
737. Edib Z, Jayasinghe Y, Hickey M, Stafford L, Anderson RA, Su HI, Stern K, Saunders C, Anazodo A, Macheras-Magias M, Chang S, Pang P, Agresta F, Chin-Lenn L, Cui W, Pratt S, Gorelik A, Peate M. Exploring the facilitators and barriers to using an online infertility risk prediction tool (FoRECAsT) for young women with breast cancer: a qualitative study protocol. BMJ Open. 2020 Feb 10;10(2):e033669.
738. Silvestris E, Dellino M, Cafforio P, Paradiso AV, Cormio G, D'Oronzo S. Breast cancer: an update on treatment-related infertility. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Mar;146(3):647-657.
739. Boots C.E., Meister M., Cooper A.R. et al. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet 2016;33:971–80.
740. Rodgers R.J., Reid G.D., Koch J. et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Hum Reprod 2017;32:1033–45.

741. Cavagna F., Pontes A., Cavagna M. et al. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. Curr Oncol 2018;25:e527–32.
742. Marklund A. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer – a prospective nationwide Swedish multicenter study. Human reproduction 2020; article in press.
743. Checa Vizcaino M.A., Corchado A.R., Cuadri M.E. et al. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. Reprod Biomed Online 2012;24:606–10.
744. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P.E. et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecol Endocrinol 2013;29:993–6.
745. Oktay K., Buyuk E., Libertella N. et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol 2005;23:4347–53.
746. Pereira N., Hancock K., Cordeiro C.N. et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytesdagger. Gynecol Endocrinol 2016;32:823–6.
747. Muteshi C., Child T., Ohuma E., Fatum M. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase stimulation – cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018;230:10–4.
748. Reddy J., Turan V., Bedoschi G. et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. J Assist Reprod Genet 2014;31:927–32.
749. Garcia-Velasco J.A., Domingo J., Cobo A. et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril 2013;99:1994–9.
750. Cobo A., Garcia-Velasco J.A., Domingo J. et al. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? Fertil Steril 2013 May;99(6):1485-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.050.
751. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, et al. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3):474-480. doi: 10.1097/AOG.0000000000001248.
752. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1811-1816. doi: 10.1093/annonc/mdx184.
753. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol. 2017 Sep 1;28(9):2225-2232. doi: 10.1093/annonc/mdx285.

754. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jan;51(1):77-86. doi: 10.1002/uog.18934.
755. Sinha N, Letourneau JM, Wald K, et al. Antral follicle count recovery in women with menses after treatment with and without gonadotropin-releasing hormone agonist use during chemotherapy for breast cancer. J Assist Reprod Genet. 2018 Oct;35(10):1861-1868. doi: 10.1007/s10815-018-1203-8.
756. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. J Natl Cancer Inst. 2019 Feb 1;111(2):210-213. doi: 10.1093/jnci/djy185.
757. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD. et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994 Apr;191(1):245-8. doi: 10.1148/radiology.191.1.8134581.
758. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. AJR Am J Roentgenol. 2011 Mar;196(3):716-22. doi: 10.2214/AJR.09.3662. Erratum in: AJR Am J Roentgenol. 2011 May;196(5):1237.
759. American College of Radiology. ACR manual on contrast media, 2015. Available at: https://www.acr.org//media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast-manual/2016_Contrast_Media.pdf?la=en. Accessed January 10, 2017.
760. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). Breast Cancer. 2004;11(4):339-42. doi: 10.1007/BF02968040.
761. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3158-68. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.010.
762. Oktay K, Buyuk E, Davis O, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. Hum Reprod. 2003 Jan;18(1):90-5. doi: 10.1093/humrep/deg045.

Состав рабочей группы

Главный эксперт

Семиглазов Владимир Федорович, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отдела ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Руководитель рабочей группы

Палтуев Руслан Маликович, доктор медицинских наук, генеральный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов», старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Авторы дополнений 2026:

1. **Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
2. **Горбунова Вера Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
3. **Демидов Сергей Михайлович,** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург.
4. **Колядина Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
5. **Родионов Валерий Витальевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
6. **Семиглазов Владислав Владимирович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт- Петербург.
7. **Трофимова Оксана Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва.

Состав рабочей группы

1. **Апанасевич Владимир Иосифович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный университет», заведующий лабораторией ядерной медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Хабаровск.
2. **Артамонова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением №1 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
3. **Ашрафян Лев Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
4. **Бесова Наталия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
5. **Бирюкова Альбина Михайловна**, кандидат медицинских наук, заведующая по клинической работе научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
6. **Божок Алла Александровна,** доктор медицинских наук, Санкт-Петербург.
7. **Бусько Екатерина Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ, Санкт-Петербург.
8. **Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
9. **Высоцкая Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.
10. **Горбань Нина Андреевна**, кандидат медицинских наук, начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва.
11. **Горбунова Вера Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
12. **Гриневич Вячеслав Николаевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкопатологии МНИОИ им. П.А. Герцена − филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва.
13. **Дашян Гарик Альбертович**, доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург.

14. **Демидов Сергей Михайлович,** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург.
15. **Ермощенкова Мария Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая I онкологическим отделением (отделением онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы) ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва.
16. **Захарова Наталья Александровна**, доктор медицинских наук.
17. **Зернов Константин Юрьевич**, кандидат медицинских наук, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
18. **Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва.
19. **Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО, Обнинск.
20. **Каспаров Борис Сергеевич**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по амбулаторной помощи заведующий клинико-диагностическим отделением, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
21. **Киселева Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск.
22. **Клюге Валерия Алексеевна**, врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
23. **Ковлен Денис Викторович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры курортологии и физиотерапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.
24. **Кометова** Член РООМ к.м.н. Влада Владимировна**,** кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкопатологии ФГБУ «НМИЦ Акушерства гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
25. **Кондратьева Кристина Орхановна**, медицинский психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
26. **Константинова Мария Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

27. **Корытова Луиза Ибрагимовна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
28. **Колядина Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
29. **Комяхов Алесандр Валерьевич**, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург.
30. **Копп Михаил Валериевич**, доктор медицинских наук, профессор медицинского университета «Реавиз», Самара.
31. **Королева Ирина Альбертовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара.
32. **Криворотько Петр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
33. **Крутов Антон Андреевич**, и.о. заведующего отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
34. **Кудайбергенова Асель Галимовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург.
35. **Латипова Дилором Хамидовна**, доктор медицинских наук, врач отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург.
36. **Летягин Виктор Павлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
37. **Лубенникова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрдник химиотерапевтического отделения №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
38. **Лунькова Мария Николаевна**, научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск.
39. **Любченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ КО ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

40. **Манихас Алексей Георгиевич**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
41. **Манихас Георгий Моисеевич**, доктор медицинских наук, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
42. **Мартиросян Яна Ованнесовна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
43. **Маслюкова Елизавета Александровна**, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург.
44. **Назаренко Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
45. **Новиков Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург.
46. **Обухова Ольга Аркадьевна**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реабилитации, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), член Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN), Москва.
47. **Орлова Рашида Вахидовна**, доктор медицинских наук, профессор медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург.
48. **Пароконная Анастасия Анатольевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
49. **Портной Сергей Михайлович**, доктор медицинских наук, Фрау Клиник, Москва.
50. **Проценко Светлана Анатольевна**, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
51. **Родионов Валерий Витальевич**, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
52. **Савостикова Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва.

53. **Сазонов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по науке, заведующий патологоанатомическим отделением ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург.

54. **Семенова Анна Игоревна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

55. **Семиглазов Владислав Владимирович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт- Петербург.

56. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург.

57. **Степанова Александра Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач-реабилитолог центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Союза Реабилитологов России, член Российского Общества Онкологов, Член Международной Академии K-Taping, Москва.

58. **Топузов Эльдар Эскендерович**, доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург.

59. **Трофимова Оксана Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва.

60. **Уйманов Виктор Алексеевич**, доктор медицинских наук, врач- радиотерапевт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

61. **Филоненко Елена Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, заведующий центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва.

62. **Ходорович Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, руководитель клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва.

63. **Хохлова Светлана Викторовна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.

64. **Хуламханова Марина Муратовна**, врач-физиотерапевт, врач-онколог отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.
65. **Черенков Вячеслав Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по инновационной, консультативной и научной работе ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород.
66. **Черных Марина Васильевна**, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи
2. Врачи акушеры-гинекологи
3. Врачи-радиотерапевты
4. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

УУР	Расшифровка
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года,а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.