Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2026 года
Протокол №259

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

I. Вводная часть

1.1. Коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (далее – МКБ-10) / Международной классификации болезней 11-го пересмотра (далее – МКБ-11) таблица 1 [2].

Код МКБ-10	Наименование заболеваний и состояний	Код МКБ-11	Наименование заболеваний и состояний
C50.0	Злокачественное новообразование соска и ареолы молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.1	Злокачественное новообразование центральной части молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.2	Злокачественное новообразование верхне-внутреннего квадранта молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.3	Злокачественное новообразование нижне-внутреннего квадранта молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.4	Злокачественное новообразование верхненаружного	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные

	квадранта молочной железы		
C50.5	Злокачественное новообразование нижне-наружного квадранта молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.6	Злокачественное новообразование подмышечной части молочной железы	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.8	Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более локализаций	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
C50.9	Рак молочной железы неуточненной локализации	2C6Z	Злокачественные новообразования молочной железы неуточненные
D05	Карцинома in situ молочной железы	2E65.Z	Карцинома in situ молочной железы неуточненная

1.2. Дата разработки и пересмотра клинического протокола: 2022 год (пересмотр 2026 год).

1.3. Сокращения, используемые в клиническом протоколе, таблица 2.

ABC 5	(англ. Advanced Breast Cancer) распространенный рак молочной железы
AKT1	(англ. Protein Kinase B (PKB)) (протеинкиназа B): серин/треонин-киназа
AUC	Area Under the Curve (параметр для расчета дозы препаратов платины, таких как карбоплатин)
BRCA 1/2	(англ. Breast Cancer Gene) гены рака молочной железы 1/2
gBRCA1/2m	Герминальная мутация в генах BRCA1/2
CPS	Combined Positive Score (показатель для оценки PD-L1)
CDK	(англ. Cyclin-Dependent Kinases) циклинзависимые киназы
ctDNA	circulating tumor DNA

DIBH	Deep Inspiration Breath Hold (облучение на задержке дыхания)
EBRT	Дистанционная (внешняя) лучевая терапия (External Beam Radiation Therapy)
ECOG	(англ. Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния онкологического пациента до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5-балльной системе (рекомендована Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний).
EFS	Event-Free Survival - бессобытийная выживаемость (выживаемость без любых заранее оговорённых событий)
ER	Estrogen Receptor - рецептор эстрогена. РЭ — рецептор эстрогена.
G / Grade	степень злокачественности / дифференцировки
HER2	(англ. Human Epidermal Growth Factor Receptor) рецептор эпидермального фактора роста человека 2
HR	Hormone-receptor – гормональный статус опухоли
IBC	inflammatory breast cancer- воспалительный РМЖ
IGRT	Лучевая терапия под визуальным контролем (Image-Guided Radiation Therapy)
IMRT	Интенсивно-модулированная лучевая терапия (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
Ki67	Маркер пролиферативной активности опухолевой клетки, он оценивается в процентах и показывает какой процент опухолевых клеток активно делится
LH-RH	(англ. Luteinizing hormone-releasing hormone) лютеинизирующий гонадотропный рилизинг гормон
MSI	(англ. Microsatellite Instability) Микросателлитная нестабильность
NGS	(англ. Next Generation Sequencing) Секвенирование нового поколения
NTRK	(англ. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) нейротрофическая киназа рецептора тирозина)
OFS	Овариальная супрессия
OS	Общая выживаемость
PALB2	PALB2, партнер и локализатор гена BRCA2
RapidArc	Технология динамического облучения в виде дуг

PARP ингибитор / PARPi	(англ. poly (ADP-ribose) polymerase) (PARP) ингибитор фермента поли (аденозиндифосфат-рибозы) полимеразы
PD-L1	(англ. Programmed Death Ligand 1) Лиганд запрограммированной смерти 1
PFS	Progression-Free Survival – английские сокращения для общей, выживаемость без прогрессирования (безрецидивная выживаемость).
PI3K	(англ. Phosphatidylinositol 3-Kinase) Фосфатидилинозитол-3-киназа
PIK3CA	(англ. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha Coding Antigen) Ген, кодирующий PI3K
PR	Progesterone Receptor - рецептор прогестерона. РП — рецептор прогестерона.
PTEN	(англ. Phosphatase and Tensin Homolog) (фосфатаза и тенсин-гомолог) липидфосфатаза-супрессор опухолей
PTV	Planning Target Volume (планируемый мишенный объем в радиационной онкологии)
RCB	Residual Cancer Burden – индекс остаточной опухолевой нагрузки.
RECIST	критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию
SBRT	Стереотаксическая лучевая терапия тела (Stereotactic Body Radiation Therapy)
SERD / SERM	селективные деградаторы / модуляторы рецепторов эстрогена
TMB	(англ. Tumor Mutation Burden) Опухолевая мутационная нагрузка
TILs	Tumor-Infiltrating Lymphocytes (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты).
VMAT	Объемно-модулированная лучевая терапия в виде дуг (Volumetric Modulated Arc Therapy)
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧН	Абсолютное число нейтрофилов
БСЛУ	Биопсия сторожевых лимфатических узлов
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
в/в	Внутривенно
в/м	Внутримышечно
Гр	Грей
ГРГ / ЛГРГ / LH-RH	Гонадотропин-рилизинг гормон

ГТ	Гормонотерапия
ЗНО	Злокачественное новообразование
ИА	Ингибитор ароматазы
ИГХ	Иммуногистохимическое (исследование)
КСФ	Колониестимулирующие факторы
КТ	Компьютерная томография
ЛТ	Лучевая терапия
ЛФК	Лечебная физическая культура
мрРМЖ	Местнораспространенный рак молочной железы
рРМЖ	Ранний рак молочной железы
мРМЖ	Метастатический рак молочной железы
МРТ	Магнитно-резонансная томография
Мтс	Метастаз
ОБП	Органы брюшной полости
ОГК	Органы грудной клетки;
ОК	Оральные контрацептивы
ОМТ	Органы малого таза
п/к	Подкожно
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
pCR	pathologic complete response(полный патоморфологический ответ)
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	Рак молочной железы
РОД	Разовая очаговая доза
РП	Рецепторы прогестерона
РЭ	Рецепторы эстрогена
БСЛУ	Биопсия сигнального лимфатического узла
СОД	Суммарная очаговая доза
ССС	Сердечно-сосудистая система;
ТНРМЖ	Трижды негативный рак молочной железы TNM
TNM	Tumor Node Metastasis
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХТ	Химиотерапия
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭТ	Эндокринная терапия
ЭхоКГ	Эхокардиография

CISH	хромогенная гибридизация in situ
FISH	Флуоресцентная гибридизация in situ
#	Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)

1.4. Пользователи клинического протокола: онкологи, маммологи, хирурги, химиотерапевты, радиационные онкологи, генетики, терапевты, патоморфологи, врачи общей практики.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности [3].

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7. Термины и определения:

Рак молочной железы (РМЖ) - злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из ткани молочной железы и характеризующаяся различными морфологическими и молекулярно-биологическими подтипами [4,5]

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) - подтип РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и гиперэкспрессии/амплификации HER2 [5,6].

HER2-положительный рак молочной железы - подтип РМЖ, характеризующийся гиперэкспрессией белка HER2 и/или амплификацией гена ERBB2 (HER2) [5,7].

Люминальный тип рака молочной железы - гормон-рецептор-положительный подтип РМЖ, характеризующийся экспрессией ER и/или PR и подразделяющийся на люминальный А и люминальный В подтипы [5,8].

gBRCA - герминальная мутация генов BRCA1 или BRCA2, выявляемая в нормальных клетках организма и ассоциированная с наследственным синдромом рака молочной железы и яичников [9].

pCR (pathological complete response) - патологический полный ответ; отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах после завершения неоадъювантной терапии (ypT0/Tis ypN0) [5,10].

RCB (Residual Cancer Burden) - индекс остаточной опухолевой нагрузки после неоадъювантной терапии, учитывающий размеры остаточной опухоли, клеточность и состояние регионарных лимфатических узлов [11,12].

TILs (Tumor-Infiltrating Lymphocytes) - опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, характеризующие степень иммунной инфильтрации опухолевой ткани [13].

Общая выживаемость (Overall Survival, OS) - период времени от момента постановки диагноза или начала лечения до смерти пациента от любой причины [14,15].

Выживаемость без прогрессирования (Progression-Free Survival, PFS) - период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти пациента от любой причины [15,16].

Бессобытийная выживаемость (Event-Free Survival, EFS) - период времени от начала лечения до возникновения любого неблагоприятного события, включая прогрессирование заболевания, рецидив или смерть [5,10].

Первичная гормонорезистентность - рецидив заболевания в течение первых 2 лет адъювантной эндокринной терапии либо прогрессирование заболевания в течение первых 6 месяцев эндокринной терапии при метастатическом РМЖ [15].

Вторичная гормонорезистентность - рецидив заболевания после первых 2 лет адъювантной эндокринной терапии, в течение 12 месяцев после её завершения либо прогрессирование заболевания спустя ≥6 месяцев эндокринной терапии при метастатическом РМЖ [15].

ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) — это шкала ESMO, которая используется в прецизионной онкологии для оценки клинической значимости геномных (молекулярных) мишеней и их пригодности для таргетной терапии [17].

Oncotype Dx - это коммерческий геномный (на основе РНК) тест экспрессии генов, который используется для оценки риска рецидива и пользы химиотерапии при раннем ER+ / HER2− раке молочной железы [18].

Воспалительный рак молочной железы - редкая и агрессивная форма местнораспространенного РМЖ, характеризующаяся быстрым клиническим

прогрессированием, диффузной инфильтрацией кожи молочной железы и высокой частотой лимфоваскулярной инвазии.

1.8. Классификация заболевания или состояния (по этиологии, стадиям, течению и другое);

Классификация TNM злокачественных опухолей - Рак молочной железы (9-издание) [19]

Правила классификации

Классификация применяется только к карциномам, относится как к мужской, так и к женской молочной железе. При наличии нескольких синхронных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации используется опухоль с наибольшей категорией Т. Синхронный двусторонний рак молочной железы классифицируется отдельно для каждой железы, чтобы обеспечить разделение случаев по гистологическому типу.

Анатомические зоны

1. Сосок (C50.0)
2. Центральная часть (C50.1)
3. Верхневнутренний квадрант (C50.2)
4. Нижневнутренний квадрант (C50.3)
5. Верхненаружный квадрант (C50.4)
6. Нижненаружный квадрант (C50.5)
7. Подмышечный хвост (C50.6)

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются:

1. Подмышечные (ипсилатеральные)

Включают межгрудные узлы (узлы Роттера) и лимфатические узлы вдоль подмышечной вены и её притоков, которые подразделяются на:

- Уровень I (нижняя подмышечная область): лимфоузлы латеральнее латерального края малой грудной мышцы
- Уровень II (средняя подмышечная область): лимфоузлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы, а также межгрудные лимфоузлы (Роттера)
- Уровень III (верхушечная подмышечная область): верхушечные лимфоузлы и узлы медиальнее медиального края малой грудной мышцы, исключая подключичные/подключично-надключичные узлы

2. Подключичные (ипсилатеральные)
3. Внутренние грудные (ипсилатеральные)

Лимфоузлы в межреберных промежутках вдоль края грудины в эндоторакальной фасции.

4. Надключичные (ипсилатеральные)

Примечание

Интрамаммарные лимфоузлы кодируются как подмышечные лимфоузлы I уровня. Любые другие лимфоузлы считаются отдалёнными метастазами (M1), включая шейные или контралатеральные внутренние грудные лимфоузлы.

Клиническая классификация TNM

T - Первичная опухоль

cTX - первичная опухоль не может быть оценена

cT0 - признаков первичной опухоли нет

cTis - карцинома in situ

cT1 - опухоль ≤2 см в наибольшем измерении

cT1mi - микроинвазия ≤0,1 см

cT1a - >0,1 см, но ≤0,5 см

cT1b - >0,5 см, но ≤1 см

cT1c - >1 см, но ≤2 см

cT2

Опухоль >2 см, но ≤5 см

cT3

Опухоль >5 см

cT4

Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу

cT4a - распространение на грудную стенку

cT4b - изъязвление, сателлитные кожные узлы или отёк кожи («лимонная корка»)

cT4c - сочетание T4a и T4b

cT4d - воспалительный рак молочной железы

Примечания

- *Микроинвазия - проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани с очагом ≤0,1 см. При множественных очагах учитывается только самый крупный очаг.*
- *Инвазия только дермы не соответствует T4. Грудная стенка включает рёбра, межрёберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудную мышцу.*
- *Воспалительный рак характеризуется диффузным плотным уплотнением кожи с рожистоподобным краем, обычно без подлежащего узла.*

N - Регионарные лимфатические узлы

cNX - регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

cN0 - метастазов в регионарных лимфоузлах нет

cN1

Метастазы в подвижных ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах I–II уровней

cN2

фиксированные/спаянные подмышечные лимфоузлы I–II уровней или клинически выявленные внутренние грудные лимфоузлы без поражения подмышечных

Подкатегории:

cN2a - фиксированные или спаянные подмышечные лимфоузлы

cN2b - только внутренние грудные лимфоузлы

cN3

поражение подключичных лимфоузлов или внутренние грудные + подмышечные лимфоузлы или надключичные лимфоузлы

Подкатегории:

cN3a - подключичные лимфоузлы

cN3b - внутренние грудные и подмышечные лимфоузлы

cN3c - надключичные лимфоузлы

M - Отдалённые метастазы

cM0 - отдалённых метастазов нет

cM1 - имеются отдалённые метастазы

Патоморфологическая классификация pTNM

pT - Первичная опухоль

Патологическая классификация требует исследования первичной карциномы без макроскопической опухоли по краям резекции. Категории pT соответствуют категориям cT.

Примечание

Размер опухоли определяется по инвазивному компоненту. Если имеется большой компонент in situ (например 4 см) и маленький инвазивный компонент (например 0,5 см), опухоль классифицируется как pT1a.

pN - Регионарные лимфатические узлы

Для патологической классификации необходимо удаление и исследование как минимум лимфоузлов I уровня подмышечной области. Обычно исследуют ≥6 лимфоузлов.

pNX - лимфоузлы не могут быть оценены

pN0 - метастазов нет

Изолированные опухолевые клетки (ITC)

Одиночные клетки или небольшие скопления ≤0,2 мм. Они не учитываются как положительные лимфоузлы.

pN1

Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфоузлах и/или внутренних грудных лимфоузлах

pN1mi - микрометастазы >0,2 мм, но ≤2 мм

pN1a - 1–3 подмышечных лимфоузла, минимум один >2 мм

pN1b - внутренние грудные лимфоузлы

pN1c - подмышечные + внутренние грудные

pN2

Метастазы в 4–9 подмышечных лимфоузлах или клинически выявленных внутренних грудных лимфоузлах

pN2a - 4–9 подмышечных лимфоузлов

pN2b - внутренние грудные лимфоузлы

pN3

pN3a - ≥10 подмышечных лимфоузлов или подключичные лимфоузлы

pN3b - внутренние грудные + положительные подмышечные

pN3c - надключичные лимфоузлы

Классификация после лечения (yp)

- yp-классификация основывается на клинической стадии до лечения с учетом операционных и патологических данных.
- Категории ypT и ypN соответствуют pT и pN.
- Категория ypT определяется по крупнейшему непрерывному очагу остаточного инвазивного рака.
- При множественных очагах используется суффикс «m».
- Рекомендуется использовать метод оценки остаточной опухолевой нагрузки (Residual Cancer Burden).

pM - Отдалённые метастазы

Для pM см. общие правила TNM.

Классификация R:

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

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

Таблица 3. Стадии РМЖ.

Стадия	**TNM**
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0–T1 N1mi M0
IIA	T0–T1 N1 M0 / T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 / T3 N0 M0
IIIA	T0–T2 N2 M0 / T3 N1–N2 M0

IIIB	T4 N0–N2 M0
IIIC	Любая T N3 M0
IV	Любая T Любая N M1

Таблица 4. Международная гистологическая классификация опухолей молочной железы [20]

ICD-O код	Гистологический тип
Классификация эпителиальных опухолей молочной железы согласно ВОЗ (WHO classification of epithelial tumours of the breast)	
Доброкачественные эпителиальные пролиферации и предопухолевые изменения	
	Обычная протоковая гиперплазия
	Поражения из столбчатых клеток, включая плоскую эпителиальную атипию.
	Атипичная протоковая гиперплазия
Аденоз и доброкачественные склерозирующие поражения	
	Склерозирующий аденоз
8401/0	Апокриновая аденома
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубец / комплексное склерозирующее поражение
Аденомы	
8211/0	Тубулярная аденома БДУ (без дополнительных уточнений)
8204/0	Лактирующая аденома

8503/0	Протоковая аденома БДУ
Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8940/0	Плеоморфная аденома
8983/0	Аденомиоэпителиома БДУ
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Папиллярные новообразования	
8503/0	Внутрипротоковая папиллома
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярный вариант
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
Неинвазивная лобулярная неоплазия	
	Атипичная лобулярная гиперплазия
8520/2	Лобулярная карцинома in situ БДУ
	Классическая лобулярная карцинома in situ

	Экспансивная лобулярная карцинома in situ
8519/2	Плеоморфная лобулярная карцинома in situ
Протоковая карцинома in situ (DCIS)	
8500/2	Внутрипротоковая неинфильтрирующая карцинома БДУ
	DCIS низкой степени ядерной атипии
	DCIS промежуточной степени ядерной атипии
	DCIS высокой степени ядерной атипии
Инвазивный рак молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома БДУ
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Липид-секретирующая карцинома
8315/3	Гликоген-секретирующая карцинома
8520/3	Лобулярная карцинома БДУ
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Крибриформная карцинома БДУ
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома БДУ
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы

8401/3	Апокриновая аденокарцинома
8575/3	Метапластическая карцинома БДУ
Редкие опухоли и опухоли слюнножелезистого типа	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденоидно-кистозная карцинома
	Классическая аденоидно-кистозная карцинома
	Солидно-базалоидная аденоидно-кистозная карцинома
	Аденоидно-кистозная карцинома с высокозлокачественной трансформацией
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Полиморфная аденокарцинома
8509/3	Высококлеточная карцинома с обратной полярностью, TCCRP
Нейроэндокринные новообразования	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль БДУ
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, 1 степень
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, 2 степень
8246/3	Нейроэндокринная карцинома БДУ
8041/3	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома

8013/3	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
Классификация фиброэпителиальных опухолей и гамартом молочной железы согласно ВОЗ (WHO classification of fibroepithelial tumours and hamartomas of the breast)	
	Гамартома
9010/0	Фиброаденома БДУ
9020/1	Филлоидная опухоль БДУ
	Перидуктальная стромальная опухоль
9020/0	Доброкачественная филлоидная опухоль
9020/1	Пограничная филлоидная опухоль
9020/3	Злокачественная филлоидная опухоль
Классификация опухолей соска молочной железы согласно ВОЗ (WHO classification of tumours of the nipple)	
Эпителиальные опухоли	
8407/0	Сирингома БДУ
8506/0	Аденома соска
8540/3	Болезнь Педжета молочной железы
Классификация мезенхимальных опухолей молочной железы согласно ВОЗ (WHO classification of mesenchymal tumours of the breast)	
Сосудистые опухоли	
9120/0	Гемангиома БДУ
	Перилобулярная гемангиома

	Венозная гемангиома
	Кавернозная гемангиома
	Капиллярная гемангиома
	Ангиоматоз
	Обычный ангиоматоз
	Капиллярный ангиоматоз
9126/0	Атипичное сосудистое поражение
	Лимфатическое атипичное сосудистое поражение, напоминающее лимфангиому
	Сосудистое атипичное поражение, напоминающее гемангиому или гемангиому типа «hobnail» (гвоздя)
9120/3	Постлучевая ангиосаркома
	Эпителиоидная ангиосаркома
9120/3	Ангиосаркома
	Эпителиоидная ангиосаркома
Фибробластические и миофибробластические опухоли	
8828/0	Узловой фасциит
8825/0	Миофибробластома
8821/1	Фиброматоз десмоидного типа
8825/1	Воспалительная миофибробластическая опухоль

	Эпителиоидная воспалительная миофибробластическая саркома
Опухоли оболочек периферических нервов	
9560/0	Шваннома БДУ
	Клеточная шваннома
	Эпителиоидная шваннома
	Плексиформная шваннома
	Меланотическая шваннома
9540/0	Нейрофиброма БДУ
	Диффузная нейрофиброма
	Атипичная нейрофиброма
	Плексиформная нейрофиброма
9580/0	Гранулярноклеточная опухоль БДУ
9580/3	Злокачественная гранулярноклеточная опухоль
Опухоли гладкой мускулатуры	
8890/0	Лейомиома БДУ
	Кожная (пилярная) лейомиома
	Лейомиома соска/ареолы (muscularis mamillae et areolae)
	Лейомиома паренхимы молочной железы

8890/3	Лейомиосаркома БДУ
Адипоцитарные опухоли	
8850/0	Липома БДУ
8861/0	Ангиолипома БДУ
8850/3	Липосаркома БДУ
Другие мезенхимальные опухоли и опухолеподобные поражения	
–	Псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия

Таблица 5. Классификация по фенотипу, основанная на биологических особенностях РМЖ [21]

Фенотипы	**Описание**
Люминальный А	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/neu – негативный1 Ki 67 – низкий (<20%)
Люминальный В HER2 – негативный	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/neu – негативный Ki 67 – высокий (>20%)
Люминальный В HER2 – позитивный	РЭ(+) и/или РП(+) HER2/Neu – позитивный2 Ki 67 – любой
Тройной негативный3	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – негативный
HER2-позитивный (не люминальный)	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – позитивный (не люминальный)

таблица6. Принципы HER2 тестирования методом ИГХ при инвазивном РМЖ

Категория результата	шкала / паттерн	Критерии	Клиническое значение
Отрицательный	0 (полное отсутствие мембранного окрашивания)	Окрашивание отсутствует	HER2 белок не определяется. HER2-negative / HER2-null
Отрицательный	0+ с мембранным окрашиванием	Неполное слабое/едва заметное мембранное окрашивание ≤10% опухолевых клеток	HER2-negative. В исследовании DESTINY-Breast06 расценивается как HER2-ultralow
Отрицательный	1+	Неполное слабое/едва заметное мембранное окрашивание >10% опухолевых клеток	HER2-negative. Соответствует HER2-low
Неопределённый (equivocal)	2+	Слабое или умеренное полное мембранное окрашивание >10% опухолевых клеток или интенсивное полное мембранное окрашивание ≤10% опухолевых клеток	Требуется подтверждение методом ISH/FISH для оценки амплификации HER2 (ERBB2)
Положительный	3+	Интенсивное полное мембранное окрашивание >10% опухолевых клеток	HER2-positive. Показана HER2-targeted терапия

Примечания

- *При результате HER2 2+ обязательно выполнение ISH/FISH.*
- *При ISH positive → HER2-положительный статус.*
- *При ISH negative → HER2-отрицательный статус (возможная категория HER2-low).*
- *HER2-low включает IHC 1+ и IHC 2+/ISH-negative.*
- *HER2-ultralow: минимальное неполное мембранное окрашивание ≤10% клеток.*

Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию

Показатели оценки pCR (pathologic complete response)

Патологический полный ответ (pCR) — отсутствие признаков инвазивной опухоли в молочной железе и/или регионарных лимфатических узлах после завершения неоадъювантной системной терапии.

Наиболее используемые критерии оценки pCR:

- ypT0 ypN0 — отсутствие инвазивной и неинвазивной опухоли (включая carcinoma in situ) в молочной железе и лимфатических узлах.
- ypT0/is ypN0 — отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатических узлах; допускается наличие carcinoma in situ.
- ypT0/is — отсутствие инвазивного компонента в молочной железе независимо от статуса лимфатических узлов.

Категории остаточной опухоли после неоадъювантной терапии

- Полный патологический ответ (pCR) — ypT0/is ypN0.
- Частичный патологический ответ — уменьшение объема инвазивной опухоли и/или поражения лимфатических узлов.
- Отсутствие ответа / резидуальная болезнь — сохранение значительного объема инвазивной опухоли после лечения.

Клиническое значение pCR

Достижение pCR ассоциировано:

- с улучшением безрецидивной выживаемости;
- повышением общей выживаемости;
- наиболее выраженным прогностическим значением при:
  - HER2-положительном РМЖ;
  - трижды негативном раке молочной железы

Residual Cancer Burden (RCB) — стандартизированная система количественной оценки объема остаточной опухоли после неоадъювантной системной терапии при раке молочной железы.

Показатель используется для прогностической стратификации пациентов и оценки эффективности проведенного лечения.

Параметры, используемые для расчета RCB

Расчет индекса RCB основывается на следующих морфологических параметрах:

- размеры ложа остаточной опухоли;
- процент остаточной инвазивной карциномы;
- доля carcinoma in situ;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- размер наибольшего метастаза в лимфатическом узле.

Для стандартизированного расчета используется валидированный калькулятор MD Anderson Cancer Center [22].

Формула используемая для расчета RCB

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

- где d1, d2 - микроскопические размеры ложа опухоли;

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

- LN - число лимфатических узлов с метастазами.

- dmet - наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

- RCB - 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) - значение индекса 0;

- RCB - I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

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

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

Гистологическая степень злокачественности (G)

Для инвазивной карциномы рекомендуется использовать Nottingham Histological Score.

Ноттингемская модификация системы Bloom-Richardson основана на оценке следующих параметров:

1. образование опухолевых тубул/желез,
2. ядерный полиморфизм,
3. количество митотических фигур в наиболее митотически активных участках опухоли.

Каждый параметр оценивается в 1, 2 или 3 балла.

Интерпретация суммарного балла

- 3-5 баллов - высокодифференцированная опухоль (Grade I)
- 6-7 баллов - умеренно дифференцированная опухоль (Grade II)
- 8-9 баллов - низкодифференцированная опухоль (Grade III)

Гистологическая степень злокачественности является важным прогностическим фактором выживаемости.

1. Образование опухолевых тубул (железистых структур)

Оценка

- 1 балл - тубулярные структуры составляют >75% опухоли
- 2 балла - тубулярные структуры составляют 10-75% опухоли
- 3 балла - тубулярные структуры составляют <10% опухоли

Примечания

При оценке необходимо учитывать общий архитектурный рисунок опухоли.

Для подсчёта учитываются только тубулы с чётко определяемым центральным просветом.

2. Ядерный полиморфизм

Оценка

1 балл

- минимальная вариабельность размеров и формы ядер;
- размер ядер <1,5 размеров ядер доброкачественного эпителия;
- равномерный хроматин;
- ядрышки отсутствуют либо малозаметны.

2 балла

- умеренная вариабельность размеров и формы ядер;
- размер ядер в 1,5-2 раза больше ядер доброкачественного эпителия;
- ядрышки обычно визуализируются, но небольшие.

3 балла

- выраженная вариабельность размеров и формы ядер;
- размер ядер >2 размеров ядер доброкачественного эпителия;
- часто определяются крупные, выраженные ядрышки.

Примечания

Оценка проводится в участках с наиболее выраженной атипией.

Для инфильтративной лобулярной карциномы большее значение придается ядерному полиморфизму, поскольку тубулообразование и митотическая активность варьируют незначительно. Для некоторых вариантов предложена двухуровневая система оценки (ядерная степень 1 против 2/3).

3. Количество митозов

Подсчёт проводится в наиболее митотически активной зоне опухоли в 10 полях зрения большого увеличения (HPF).

Таблица 7. Критерии оценки

Балл	**Вариант (a)**	**Вариант (b)**	**Вариант (c)**

1 балл	0-5	0-9	0-11
2 балла	6-11	10-19	12-22
3 балла	≥12	≥20	≥23

Примечания

- *Подсчёт митозов выполняется по периферическому инвазивному краю опухоли в наиболее митотически активной области.*
- *Анализируют 10 полей зрения, не обязательно смежных.*
- *Следует выбирать поля с максимальным количеством опухолевой ткани. Необходимо избегать плохо сохранённых участков.*
  Исключаются из подсчёта
- *гиперхромные ядра,*
- *кариорексис,*
- *апоптотические клетки.*

Учитываются только чётко распознаваемые митотические фигуры.Быстрая ориентировочная оценка митотической активности менее точна.

Таблица 8. Итоговая система оценки

Признак	**Подкатегория**	**Балл**
1. Тубулообразование	>75% опухоли	1
	10–75% опухоли	2
	<10% опухоли	3
2. Ядерный полиморфизм	Минимальная вариабельность	1
	Умеренная вариабельность	2
	Выраженная вариабельность	3
3. Митотическая активность	Согласно таблице митозов	1-3

Таблица 9. Интерпретация суммарного результата

Суммарный балл	Grade	Характеристика
3-5	Grade I	Высокодифференцированная опухоль
6-7	Grade II	Умеренно дифференцированная опухоль
8-9	Grade III	Низкодифференцированная опухоль

Прогностические факторы при раке молочной железы

Основные опухолевые факторы

- TNM
- Воспалительный рак
- Гистологическая степень
- ER/HER2 статус
- Количество пораженных лимфоузлов
- Размер опухоли
- Лимфоваскулярная инвазия
- Статус краев резекции

Факторы пациента

- Возраст
- Менопаузальный статус
- Пол
- Ожирение

Дополнительные факторы

- PR-рецепторы
- Ki-67
- PD-L1 с подсчетом CPS
- BRCA1/2 мутации
- TILs
- Генетические сигнатуры

Факторы среды и системы здравоохранения

- Доступность лечения
- Опыт центра
- Социально-экономический статус
- Доступ к диагностике
- Предшествующая лучевая терапия грудной клетки

II. Методы, подходы и процедуры диагностики:

2.1. Диагностические критерии:

1) Жалобы и анамнез

Наиболее частые жалобы:

- пальпируемое образование в молочной железе;
- локальное уплотнение или асимметрия;
- втяжение кожи или соска;
- изменение формы молочной железы;
- выделения из соска, особенно геморрагические;
- увеличение подмышечных, надключичных лимфоузлов;
- боль или дискомфорт в молочной железе;
- признаки воспалительного РМЖ (эритема, отек, peau d'orange);
- симптомы метастатического процесса: боли в костях, одышка, неврологическая симптоматика, потеря массы тела.

Анамнестические данные:

- возраст начала заболевания;
- семейный анамнез BRCA-ассоциированных опухолей;
- мутации BRCA1/2, PALB2, TP53 и др.;
- возраст менархе и менопаузы;
- гормональная терапия и прием ОК;
- репродуктивный анамнез;
- предшествующее облучение грудной клетки;
- перенесенные опухоли молочной железы;
- сопутствующие заболевания и ECOG статус.

2) Физикальное обследование

Обязательные элементы обследования:

- билатеральный осмотр молочных желез;
- оценка размеров и локализации образования;
- оценка кожи и сосково-ареолярного комплекса;
- выявление признаков воспалительного процесса;
- пальпация подмышечных, подключичных, надключичных лимфоузлов;
- оценка послеоперационных изменений;
- оценка общего соматического статуса по ECOG.

3) Лабораторные и инструментальные исследования

Таблица 10. Основные лабораторные исследования

Исследование	Уровень доказательности
Общий анализ крови	I-A

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, ЩФ)	I-A
Коагулограмма	II-A
Определение менопаузального статуса	II-A
Определение уровня ФСГ и общего эстрадиола у женщин ≤50 лет с гормонозависимым РМЖ (по клиническим показаниям)	II-A
Цитологическое исследование	I-A
Гистологическое исследование (гистологический тип, grade, митотическая активность, сосудистая инвазия, TILs, некрозы, кальцинаты)	I-A
ИГХ-исследование: РЭ, РП, HER2	I-A
Ki67	I-A
Определение амплификации HER2/neu методом FISH/CISH при сомнительном HER2 статусе	I-A
Дополнительные ИГХ-маркёры при необходимости (CK5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120, Topoisomerase IIa)	III-B

Молекулярно-генетические исследования при РМЖ

Молекулярно-генетические исследования при РМЖ являются неотъемлемой частью персонализированного подхода к диагностике, стратификации риска и выбору таргетной терапии. Их применение позволяет выявлять как наследственные (герминальные), так и соматические мутации, определяющие прогноз заболевания, вероятность рецидива, а также чувствительность к различным видам системного лечения.

Таблица 11. Перечень молекулярно- генетических исследований при РМЖ.

Исследование	Показания	материал для исследования	Уровень доказательности
герминальные	возраст до 45 лет, отягощенный	периферическая кровь, слюна, моча	1

мутации BRCA1/2	семейный анамнез, ТНРМЖ, синхронный РМЖ, РМЖ у мужчин		
PALB2	Наследственный РМЖ	периферическая кровь, слюна, моча	1
PIK3CA AKT PTEN	HR+/HER2- мРМЖ	ткань опухоли(возможно использование первичного материала)	1 1 2А
ESR1	Прогрессирование на ЭТ	ткань опухоли(предпочтительна из мтс очага)	1
PD-L1	ТНРМЖ	опухолевая ткань	1
MSI/TMB	Метастатическое заболевание	опухолевая ткань	2А
NTRK	Рефрактерные редкие случаи	опухолевая ткань	2А
NGS панель	Распространенный/метастатический процесс	опухолевая ткань/ периферическая кровь	2А

Таблица 12. Основные методы диагностики

Исследование	Уровень доказательности
Двусторонняя диагностическая маммография	I-A
Контрастная спектральная маммография (CESM)	I-A
УЗИ молочных желез	I-A
УЗИ регионарных лимфоузлов	I-A

Пункционная биопсия опухолевого образования	I-A
Core needle biopsy (трепан-биопсия)	I-A
Ре-биопсия метастатических очагов**	I-B
Секторальная резекция молочной железы с экспресс-гистологией	II-A
ИГХ-исследование	I-A
HER2-подтверждение методом FISH/CISH при сомнительном результате	I-A
Клипирование первичной опухоли и/или биопсированного лимфоузла перед неоадъювантной терапией*	II-A
Дуктография (при подозрении на внутрипротоковое образование)	II-B

Примечание: **Установка маркера/металлической метки непосредственно в первичную опухоль для дальнейшего наблюдения. Метод позволяет обнаружить ложе опухоли даже при полной регрессии основного очага и адекватно оценить степень RCB.*

*** проводится при прогрессировании процесса из доступных метастатических (при технической возможности забора материала) с последующим гистологическим и ИГХ исследованием.*

Таблица 13. Дополнительные методы диагностики

Исследование	**Показания**	**Уровень доказательности**
МРТ молочных желез с контрастированием	Мультифокальный/ мультицентрический рост, высокая плотность молочных желез, оккультный рак, возраст <30 лет, BRCA1/2, наличие имплантатов, LCIS	II- A

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства / УЗИ малого таза	Поиск отдаленных метастазов	II- A
КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием / МРТ ОБП	Неоднозначные или малоинформативные результаты УЗИ	II- A
КТ грудной клетки / ОГК	Стадирование при III–IV стадии, подозрение на метастатическое поражение лёгких	II- A
ПЭТ/КТ	Подозрение на метастатический процесс, неоднозначные результаты стандартного стадирования	II- A
Сцинтиграфия костей	Боль в костях, повышение ЩФ, подозрение на костные метастазы	II- A
МРТ головного мозга с в/в контрастированием	Неврологическая симптоматика, подозрение на метастазы	II- A
КТ головного мозга с в/в контрастированием	При невозможности выполнения МРТ	II- A
ЭхоКГ	До HER2-терапии и в процессе лечения	I-A
Денситометрия	Перед ИА и при длительной ЭТ	I-A

Примечания

- *Регулярный (каждые 2 года) маммографический скрининг рекомендуется женщинам со средним риском в возрасте 40-76 лет [I, A].*
- *Скрининг у женщин с выраженным семейным анамнезом или известными герминальными мутациями BRCA1/2 и другими патогенными вариантами высокого риска должен проводиться в соответствии с клиническими*

рекомендациями по снижению риска и скринингу рака при наследственных синдромах рака молочной железы и яичников(см ниже) [III, A].

- *Дальнейшее диагностическое обследование основывается на клиническом осмотре и визуализирующих методах исследования, включая двустороннюю маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) обеих молочных желез и регионарных лимфатических узлов (ЛУ), либо трехмерную цифровую маммографию при наличии симптомов [I, A].*
- *Цифровой томосинтез молочной железы (с синтетической маммографией или без неё), а также контраст-усиленная маммография могут рассматриваться как альтернативные методы там, где они доступны и целесообразны [II, B].*
- *Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез рекомендуется в случаях неопределённости после стандартной визуализации, а также в особых клинических ситуациях [например, семейный рак молочной железы, ассоциированный с герминальными мутациями BRCA1/2 (gBRCA1/2m) и другими патогенными вариантами высокого риска, лобулярный рак, подозрение на мультифокальность и/или мультицентричность, наличие грудных имплантов] [I, A].*
- *Оценка отдалённых метастазов (кости, печень и лёгкие) рекомендуется только пациентам со стадией IIb и выше (особенно при выраженном поражении лимфатических узлов), пациентам с высоким риском рецидива при первичной диагностике и/или симптомным пациентам [III, A].*
- *Патоморфологическая оценка до начала лечения, включая полную гистоморфологическую, иммуногистохимическую и, при необходимости, молекулярную оценку, рекомендуется на момент постановки диагноза и должна включать гистологическое исследование первичной опухоли и гистологическое/цитологическое исследование подмышечных лимфатических узлов (при клиническом подозрении на их поражение) [I, A].*
- *Оценка должна включать определение гистологического типа, степени злокачественности и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биомаркеров: рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PgR), рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2), а также маркера пролиферации, такого как Ki-67 [I, A]. FISH-тестирование следует проводить при сомнительном результате ИГХ по HER2 (HER2 2+) [I, A; шкала клинической значимости молекулярных мишеней ESMO (ESCAT): I-A].*
- *Иммуногистохимическое исследование с определением стандартных биомаркеров (ER, PR, HER2 и Ki-67) должно проводиться исключительно на инвазивном компоненте опухоли.*
- *Опухоли следует классифицировать по биологическим подтипам, определяемым на основании рутинного гистологического и ИГХ-исследования, как люминальный A-подобный, люминальный B-подобный, HER2-положительный и трижды негативный [I, A].*
- *В случаях HR-положительного, HER2-негативного раннего рака молочной железы, когда существуют сомнения относительно показаний к адъювантной*

химиотерапии (после учёта всех клинических и патоморфологических факторов), могут использоваться тесты экспрессии генов и оценка эндокринного ответа в предоперационном периоде [II, B].

- *Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) могут предоставлять дополнительную прогностическую и предиктивную информацию, особенно при трижды негативном раке молочной железы и HER2-положительном раке молочной железы, однако чётких пороговых значений TILs для принятия лечебных решений не существует [I, B].*
- *Уровень экспрессии PD-L1 не следует использовать для принятия решений о лечении при раннем раке молочной железы (EBC) [I, E].*
- *Герминальное тестирование на патогенные варианты BRCA1/2 и последующее генетическое консультирование следует рекомендовать пациентам, соответствующим установленным национальным критериям, а также пациентам с ранним HER2-отрицательным раком молочной железы высокого риска, которые являются потенциальными кандидатами на адъювантную терапию PARP ингибиторами.*

Морфологическая и биомаркерная диагностика

Обязательное определение:

- гистологического типа опухоли;
- степени дифференцировки (Grade);
- ER;
- PR;
- HER2;
- Ki67;
- PD-L1 с подсчетом CPS при тройном негативном РМЖ;
- герминальных мутаций BRCA1/2 при мРМЖ и прогрессировании заболевания для решения вопроса о назначении PARP-ингибиторов;

ПЦР/NGS для выявления в ткани мутаций PIK3CA/AKT/PTEN при HR-позитивном/ HER2- негативном мРМЖ

Дополнительно рекомендуется:

- комплексное геномное профилирование (CGP/NGS) у пациентов с агрессивным течением заболевания, высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от стандартной терапии, при распространённом тройном негативном и прогрессирующем HER2+ РМЖ;
- повторная оценка ER/PR/HER2/Ki67 при метастазировании, если это клинически возможно.

Таблица 14. Генные экспрессионные тесты для принятия решения об адъювантной системной терапии при рРМЖ

Тест	Предиктивное значение	Прогностическое значение	Категория предпочтения	Категория доказательности
21-генный тест (Oncotype DX) при pN0	Да	Да	Предпочтительный	1
21-генный тест (Oncotype DX) при pN1 (1–3 поражённых лимфоузла)	Да	Да	Для постменопаузальных пациенток — предпочтительный;	1 / 2A
70-генный тест (MammaPrint) при pN0 и pN1 (1–3 поражённых лимфоузла)	Не определено	Да	Другие	1
50-генный тест (Prosigna) при pN0 и pN1 (1–3 поражённых лимфоузла)	Не определено	Да	Другие	2A
12-генный тест (EndoPredict) при pN0 и pN1 (1–3 поражённых лимфоузла)	Не определено	Да	Другие	2A
Индекс рака молочной железы (Breast Cancer Index, BCI)	Предиктивное значение в отношении пользы продлённой адъювантной эндокринной терапии	Да	Другие	2A

Примечания:

Oncotype Dx: У пациенток в пременопаузе с pT1–3, pN1 (1–3 положительных лимфоузла), HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и Recurrence Score <26 добавление химиотерапии к эндокринной терапии ассоциировалось со снижением риска отдалённого рецидива по сравнению только с эндокринной терапией. Однако остаётся неясным, обусловлен ли эффект супрессией функции яичников. Для данной группы возможно рассмотрение: 1) химиотерапии с последующей эндокринной терапией; либо 2) OFS в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы.

Oncotype Dx: У пациенток в постменопаузе с pT1b/c–2, pN0, HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и Recurrence Score 0–10 риск отдаленного рецидива составляет <4%; при Recurrence Score 11–25 добавление химиотерапии к эндокринной терапии не продемонстрировало преимущества. У пациенток в постменопаузе с pT1–3, pN1 (1–3 положительных лимфоузла), HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и Recurrence Score <26 также не выявлено пользы от добавления химиотерапии к эндокринной терапии.

Oncotype Dx: У пациенток в постменопаузе с pT1–3, HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и pN0 либо pN1 (1–3 положительных лимфоузла) при Recurrence Score ≥26 рекомендуется добавление химиотерапии к эндокринной терапии.

Oncotype Dx: У пациенток в пременопаузе с pT1b/c–2, pN0, HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и Recurrence Score <16 добавление химиотерапии к эндокринной терапии не продемонстрировало преимущества.

Oncotype Dx: У пациенток в пременопаузе с pT1b/c–2, pN0, HR-положительным, HER2-негативным РМЖ и Recurrence Score 16–25 возможно небольшое преимущество от добавления химиотерапии к эндокринной терапии, однако остаётся неясным, связано ли оно с супрессией функции яичников, индуцированной химиотерапией. Для данной группы возможно рассмотрение: 1) химиотерапии с последующей эндокринной терапией; либо 2) OFS в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы.

Oncotype Dx: У пациенток в пременопаузе с HR-положительным, HER2-негативным, pN0 РМЖ и Recurrence Score ≥26 рекомендуется добавление химиотерапии к эндокринной терапии.

MammaPrint (70-gene): У пациенток с высоким клиническим риском и низким геномным риском применение химиотерапии ассоциировалось с улучшением 8-летней безрецидивной выживаемости без отдалённых метастазов. Наибольшая потенциальная польза отмечалась у пациенток моложе 50 лет, что может свидетельствовать о влиянии индуцированной химиотерапией супрессии функции яичников.

Prosigna (PAM50): У пациенток с HR-положительным, HER2-негативным, pN0 РМЖ низкий риск рецидива (0–40) соответствует благоприятному прогнозу независимо от размера опухоли. У пациенток с pN1 (1–3 положительных лимфоузла) и низким риском рецидива риск отдалённого рецидива через 10 лет на фоне только эндокринной терапии составляет <3,5%.

EndoPredict (12-gene): У пациенток с HR-положительным, HER2-негативным, pN0 РМЖ низкий риск по 12-генному тесту ассоциирован с благоприятным прогнозом; у пациенток с 1–3 поражёнными лимфоузлами риск отдалённого рецидива через 10 лет составляет около 5,6%. Тест обладает прогностической значимостью как у пациенток, получавших только эндокринную терапию, так и химиоэндокринную терапию.

Breast Cancer Index (BCI): У пациенток с HR-положительным, HER2-негативным РМЖ BCI (H/I) Low ассоциирован с низким риском позднего рецидива и отсутствием значимого преимущества от продления эндокринной терапии. BCI (H/I) High ассоциирован с повышенным риском позднего рецидива и может использоваться для отбора пациенток, которым потенциально показано продление адъювантной эндокринной терапии.

КРИТЕРИЙ	НИЗКИЙ	ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ	ВЫСОКИЙ
Размер опухоли	T1	T2	T3
Узлы	N0	NO-N1	Любое N+ (особенно ≥4)
Grade	G1	G2	G3
Ki-67 Биология (тип опухоли)	Luminal A	Luminal B	Luminal B Агрессивная (TNBC или HER2+)
Применение химиотерапии	нет	?* *Решение после геномного тестирования	Да
Применение ингибиторов CDK4/6	нет	нет	Да
	Часто достаточно эндокринотерапии, химиотерапия может не потребоваться	Это самая “серая зона”, где клинический и геномный риск могут расходиться. Решение индивидуальное, часто используют молекулярные тесты (Oncotype DX, MammaPrint и др.)	Показано интенсивное адъювантное лечение (химио-, таргетная, ± CDK4/6 при HR+).

Мониторинг метастатического РМЖ

Мониторинг лечения метастатического рака молочной железы должен включать комплексную оценку состояния пациентки с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования для определения:

- эффективности проводимой терапии;
- переносимости лечения;
- признаков прогрессирования заболевания;
- токсичности лечения.

Оценка состояния пациентки должна основываться на:

- жалобах и симптомах;
- данных физикального осмотра;
- оценке функционального статуса;
- изменении массы тела;
- лабораторных показателях;
- результатах визуализирующих методов исследования;
- при необходимости — опухолевых маркерах.

Методы мониторинга

Лабораторные исследования

Рекомендуется контроль:

- общего анализа крови;
- биохимического анализа крови;
- функции печени;
- уровня кальция;
- щелочной фосфатазы;
- других показателей по клиническим показаниям.

Инструментальные методы

Для оценки ответа на лечение используются:

- КТ;
- МРТ;
- ПЭТ/КТ;
- сцинтиграфия костей;
- другие методы визуализации по показаниям.

При динамическом наблюдении рекомендуется использовать один и тот же метод визуализации для корректного сравнения результатов.

Оценка ответа на лечение

Результаты обследований классифицируются как:

- ответ на лечение;
- стабилизация заболевания;
- неопределенный статус;
- прогрессирование заболевания.

Для оценки ответа рекомендуется использовать общепринятые критерии:

- RECIST;

- критерии ВОЗ (WHO).

Частота мониторинга

Частота обследований определяется индивидуально в зависимости от:

- биологического подтипа опухоли;
- объема метастатического поражения;
- проводимого лечения;
- клинического состояния пациентки;
- скорости течения заболевания.

У пациенток с длительной стабилизацией заболевания возможно уменьшение частоты контрольных обследований.

Циркулирующие опухолевые клетки (CTC) и ctDNA

Текущее положение

Использование:

- циркулирующих опухолевых клеток (CTC),
- циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA)

в настоящее время не включено NCCN в стандартный алгоритм мониторинга метастатического рака молочной железы.

Прогностическое значение

Повышенный уровень CTC после 3 недель первой линии химиотерапии ассоциирован с:

- более низкой выживаемостью без прогрессирования (PFS);
- снижением общей выживаемости (OS).

Однако изменение терапии только на основании повышения CTC не продемонстрировало улучшения выживаемости.

Клиническое применение

Использование CTC и ctDNA может рассматриваться как дополнительный прогностический инструмент, однако не должно заменять:

- клиническую оценку;
- методы визуализации;
- стандартные критерии оценки ответа на лечение.

Принципы наблюдения

Мониторинг должен проводиться:

- до начала новой линии терапии;
- в процессе лечения для оценки эффективности;
- при подозрении на прогрессирование заболевания.

Тактика наблюдения определяется индивидуально мультидисциплинарной командой.

4) Показания для консультации узких специалистов:

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

- консультация гинеколога (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога до начала лечения по поводу РМЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациентки в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациенток детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [25];
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- консультация сосудистого хирурга(при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- консультация пульмонолога (при наличии остаточной патологии со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).
- консультация генетика включает оценку наследственного риска, подбор молекулярно-генетического тестирования и интерпретацию результатов для пациента и его семьи.

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

- Для стандартизации и упрощения критериев оценки ответа на терапию опухолей используется международная шкала RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Критерии оценки ответа солидных опухолей).
- Согласно RECIST 1.1, выделяют следующие типы ответа для таргетных очагов.

1. Полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов.
2. Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.
3. Стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%. (Для RECIST 1.0 от 25 до 50%).
4. Прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

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

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

Таблица 15. Критерии RECIST 1.1 для контроля изменений очаговых образований при лечении [23]

Образования	Солидные Измеряемые: более 10 мм в диаметре Неизмеряемые: менее 10 мм в диаметре, включая другие размеры, затруднительные для измерения(относятся к нетаргетным Оценить возможность повторения измерений образования при следующем контрольном исследовании
Таргетные образования	1–5 образований 2 в одном органе
Нетаргетные образования	Все остальные образования относят к нетаргетным, их измерять не обязательно, регистрируют только наличие или отсутствие
Измерения	Наибольший диаметр в аксиальной плоскости. Регистрируется сумма диаметров таргетных образований
Лимфатические узлы	1 измерение по короткой оси

2.2. Алгоритм диагностики представлен схематично на рисунке 1:

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ESMO-BASED)

1. ПЕРВИЧНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ

Пациентка:
- бессимптомная (скрининг)

ИЛИ
- симптомная (жалобы/образование/выделения/боль/втяжение кожи и др.)

ОСОБЕННОСТИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН (<40 ЛЕТ)
- Рутинный скрининг не рекомендован
- Низкий порог для диагностики при симптомах
- Обсуждение фертильности ДО начала лечения
- Мультидисциплинарный подход с учётом психосоциальных аспектов

(BCYS, 2022)

2. ОЦЕНКА РИСКА

Определить:
- возраст
- семейный анамнез
- наследственные мутации (BRCA1/2, PALB2, TP53 и др.)
- плотность молочной железы
- предшествующее облучение
- молодой возраст (<40 лет)
- другие факторы риска

СРЕДНИЙ РИСК | **ВЫСОКИЙ РИСК / НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА**

A. СТАНДАРТНЫЙ ПУТЬ ДИАГНОСТИКИ

СКРИНИНГ (средний риск)

40–76 лет:
- маммография каждые 2 года
- ± цифровая томосинтез (DBT)

Молодые женщины:
- рутинный скрининг не рекомендован

(EBC, 2024; BCYS, 2022)

3. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
- Анамнез
- Физикальный осмотр
- Осмотр молочных желез
- Оценка регионарных лимфатических узлов

4. ПЕРВИЧНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Обязательные методы:
- Двусторонняя маммография
- УЗИ молочных желез и регионарных ЛУ

Дополнительно:
- DBT
- Контрастная маммография

МРТ показана при:
- плотной ткани железы
- BRCA/высокий риск
- дольковом раке
- мультифокальности/мультицентричности имплантах
- occultный рак
- сомнительных результатах визуализации

(EBC, 2024)

5. ОЦЕНКА ПО BI-RADS

BI-RADS 1–2	BI-RADS 3	BI-RADS 4–5	Другое
Рутинное наблюдение (скрининг)	Краткосрочный контроль визуализации (через 6 мес.)	Требуется гистологическая верификация диагноза	Клиническое решение в зависимости от ситуации

6. ПОЛУЧЕНИЕ ТКАНЕВОГО ДИАГНОЗА
- Предпочтительно: трепан-биопсия (core needle biopsy) под контролем УЗИ/стереотаксической маммографии/МРТ
- При подозрении на поражение ЛУ: FNA или core biopsy
- Установка клипсы в очаге – рекомендуется (особенно при планируемой НАХТ)
- Забор материала для биомаркеров

7. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Обязательно:
- Гистологический тип
- Степень злокачественности (grade)
- ER (эстрогеновые рецепторы)
- PgR (прогестероновые рецепторы)
- HER2 (IHC)
- KI-67 (индекс пролиферации)

HER2 2+ (эквивокальный): подтверждение методом FISH/CISH

Дополнительно:
- TILs
- Геномные сигнатуры
- Тесты на прогноз ответа на эндокринотерапию

(EBC, 2024)

8. БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (молекулярные подтипы)

Люминальный A-like	Люминальный B-like	HER2-позитивный	Тройной негативный
(ER+/HER2- низкий KI-67)	(ER+ и/или PgR низк./ HER2- или HER2+)	(HER2+ независимо от ER/PgR)	(ER-/PgR-/HER2-)

9. ОЦЕНКА НАСЛЕДСТВЕННОГО РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Показания к консультации генетика:
- Возраст ≤40–45 лет
- Семейный анамнез РМЖ/РЯ или других ассоциированных опухолей
- Тройной негативный подтип
- Двусторонний РМЖ
- Рак яичников в семье
- Мужской РМЖ
- Другие высокорисковые признаки

Герминальные мутации (тестирование крови/слюны):
- BRCA1/2; PALB2; BER01
- PALB2!
- ATM
- RADS1C/D
- CHEK2
- Другие гены (по показаниям)
- ATSM

(HBOC, 2023)

10. СТАДИРОВАНИЕ (TNM)

Стадия I–IIA
- Обычно визуализация для исключения отдалённых метастазов не требуется

Стадия IIB и выше ИЛИ при наличии:
- клинически положительных ЛУ
- больших опухолей (T ≥5 см)
- агрессивной биологии
- симптомов/лабораторных данных, подозрительных на метастазы

B. ПУТЬ ВЫСОКОГО РИСКА / НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА

Носители мутаций (BRCA1/2, PALB2 и др.) / высокий риск

ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫЙ СКРИНИНГ
- Ежегодное МРТ молочных желез (предпочтительно)
- ± Маммография
- ± УЗИ молочных желез

Начало скрининга:
- За 5 лет до наиболее раннего возраста диагноза в семье

ИЛИ
- Не позднее 30 лет

Особенности:
- BRCA1 – рассмотрите интервалы каждые 6 мес. (МРТ + маммография)
- TP53 (синдром Ли–Фраумени) – ежегодное МРТ всего тела и МРТ головного мозга

(HBOC, 2023; BCYS, 2022)

ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПОДОЗРИТЕЛЬНОГО ОЧАГА → переход к п. 3–7 (стандартный путь)

11. ПОДОЗРЕНИЕ НА МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ
- Биопсия метастатического очага (по возможности)
- Повторная оценка биомаркеров: ER, PgR, HER2

ПРИМЕЧАНИЕ: по возможности избегать биопсии костных метастазов (артефакты декальцинации)

(MBC, 2021)

12. МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РМЖ

ER+/HER2-:
- [illegible]
- PIK3CA
- ESR1
- Герминальные мутации BRCA

Тройной негативный РМЖ:
- PD-L1 (иммуногистохимия)
- Герминальные мутации BRCA/PALB2

Дополнительно (по показаниям):
- ctDNA (PIK3CA, ESR1 и др.)
- MSI
- TMB
- NTRK и др. (по показаниям)

(MBC, 2021)

13. ФИНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Ранний РМЖ (Early BC)	Местно-распространённый (LABC)	Метастатический РМЖ (MBC)

14. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ ОБСУЖДЕНИЕ (MDT)

Обсуждение на консилиуме обязательно на всех этапах заболевания

Участники:
- Радиолог
- Патолог
- Генетик
- Хирург
- Радиотерапевт
- Специалист по репродуктивному здоровью (молодые женщины)
- Психолог / психоонколог и др.

(BCYS, 2022; EBC, 2024; MBC, 2021; HBOC, 2023)

ПРИМЕЧАНИЯ (ESMO / NCCN RECOMMENDATIONS)
- МРТ предпочтительно при плотной ткани, у носителей мутаций, при дольковом раке и сомнительных находках.
- PD-L1 не рекомендуется для принятия решений в раннем РМЖ (кроме клинических исследований).
- Биопсия кости по возможности избегается из-за артефактов декальцинации.
- МРТ головного мозга – только при симптомах или у отдельных пациенток с HER2+, тройным негативным подтипом и метастатической стадией.
- Геномные сигнатуры используются только при HR+/HER2- раннем РМЖ при неопределённости в отношении пользы химиотерапии.
- Интенсифицированный скрининг = раннее начало, более короткие интервалы, преимущественно МРТ.
- Повторная биопсия и переоценка биомаркеров при прогрессировании заболевания, если это может повлиять на тактику лечения.
- Участие в клинических исследованиях рекомендуется на всех этапах болезни (особенно при MBC).

Сокращения: ER – эстрогеновые рецепторы; PgR – прогестероновые рецепторы; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2; KI-67 – индекс пролиферации; TILs – опухолеинфильтрирующие лимфоциты; DBT – цифровая томосинтез; томография; FNA – тонкоигольная аспирационная биопсия; ctDNA – циркулирующая опухолевая ДНК; MSI – нестабильность микросателлитов; TMB – показатель мутационной нагрузки; TNM – классификация по лимфатическим узлам и метастазам.

Источники: ESMO Early Breast Cancer Clinical Practice Guideline, 2024; ESMO Metastatic Breast Cancer Clinical Practice Guideline, 2021; ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline on Hereditary Breast Cancer, 2023; ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY5), 2022.

Таблица 16. Диагностический алгоритм при РМЖ во время беременности

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

Во время беременности диагностическое обследование должно включать тщательный физикальный осмотр, включая органы малого таза, молочные железы, лимфатические узлы и кожу, при этом необходимо минимизировать необоснованное воздействие ионизирующего излучения. Тонкоигольная аспирационная биопсия, трепан-биопсия и открытая эксцизионная биопсия считаются безопасными. Стандартное исследование опухолевого материала с использованием окраски гематоксилин-эозином и иммуногистохимических методов является надежным и должно проводиться в стандартном режиме.

Рентгенография органов грудной клетки и маммография рутинно не рекомендованы, редко используется с защитой живота, тогда как ультразвуковые исследования являются основой первичного стадирования. Рутинное применение МРТ не рекомендуется: гадолиний проникает через плаценту и вызывал пороки развития в экспериментах на животных. В связи с теоретическим риском нагревания тканей и кавитации плода МРТ в I триместре следует избегать, а контрастное вещество гадолиний не должно использоваться [V, D]. Компьютерная томография и радиоизотопные исследования должны по возможности исключаться [24].

2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 17. Доброкачественные опухоли молочной железы

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Мастит	-Боль в области пораженной молочной железы; -Отечность в области воспаления; -Повышение температуры; -Наличие гнойных полостей, с участком флюктуации; -Пульсация или стреляющие боли в груди; - Чувство распирания пораженной груди; -покраснение над пораженной областью груди.	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; -Бактериологический посев на флору и чувствительность к антибиотикам;	-Местная воспалительная реакция с перидуктальным фиброзом, с накоплением плазматических клеток (плазмоцитарный мастит); гранулёматозных клеток (гранулёматозный мастит) или лимфоцитарных клеток (лимфоцитарный мастит); -Вокруг протоков образуются типичные секреторные кальцинаты по типу "прута" (кальций окружает, а не заполняет проток), выявляемые при маммографии.
Фиброаденома молочной железы	- Размеры варьируют от 0,5 до 5,0 см и более; -Подвижная и смещаемая при пальпации; -Чаще округлой или овальной формы; -Имеет плотно эластичную консистенцию и гладкую поверхность; -Границы четкие; -Не спаянная с кожей;	УЗИ молочных желез и регионарных зон;	Удлинение и кистозное расширение протоков, в просвет которых выступают массивные сосочки из рыхлой отечной или миксоматозной соединительной ткани, расположенные на широком основании; -Имеет характерный весьма причудливый вид.

	-Безболезненная.		
Киста молочной железы	-Имеет круглую, овальную или неправильную форму; - Контуры кист чёткие, ровные; - Отмечается умеренная болезненность при увеличении кист молочных желез более 1см; -Единичные либо множественные; Поликистоз определяется не только слиянием кист, но и формированием многокамерных скоплений; -Однокамерные или многокамерные кисты; -Кисты с воспалением или без.	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование;	не определяет наличия клеточной массы; -если гистологическое исследование выявляет эпителиальные клетки в кистозном содержимом, это может свидетельствовать о развитии опухолевого процесса.
Туберкулез молочной железы	-безболезненное уплотнение; -без четких контуров -изменение кожи (симптом "площадки", втяжения); -увеличение регионарных лимфатических узлов;	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; -Трепан биопсия образования на	-Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова—Лангханса; -В нативных и специально окрашенных препаратах находят лейкоциты, эритроциты, клетки плоского и цилиндрического эпителия, альвеолярные макрофаги, пылевые, эпителиоидные клетки;

	-повышение температуры тела до 38 0С, иногда до лихорадочного состояния; -усиление потоотделения в ночное и утренние время.	гистологическое исследование;	-Гигантские и опухолевые клетки, кристаллы холестерина и Шарко—Лейдена, неизмененные, обызвествленные коралловидные волокна, микобактерии туберкулеза, неспецифическую флору, друзы актиномицетов, аспергиллы, дрожжевые грибы, сферулы кокцидиоидного микоза и т. д.
Аденоз и фиброаденоз молочной железы	-	-УЗИ молочных желез и регионарных зон; Маммография (старше 40 лет); -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; -Трепан биопсия образования на гистологическое исследование; -ОАК, ОАМ, биохимич.ан.крови (сахар, печеночные ферменты и прочее) с целью выявления соматической патологии; Гормональные исследования: Пролактин, ФСГ, ЛГ; -По показаниям исследуется	В мазке определяется наличие/отсутствие атипичных клеток, в биопсийном материале оценивается степень пролиферации клеток образования.

		концентрация гормонов щитовидной железы и надпочечников;	

III. Тактика лечения в амбулаторных условиях:

3.1. Немедикаментозное лечение

Режим:

режим больного при проведении консервативного лечения – общий;

в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);

в послеоперационном периоде – палатный.

Диета: специальная диета не требуется; питание корректируется индивидуально с учётом нутритивного статуса, сопутствующей патологии и осложнений противоопухолевого лечения

3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

В рамках амбулаторного приема лекарственной терапии, рекомендовано применение препаратов согласно таблице 18.

1) Таблица 18. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1, 10,11]

Лекарственная группа	**Международное непатентованное наименование ЛС**	**Способ применения**	**УД**
Аналоги ГРГ[1]	Гозерелин	3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней; 10,8 мг п/к 1р/12 нед, длительно	B
	Трипторелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней; 11,25 мг вводится каждые 3 месяца, длительно.	C
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов [2]	Тамоксифен	20 мг/сутки внутрь ежедневно длительно	A
	Торемифен	60 мг/сутки внутрь ежедневно	B

Антагонисты рецепторов эстрогенов[3]	Фулвестрант	500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности	B
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)[3]	Анастрозол	1 мг/сутки внутрь ежедневно длительно или до прогрессирования/неприемлемой токсичности	A
	Летрозол	2,5 мг/сутки внутрь ежедневно длительно или до прогрессирования/неприемлемой токсичности	A
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (стероидные)[3]	Эксеместан	25 мг/сутки внутрь ежедневно длительно или до прогрессирования/неприемлемой токсичности	B
Ингибиторы протеинкиназы CDK 4/6 [3,4,8]	Палбоциклиб	125 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ЭТ	B
	Рибоциклиб	600 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ЭТ	A
	Рибоциклиб	400 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) до 3 лет в комбинации с ЭТ	1-A
	Абемациклиб	по 300 мг/сутки внутрь (по 150 мг 2 раза в день) непрерывно до 2 лет или неприемлемой токсичности в комбинации с ЭТ	1-A
	Абемациклиб	В режиме монотерапии 400 мг/сутки внутрь (по 200 мг 2 раза в день) непрерывно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	1-A

Прогестагены [3]	Медроксипрогестерон	500-1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	B
	Мегестрол	160 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	A
Ингибитор фосфатидилинозитол-3- киназы (PI3K)	Алпелисиб [9]	300 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности в комбинации с фулвестрантом	B
AKT-ингибитор	Капивасертиб [11]	400 мг внутрь 2 раза в сутки: 4 дня приёма, затем 3 дня перерыв, еженедельно	A
Ингибитор mTOR протеинкиназы	Эверолимус [3,5]	10 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности в комбинации с эксеместаном	B
Другие ингибиторы протеинкиназы	Тукатиниб*	300 мг 2 раза в день внутрь в дни 1–21 до прогрессирования или до неприемлемой токсичности	B
	Лапатиниб	1000 мг/сут внутрь в дни 1–21 до прогрессирования или до неприемлемой токсичности	C
Ингибиторы фермента PARP	Олапариб	300 мг два раза в сутки внутрь до 1 года или до прогрессирования/ до неприемлемой токсичности	A
	Талазопариб	1 мг внутрь ежедневно 1-28 дни до прогрессирования/ до неприемлемой токсичности	A
Моноклональные антитела	Деносумаб	60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев в профилактическом режиме на фоне ЭТ	A
	Деносумаб	120 мг 1 раз каждые 4 недели п/к	
	Трастузумаб	600 мг п/к 1р в 3 недели амбулаторно	A

	Пертузумаб	1200 мг п/к нагрузочная доза, далее поддерживающая доза 600 мг п/к каждые 3 недели амбулаторно	
Цитостатик	Капецитабин	2000-2500 мг/м2 внутрь 1-14 дни каждые 21 день	С
Бисфосфонаты	Золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
	Памидроновая кислота	90 мг в/в в виде 4-часовой инфузии 1 раз в 3-4 недели	В
	Ибандроновая кислота	6 мг в/в в 3-4 недели или таблетки 50 мг ежедневно	В
Иммуноонкологические препараты	Пембролизумаб + берагиалуронидаза альфа, подкожная форма*	395 мг/4 800 ЕД подкожно каждые 3 недели или 790 мг/9 600 ЕД подкожно каждые 6 недель.	А

Примечания:

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

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

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

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

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

5 - для пациентов в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ароматазы ингибиторам (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии

летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом;

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

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

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

9 - комбинация ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) алпелисиба с фулвестрантом рекомендуется при наличии мутаций в гене PIK3CA/AKT1/PTEN пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на моно- или комбинированной ГТ. Алпелисиб не следует назначать пациентам с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения алпелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c >7,0 % перед назначением терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога;

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

11 - В комбинации с фулвестрантом показан для лечения взрослых пациентов с эстроген-рецептор-положительным (ЭР+), HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы с одной или несколькими альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN после рецидива или прогрессирования на фоне эндокринной терапии или после ее завершения. У женщин в пре /перименопаузе препарат капивасертиб вместе с фулвестрантом следует применять в комбинации с агонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). У мужчин следует рассмотреть возможность назначения агонистов ЛГРГ в соответствии с современными стандартами клинической практики.

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

Хирургическое вмешательство:

Трепанобиопсия молочной железы.

Открытая биопсия опухолевого образования/лимфатического узла.

Дальнейшее ведение:

Послеоперационное ведение пациента, проведение перевязок осуществляется в кабинете амбулаторной хирургии (перевязочный кабинет) по месту жительства.

Осмотр молочных желез через 5-7 дней после проведения различных видов биопсии: отсутствие гематомы, лихорадки, наружных кровотечений.

В послеоперационном периоде через 1 месяц проводится УЗИ исследование п/о зоны, для исключения лимфореи, признаков остаточной опухоли.

3.3. Хирургическое лечение и особенности применения анестезиологического пособия.

Амбулаторное хирургическое лечение

3.3.1 Общие положения

Амбулаторные хирургические вмешательства при раке молочной железы (РМЖ) выполняются с диагностической, навигационной и подготовительной целью и являются частью мультидисциплинарного подхода к лечению пациенток с РМЖ.

Основными задачами амбулаторного хирургического этапа являются:

- морфологическая верификация диагноза;
- определение биологических характеристик опухоли;
- подготовка к системному и хирургическому лечению;
- обеспечение длительного сосудистого доступа при необходимости проведения системной терапии.

3.3.2 Виды амбулаторных хирургических вмешательств

Core-биопсия (трепан-биопсия)

Является стандартным методом морфологической верификации РМЖ. Выполняется под ультразвуковой или маммографической навигацией.

Показания:

- подозрение на злокачественное образование молочной железы;
- подозрительные регионарные лимфатические узлы;
- подозрение на рецидив заболевания.

Вакуум-ассистированная биопсия

Вакуум-ассистированная биопсия может применяться при непальпируемых образованиях, микрокальцинатах и очагах, визуализируемых только при маммографии или МРТ, обеспечивая получение большего объема ткани и снижение риска диагностической ошибки.

Эксцизионная биопсия

Эксцизионная биопсия выполняется при невозможности выполнения core-биопсии, радиологически-патоморфологическом несоответствии либо неинформативных результатах малоинвазивной биопсии.

Секторальная резекция молочной железы

Может выполняться в амбулаторных условиях у отдельных пациенток с ограниченным объемом вмешательства.

Показания:

- доброкачественные и пограничные образования;

- ранний инвазивный РМЖ при возможности выполнения органосохраняющего лечения;
- диагностическая эксцизия при неинформативной биопсии.

Обязательным является достижение отрицательных краев резекции.

Предоперационная маркировка опухоли и лимфатических узлов

До начала неоадъювантной терапии рекомендуется маркировка первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов с целью последующей навигации и выполнения таргетной аксиллярной диссекции.

Установка имплантируемых венозных порт-систем

Имплантируемые венозные порт-системы рекомендуется устанавливать пациенткам, которым планируется длительная внутривенная системная терапия, включая химиотерапию и таргетную терапию.

Примечание:

Трепан- биопсия является предпочтительным стандартным методом морфологической верификации рака молочной железы. Органосохраняющее хирургическое лечение (секторальная резекция молочной железы с последующей лучевой терапией) относится к стандартным методам лечения раннего РМЖ и соответствует рекомендациям категории 1. Вакуум-ассистированная биопсия, эксцизионная биопсия, предоперационная маркировка опухоли и лимфатических узлов, а также установка имплантируемых венозных порт-систем относятся к рекомендуемым малоинвазивным диагностическим и навигационным вмешательствам категории 2А. 2. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) не рекомендуется в качестве лечебного метода при морфологически подтверждённом раке молочной железы и не должна использоваться для радикального удаления злокачественной или подозрительной на злокачественную опухоли.

3.3.3 Анестезиологическое пособие

Амбулаторные вмешательства выполняются под:

- местной анестезией;
- внутривенной седацией - по показаниям;
- кратковременной общей анестезией - в отдельных случаях.

Перед выполнением вмешательства проводится оценка анестезиологического риска и сопутствующей патологии.

3.3.4 Возможные осложнения

Возможные осложнения амбулаторных хирургических вмешательств:

- кровотечение;
- гематома;
- серома;
- инфекционные осложнения;
- болевой синдром;
- аллергические реакции;
- пневмоторакс (редко при установке порт-системы).

3.3.5 Альтернативные методы лечения

При невозможности выполнения амбулаторного хирургического вмешательства пациентка направляется на лечение в специализированный стационар.

При противопоказаниях к хирургическим вмешательствам решение о дальнейшей тактике лечения принимается мультидисциплинарной группой с возможным применением:

- системной лекарственной терапии;
- лучевой терапии;

симптоматического и паллиативного лечения.

IV. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

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

V. Тактика лечения в стационарных условиях:

5.1. Немедикаментозное лечение:

Режим: в раннем послеоперационном периоде – постельный, во время противоопухолевого лечения – палатный.

Диета: специальная диета не требуется; питание корректируется индивидуально с учётом нутритивного статуса, сопутствующей патологии и осложнений противоопухолевого лечения

Лучевая терапия

Методы лучевой терапии:

1. Дистанционная лучевая терапия применяется с помощью линейных ускорителей и гамматерапевтических аппаратов в режимах 2D, 3D, IGRT, IMRT, RapidArc и их аналогов.

2. Интраоперационная лучевая терапия с помощью рентгеновских аппаратов или линейных ускорителей подводят интраоперационно после удаления опухоли в операционное ложе электронное облучение 10-20 Грей

Режимы фракционирования

1. Классическое фракционирование 25-28 фракций РОД 1,8-2 Грей СОД 45-50,4 Грей – применяется преимущественно при повторном облучении молочной железы или передней грудной стенки или при облучении после реконструктивных операций на молочной железе
2. Умеренное гипофракционирование 15-16 фракций РОД 2,66-2,67 Грей СОД 40,05-42,56 Грей – применяется преимущественно в случаях органосохраняющих операций и мастэктомий при дополнительном облучении регионарных лимфатических узлов
3. Ультрагипофракционирование 5 фракций РОД 5,2Гр СОД 26 Грей - применяется преимущественно в случаях органосохраняющих операций а также на переднюю грудную стенку при отсутствии положительных лимфоузлов до неоадъювантного лечения и по результатам лимфодиссекции или биопсии сигнального лимфоузла

Таблица 19. Тактика лучевой терапии при инвазивной карциноме

Инвазивная карцинома T1-T3 N0-N3 M0						
Объем оперативного вмешательства	Тактика адъювантной лучевой терапии	Послеоперационные данные	Объем облучения	Дозировки	Boost* (рекомендуется наличие клипс установленных во время операции для определения границ ложа опухоли)	Дополнительно
Органосохраняющая операция	Лучевая терапия	pN0	Лучевая терапия всей груди	1,8-2 Грей 23-28 фракций	+/- Boost рекомендуется в случаях : High Grade трижды негативном раке (TNBC) или HER2-положительных подтипах у женщин младше 50 лет [31]	Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр
				2,67 Грей 15 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT [29]

				2,66 Грей 16 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
				5,2 Грей 5 фракций		УГФ на левую молочную железу требует использования DIBH Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 5.8 – 6.0Гр за фракцию СОД 29-30Гр при использовании IMRT/VMAT
		N0 (Наличие факторов риска: центральная/медиальная опухоль, pT3 или pT2 опухоли с одним из последующих признаков Grade 3, LVSI+, Hormone-receptor отрицательный)	Лучевая терапия всей молочной железы +/- регионарные лимфатические узлы	1,8-2 Грей 23-28 фракций	+/- Boost рекомендуется в случаях : High Grade трижды негативном раке (TNBC) или HER2-положительных подтипах у женщин младше 50 лет	Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр

				2,67 Грей 15 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
				2,66 Грей 16 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
				5,2 Грей 5 фракций		УГФ на левую молочную железу требует использования DIBH Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 5.8 – 6.0Гр за фракцию СОД 29-30Гр при использовании IMRT/VMAT

		N+	Лучевая терапия всей молочной железы + регионарные лимфатические узлы	1,8-2 Грей 23-28 фракций	+/- Boost рекомендуется в случаях : High Grade трижды негативном раке (TNBC) или HER2-положительных подтипах у женщин младше 50 лет	Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр
				2,67 Грей 15 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
				2,66 Грей 16 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT

				5,2 Грей 5 фракций		Рекомендуется только для применения в клинических исследованиях или пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями УГФ на левую молочную железу требует использования DIBH Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 5.8 – 6.0Гр за фракцию СОД 29-30Гр при использовании IMRT/VMAT
Мастэктомия	Лучевая терапия не показана	pT1pN0 pT2pN0		*смотреть pT3N0		Рассмотреть ЛТ при следующих факторах риска: сочетание центральная/медиальная опухоль или опухоль более 2см и как минимум один из следующих факторов: grade 3, ER-negative, молодой возраст или LVSI+

	ЛТ	pT3pN0	Передняя грудная стенка +/- регионарные лимфатические узлы (при наличии факторов риска: центральная/медиальная опухоль, pT3 или pT2 опухоли с одним из последующих признаков Grade 3, LVSI+, Hormone-receptor отрицательный)	1,8-2 Грей 23-28 фракций		Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении
				2,67 Грей 15 фракций [32]		Можно рассмотреть после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера)
				2,66 Грей 16 фракций		Можно рассмотреть после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера)
				5,2 Грей 5 фракций [30]		УГФ на левую грудную стенку требует использования DIBH Рекомендуется при соблюдении ограничений на органы риска и гомогенной и достаточной дозы на мишень во время планирования лечения.

	ЛТ	N+	Передняя грудная стенка + регионарные лимфатические узлы (NCCN Clinical practice guideline in Oncology, Breast cancer Version 3.2026- May 8, 2026)	1,8-2 Грей 23-28 фракций		Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении
				2,67 Грей 15 фракций		Можно рассмотреть после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера)
				2,66 Грей 16 фракций		Можно рассмотреть после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера)
				5,2 Грей 5 фракций		УГФ на левую грудную стенку и регионарные лимфатические узлы требует использования DIBH Рекомендуется при соблюдении ограничений на органы риска и гомогенной и достаточной дозы на мишень во время планирования лечения.
Отечно-инфильтративная форма T4 N0-3 M0						

Мастэктомия	ЛТ	T4 N0-3 M0	Передняя грудная стенка + регионарные лимфатические узлы	1,8-2 Грей 23-28 фракций		Приоритетное фракционирование при облучении после реконструктивных операций (установка постоянного импланта или тканевого экспандера) и при повторном облучении
				2,67 Грей 15 фракций		Является предпочтительным режимом при облучении передней грудной стенки и регионарных лимфоузлов [33]
				2,66 Грей 16 фракций		
				5,2 Грей 5 фракций		Не является оптимальным режимом лучевой терапии

Таблица 20. Тактика лучевой терапии при карциноме in situ

Карцинома in situ					
Объем оперативного вмешательства	Тактика лучевой терапии	Объем облучения	Фракционирование	Boost	Дополнительно
Органосохраняющая операция	Лучевая терапия не показана				При условии: Grade 1-2, размеры меньше 2,5см, края резекции больше или равно 3 мм

	Лучевая терапия	Вся молочная железа	2 Грей 25 фракций	+/- Boost рекомендуется в случаях grade 3, ER negative, края резекции меньше 2 мм, возраст моложе 50 лет [34]	Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр
			2,67 Грей 15 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
			2,66 Грей 16 фракций		Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 3,2Гр за фракцию СОД 48Гр при использовании IMRT/VMAT
			5,2 Грей 5 фракций		УГФ на левую молочную железу требует использования DIBH Последовательный Boost 5-8 фракций 2 Грей СОД 10-16Гр Интегрированный Boost на ложе опухоли 5.8 – 6.0Гр за фракцию СОД 29-30Гр при использовании IMRT/VMAT
Радикальная мастэктомия	Лучевая терапия не показана				

Таблица 21. Границы лимфоузлов и груди/грудной клетки при проведении 3D конформной лучевой терапии или интенсивно-модулированной терапии (IMRT, VMAT) [35]

Границы по регионам	**Подмышечные лимфоузлы 1 группы**	**Подмышечные лимфоузлы 2 группы**	**Подмышечные лимфоузлы 3 группы**	**Подмышечные лимфоузлы 4 группы**	**Внутренние грудные лимфоузлы**	**Интерпекторальные лимфоузлы**	**Молочная железа**	**Грудная стенка**
Краниальный	Медиально: 5мм краниальнее подмышечной вены Латерально: на 1 см ниже края головки плечевой кости	Включает краниальную границу подмышечной артерии (то есть на 5 мм краниальнее подмышечной вены)	Включает краниальную границу подключичной артерии (то есть 5мм краниальнее подключичной вены)	Включает краниальную границу подключичной артерии (то есть 5мм краниальнее подключичной вены)	Нижний край 4 группы лимфоузлов	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Верхняя граница пальпируемой/видимой ткани молочной железы; максимально до нижнего края грудино-ключичного сустава.	Ориентируясь на пальпируемые/видимые признаки; при необходимости ориентируясь на противоположную грудь; максимально до нижнего края грудино-ключичного сустава.
Каудальный	До уровня 4-5 ребра	Каудальный край малой грудной мышцы	5 мм каудальнее подключичной вены	Включает подключичную вену с добавочными 5мм (соединяется с внутренними грудными лимфоузлами)	Краниальный край 4 ребра	Каудальный край 2 группы лимфоузлов	Наиболее каудальный КТ-срез с видимой молочной железой	Ориентируется на пальпируемые/визуальные признаки; при необходимости ориентируется на противоположную молочную железу.
Вентральный	Большая и малая грудные мышцы	Малая грудная мышца	Большая грудная мышца	Грудино-ключично-сосцевидная мышца, дорсальный край ключицы	Вентральная граница сосудистой зоны	Большая грудная мышца	5 мм под поверхностью кожи	3-5 мм под поверхностью кожи

Дорсальный	Краниально — до уровня торакодорсальных сосудов, каудально — до условной линии между передним краем широчайшей мышцы спины и межрёберными мышцами.	до 5мм дорсальнее подмышечных вен или до ребер и межреберных мышц	До уровня на 5 мм дорсальнее подключичной вены либо до рёбер и межрёберных мышц.	Плевра	Плевра	Малая грудная мышца	Большая грудная мышца или ребра и межреберные мышцы, где мышц нет	Большая грудная мышца или ребра и межреберные мышцы, где мышц нет
Медиальный	2 группа лимфоузлов	Медиальный край малой грудной мышцы	Место соединения подключичной и внутренней яремной вен.	Включает яремную вену без добавочных границ исключая щитовидную железу и общую сонную артерию	5 мм от внутренней грудной вены (артерии в краниальной части до первого межреберного промежутка включительно)	Медиальный край малой грудной мышцы	Латеральнее медиальных перфорирующих маммарных сосудов; максимально до края грудинной кости.	Ориентируется на пальпируемые/визуальные признаки; при необходимости ориентируется на противоположную молочную железу.
Латеральный	Краниально — до условной линии между большой грудной и дельтовидной мышцами, каудально — до линии между большой грудной и широчайшей мышцами спины.	Латеральный край малой грудной мышцы	Медиальный край малой грудной мышцы	Включает передние лестничные мышцы и соединяется с медиальной границей 3 группы лимфоузлов	5 мм от внутренней грудной вены (артерии в краниальной части до первого межреберного промежутка включительно)	Латеральный край малой грудной мышцы	Боковая складка груди; расположена кпереди от боковой грудной артерии.	Ориентируется по пальпируемым/визуальным признакам; при необходимости ориентируется на противоположную молочную железу. Обычно располагается кпереди от среднеподмышечной линии.

Таблица 22. Констрейны при нормофракционировании и умеренном гипофракционировании [37]

	Conventional + Sequential Boost	Hypofractionation Concomitant Boost
PTV	**Идеально**: ≥ 95% PTV получит ≥ 95% (47.5 Gy) **Допустимо**: ≥ 90% PTV получит ≥ 90% (45 Gy) **Идеально**: ≤ 30% PTV получит ≥ 100% от предписанной дозы облучения в 62-64 Гр. **Допустимо**: ≤ 35% объема облучения молочной железы получит ≥ 100% от предписанной дозы облучения в 62-64 Гр. **Идеально**: ≤ 50% объема целевого объема облучения молочной железы получит ≥ 54 Гр **Допустимо**: ≤ 50% объема целевого объема облучения молочной железы получит ≥ 56 Гр **Идеально** Максимальная точечная доза: ≤ 115% всей молочной железы получит ≤ 57,5 Гр, что соответствует предписанной дозе 50 Гр. **Допустимо**: ≤ 120% получает ≤ 60 Гр при общей дозе облучения молочной железы 50 Гр.	**Идеально**: ≥ 95% объема облучения молочной железы (PTV) получит ≥ 95% (38 Гр) от общей предписанной дозы облучения молочной железы в 40 Гр. **Допустимо**: 90% объема облучения молочной железы (PTV) получит ≥ 90% (36 Гр) от общей предписанной дозы облучения всей молочной железы. **Идеально** ≤ 30% of the breast PTV will receive ≥ 100% of the boost prescribed dose of 48 Gy. **Допустимо** ≤ 35%. Идеально: ≤ 50% объема целевого объема облучения молочной железы получит ≥ 43,2 Гр. **Допустимо**: ≤ 50% объема целевого объема облучения молочной железы получит ≥ 44,8 Гр **Идеально** Максимальная точечная доза: ≤ 115% (≤ 46 Гр) от предписанной дозы облучения всей молочной железы в 40 Гр. **Допустимо** ≤ 120% (≤ 48 Gy).

Boost	**Идеально**: ≥ 95% объема облучения получит ≥ 58,9–60,8 Гр, что составляет 95% от суммарной предписанной дозы облучения в 62–64 Гр. **Допустимо**: ≥ 90% объема облучения получит 55,8–57,6 Гр, что составляет 90% от суммарной предписанной дозы облучения в 62–64 Гр. **Идеально**: ≤ 5% PTV получит ≥ 68.2-70.4 Gy что является 110% от предписанной дозы 62-64 **Допустимо**: ≤ 10% PTV получит ≥ 68.2-70.4 Gy что является 110% от назначенной дозы 62-64 **Идеально**: Максимальная точечная доза составит ≤ 71,3–73,6 Гр, что составляет 115% от предписанной дозы дополнительного облучения в 62–64 Гр. **Допустимо**: Максимальная доза облучения составляет ≤ 74,4–76,8 Гр, что составляет 120% от предписанной дозы дополнительного облучения в 62–64 Гр.	**Идеально**: ≥ 95% PTV получит ≥ 95% (≥ 45.6 Gy) от предписанной дозы в 48 Gy. **Допустимо**: ≥ 90% PTV получит ≥ 90% (43.2 Gy) от предписанной дозы в 48 Gy. **Идеально**: ≤ 5% PTV получит ≥ 110% (≥ 52.8 Gy) от предписанной дозы в 48 Gy. **Допустимо**: ≤ 10 % PTV получит ≥ 110% (≥ 52.8 Gy) от предписанной дозы в 48 Gy. **Идеально**: максимальная доза в точке ≤ 115% (≤ 55.2 Gy) от предписанной дозы в 48 Gy. **Допустимо** ≤ 120%.(≤ 57.6 Gy).
Contralateral breast	**Идеально**: Максимальная доза ≤ 300 cGy. **Допустимо** ≤ 330 cGy **Идеально**: Не более 10% получит 3 Gy **Допустимо**: Не более 10% получит 5 Gy	**Идеально**: Максимальная доза ≤ 240 cGy. **Допустимо** ≤ 264 cGy.
Ipsilateral lung	**Идеально**: ≤ 15% легкого получит ≥ 20 Gy. **Допустимо**: ≤ 20 % легкого получит ≥ 20 Gy. **Идеально**: ≤ 35% легкого получит ≥ 10 Gy. **Допустимо**: ≤ 40% легкого получит ≥ 10 Gy. **Идеально**: ≤ 50% легкого получит ≥ 5 Gy.	**Идеально**: ≤ 15% легкого получит ≥ 16 Gy. **Допустимо**: ≤ 20% легкого получит ≥ 16 Gy. **Идеально**: ≤ 35% легкого получит ≥ 8 Gy. **Допустимо**: ≤ 40% легкого получит ≥ 8 Gy. **Идеально**: ≤ 50% легкого получит ≥ 4 Gy.

	Допустимо: ≤ 55% легкого получит ≥ 5 Gy	**Допустимо**: ≤ 55% легкого получит ≥ 4 Gy.
Contralateral lung	**Идеально**: ≤ 10% противоположного легкого получит 5 Gy или больше. **Допустимо** ≤ 15%	**Идеально**: ≤ 10% противоположного легкого получит 4 Gy или больше. **Допустимо** ≤ 15%
Heart	**Идеально**: ≤ 5% всего сердца получит ≥ 20 Gy для левостороннего РМЖ, и 0% всего сердца получит ≥ 20 Gy для правостороннего РМЖ. **Допустимо**: ≤ 5% всего сердца получит ≥ 25 Gy для левостороннего РМЖ, и 0% всего сердца получит ≥ 25 Gy для правостороннего РМЖ. **Идеально**: ≤ 30% всего сердца получит ≥ 10 Gy для левостороннего РМЖ, и ≤ 10% всего сердца получит ≥ 10 Gy для правостороннего РМЖ. **Допустимо**: ≤ 35% всего сердца получит ≥ 10 Gy для левостороннего РМЖ, и ≤ 15% всего сердца получит ≥ 10 Gy для правостороннего РМЖ. **Идеально**: mean heart dose должно быть ≤ 400 cGy. **Допустимо** ≤ 500 cGy.	**Идеально**: ≤ 5% всего сердца получит ≥ 16 Gy для левостороннего РМЖ, и 0% всего сердца получит ≥ 16 Gy для правостороннего РМЖ. **Допустимо**: ≤ 5% всего сердца получит ≥ 20 Gy для левостороннего РМЖ, и 0% всего сердца получит ≥ 20 Gy для правостороннего РМЖ. **Идеально**: ≤ 30% всего сердца получит ≥ 8 Gy для левостороннего РМЖ, и ≤ 10% всего сердца получит ≥ 8 Gy для правостороннего РМЖ. **Допустимо**: ≤ 35% всего сердца получит ≥ 8 Gy для левостороннего РМЖ, и ≤ 15% всего сердца получит ≥ 8 Gy для правостороннего РМЖ. **Идеально** mean heart dose ≤ 320 cGy. **Допустимо** ≤ 400 cGy.
Esophagus	V35<50% **(EMAMI, QUANTEC)** V50<40%	
Thyroid gland	Dmean < 30Gy V40< 85% V50< 30% **[36]**	
Humeral joint	V42<5% D2<40Gy	

Spinal cord	**Допустимо**: Max dose ≤45 Gy. **Идеально** max dose ≤40 Gy. **(RTOG)**	
Liver	V35<50% **(RTOG 0436)**	

Таблица 23. Констрейны при ультрагипофракционировании [30]

Target	**Dose constraints**
PTV	более 95% от PTV получит 95% предписанной дозы
PTV	Меньше чем 5% от PTV получит 105% или больше
PTV	Меньше чем 2% от PTV получит 107% или больше
PTV	Меньше чем 110%
Ipsilateral lung	Объем легкого получающий 8 Gy меньше 15%
Heart	Объем сердца получающий 1.5 Gy меньше чем 30% получающий 7 Gy меньше чем 5%

Лучевая терапия метастазов головного мозга

Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

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

Локальное облучение головного мозга

1. стереотаксическая радиохирургия (SRS) РОД 18,0 - 21,0 - 24,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
2. стереотаксическая радиотерапия (SRT) РОД 7,0 - 8,0 Гр до СОД 21,0 - 24,0Гр 3 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
3. локальное облучение метастазов РОД 2,0 - 3,0 до СОД 20-60 Гр.

Метастатическое поражение костей

SBRT применим в случае ограниченного количества костных метастазов.

При множественных костных метастазах показано применение классического фракционирования

Таблица 24. Схемы фракционирования [39]

Суммарная доза	Доза за фракцию	Количество фракций	Режим
24	24	1	SBRT
24	12	2	SBRT
27	9	3	SBRT
18	18	1	SBRT
30	6	5	SBRT
24	8	3	SBRT
40-50	2	20-25	EBRT
30-50	2,5	12-20	EBRT
30-45	3	10-15	EBRT
20	4	5	EBRT
8	8	1	EBRT

5.2. Медикаментозное лечение:

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

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

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РМЖ

Рак молочной железы во время беременности

Принципы выбора локального и системного лечения у беременных пациенток в целом соответствуют подходам при раке молочной железы

вне беременности. Однако сроки и особенности проведения химиотерапии, эндокринной терапии, лучевой терапии отличаются и должны учитывать срок гестации и риски для плода. Хирургическое лечение во время беременности считается безопасным. Пациентам, которым показана адъювантная лучевая терапия, рекомендуется отложить ее проведение до послеродового периода. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности. Вопросы оптимального времени родоразрешения и сроков системного лечения определяются индивидуально. Подходы к послеродовой химиотерапии аналогичны таковым у небеременных пациенток.

Ведение пациентки должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием:

- онколога,
- акушера-гинеколога,
- неонатолога,
- анестезиолога при необходимости.

Рекомендации по системной терапии (таблица 26)

Перед началом лечения

- До начала системной терапии необходимо выполнить:
- ультразвуковое исследование плода,
- оценку жизнеспособности и исключение врожденных аномалий.

Мониторинг во время лечения

- Рекомендуется стандартное дородовое наблюдение.
- Необходим регулярный контроль состояния матери и плода.

Допустимые режимы химиотерапии

Разрешенные схемы во II–III триместрах

Допускается применение следующих режимов:

- антрациклин-содержащие схемы;
- циклофосфамид;
- таксаны.

Предпочтение отдается режимам:

- AC,
- EC,
- FAC/FEC,
- еженедельному паклитакселу.
- Допускается применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (г КСФ) при наличии показаний.

Ограничения перед родами

- Не рекомендуется проведение химиотерапии после 34 недели беременности.
- Последний цикл должен завершаться минимум за 3-4 недели до предполагаемых родов для восстановления системы кроветворения матери.

● Противопоказанные препараты во время беременности

Анти-HER2 терапия

● Противопоказаны:
● трастузумаб,
● пертузумаб,
● T-DM1 (адо-трастузумаб эмтанзин),
● Трастузумаб дерукстекан,
● лапатиниб,
● нератиниб,
● тукатиниб.

CDK4/6 ингибиторы

● Противопоказаны:
● абемациклиб,
● палбоциклиб,
● рибоциклиб.
● Антитело-лекарственные конъюгаты (ADC)
● Противопоказаны:
● sacituzumab govitecan,
● Датопотамаб дерукстекан.

Эндокринная терапия

● Противопоказаны:
● тамоксифен,
● ингибиторы ароматазы,
● аналоги/антагонисты ГнРГ.
● Прочие препараты
● Противопоказаны:
● PARP-ингибиторы;
● иммунные checkpoint-ингибиторы.
● _____
● Поддерживающая терапия
● Противорвотная терапия
● Допустимо применение:
● ондансетрона,
● метоклопрамида.
● Ингибиторы NK1
● Использование NK1-ингибиторов не рекомендуется ввиду недостатка данных безопасности.

Глюкокортикостероиды

● Предпочтительны:
● преднизолон,
● метилпреднизолон,
● гидрокортизон.

● Желательно избегать: дексаметазона.

Лучевая терапия

● Лучевая терапия во время беременности не проводится.

● Адъювантная лучевая терапия переносится на послеродовой период.

Хирургическое лечение

● Оперативное лечение возможно на любом сроке беременности.

● Допустимы:

○ мастэктомия,

○ органосохраняющие операции (с последующей отсроченной лучевой терапией).

Родоразрешение

● Не рекомендуется преждевременное родоразрешение без акушерских показаний.

● Следует стремиться к доношенной беременности.

● Вопрос сроков родоразрешения решается индивидуально акушером-гинекологом.

Таблица 25. Алгоритм выбора терапии больных РМЖ, ассоциированным с беременностью

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

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

Таблица 26. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение [9]

<table>
<tr><td rowspan="2">Подтип РМЖ</td><td colspan="4">Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ в зависимости от срока гестации</td></tr>
<tr><td colspan="2">триместр</td><td>ранний РМЖ (нео-, адъювантная)</td><td>метастатический РМЖ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Гормоночувствительный люминальный А (ER+ / PR > 20 % / HER-2– / Ki-67 < 20 %)</td><td colspan="4">Гормонотерапия противопоказана</td></tr>
<tr><td>I</td><td rowspan="3">Гормонотерапия после родоразрешения, наблюдение</td><td colspan="2">Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>II</td><td colspan="2">Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td>III</td><td colspan="2">Антрациклинсодержащая химиотерапия</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 colspan="2">Наблюдение до II триместра</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td><td colspan="2">Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Антрациклинсодержащая химиотерапия</td><td colspan="2">Антрациклинсодержащая химиотерапия</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Люминальный В (ER+/PR>20%/HER-2+/Ki-67>20 %); HER-2 позитивный тип (HER-2+ /ER–/PR–)</td><td colspan="4">Таргетная анти-HER-2-терапия трастузумабом противопоказана</td></tr>
<tr><td>I</td><td>Наблюдение до II триместра</td><td colspan="2">Если необходима химиотерапия и / или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта</td></tr>
</table>

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

РМЖ у мужчин

Несмотря на некоторые биологические и клинические различия между раком молочной железы у мужчин и женщин, в целом подходы к лечению аналогичны, с учетом следующих особенностей:

-Алгоритм диагностики РМЖ у мужчин аналогичен таковым при раке молочной железы у женщин.

-Генетическое тестирование: рекомендуется рассматривать проведение генетического тестирования всем мужчинам с раком молочной железы.

- Хирургическое лечение: стандартным хирургическим подходом у мужчин с раком молочной железы остается мастэктомия, что обусловлено анатомическими особенностями и ограниченным объемом ткани молочной железы.

-Хирургия подмышечных лимфоузлов: при клинически отрицательных аксиллярных лимфоузлах рекомендуется биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ).

- Лучевая терапия: показания к проведению лучевой терапии аналогичны таковым при раке молочной железы у женщин.

- Нео-/адъювантная системная терапия: химиотерапия и HER2-таргетная терапия назначаются по тем же принципам, что и у женщин.

- Варианты адъювантной эндокринотерапии включают тамоксифен в течение 5–10 лет.

- При противопоказаниях к тамоксифену возможно применение аналога ГнРГ в сочетании с ингибитором ароматазы.

-Монотерапия ингибитором ароматазы у мужчин не рекомендуется из-за недостаточной супрессии эстрадиола и худших результатов по сравнению с тамоксифеном.

- Наблюдение после лечения ранних стадий: рекомендуется оценка минеральной плотности костной ткани исходно и каждые 2 года у мужчин, получающих терапию аналогами ГнРГ. Коррекция остеопении и остеопороза проводится согласно стандартным рекомендациям.

-Системная терапия распространенного заболевания: лечение метастатического РМЖ у мужчин в целом аналогично лечению у женщин.

-При использовании ингибиторов ароматазы предпочтительно одновременное назначение аналога ГнРГ.

-Фулвестрант в монотерапии демонстрирует сопоставимую эффективность у мужчин и женщин.

- CDK4/6-ингибиторы в комбинации с эндокринотерапией, mTOR-ингибиторы и PI3KCA-ингибиторы могут применяться у мужчин на основании экстраполяции данных исследований у женщин и имеющихся real-world данных.

- Показания к химиотерапии, HER2-таргетной терапии, иммунотерапии и PARP-ингибиторам аналогичны таковым у женщин с распространенным РМЖ.

Воспалительный рак молочной железы IBC

Воспалительный рак молочной железы - редкая и агрессивная форма местнораспространенного РМЖ, характеризующаяся быстрым клиническим прогрессированием, диффузной инфильтрацией кожи молочной железы и высокой частотой лимфоваскулярной инвазии.

Диагностические критерии IBC

Клинические признаки

- быстрое развитие симптомов (<6 месяцев);
- диффузная эритема молочной железы;
- отек кожи;
- peau d’orange;
- увеличение объема молочной железы;
- локальное повышение температуры кожи;

- уплотнение ткани молочной железы;
- поражение ≥1/3 поверхности молочной железы.

Морфологическая верификация: трепан- биопсия первичной опухоли; биопсия кожи при необходимости; определение ER/PR/HER2/Ki67.

Стадирование: IBC автоматически классифицируется как:

T4d;

Stage III (при отсутствии отдаленных метастазов).

Обязательные исследования:

- двусторонняя маммография;
- УЗИ молочных желез и лимфоузлов;
- core biopsy;
- ИГХ;
- КТ ОГК/ОБП/ОМТ;
- ПЭТ/КТ по показаниям;
- сцинтиграфия костей;
- МРТ молочных желез при необходимости.

Лечение IBC проводится мультимодально:

1. Неоадъювантная системная терапия;
2. Модифицированная радикальная мастэктомия;
3. Послеоперационная лучевая терапия.

Органосохраняющее лечение при IBC не рекомендуется.

HER2-положительный IBC

TCHP;

AC→THP.

THPMЖ

Pembrolizumab + chemotherapy.

HR+/HER2-

антрациклин/таксан-содержащие режимы.

Прогноз

IBC ассоциирован с высоким риском локорегионарного рецидива и отдаленного метастазирования. Прогноз зависит от биологического подтипа, ответа на неоадъювантную терапию и достижения pCR.

Немедикаментозное лечение

Режим:

режим больного при проведении консервативного лечения – общий;

в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);

в послеоперационном периоде – палатный.

Диета: специальная диета не требуется; питание корректируется индивидуально с учётом нутритивного статуса, сопутствующей патологии и осложнений противоопухолевого лечения. В раннем послеоперационном периоде рекомендована полужидкая пища с частыми приемами пищи до 5-6 раз в день.

Медикаментозное лечение

Химиотерапия. Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

1. неоадъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а также для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
2. адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
3. лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

Показания к химиотерапии:

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

Противопоказания к химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;

- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);

тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

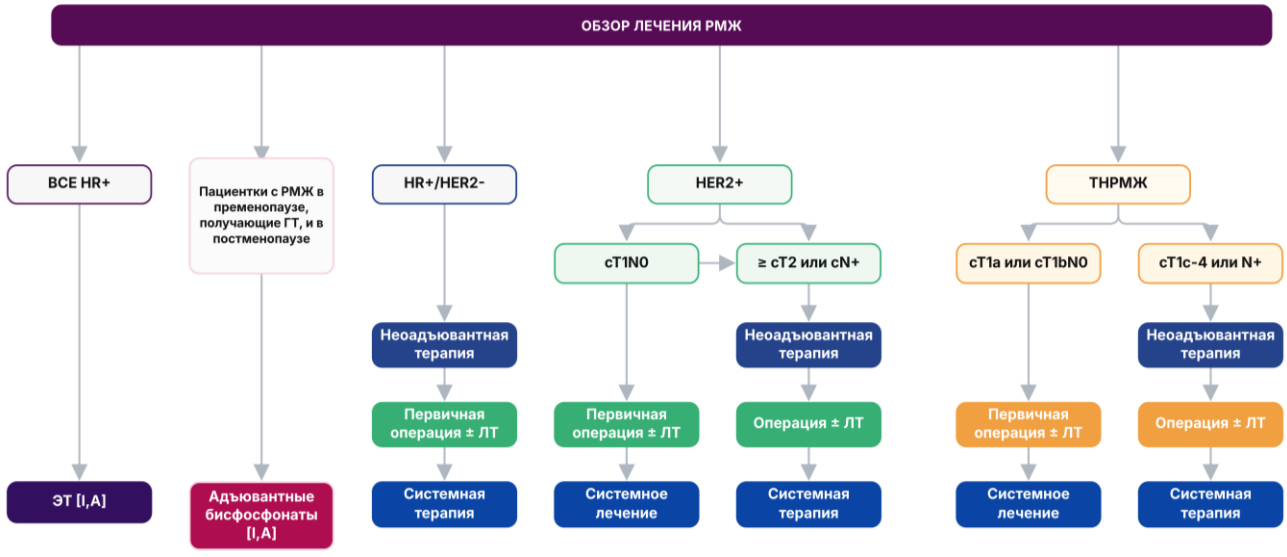
- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Неоадъювантная терапия

Обоснованиями для назначения неоадъювантной системной терапии РМЖ являются:

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

Алгоритм ведения рРМЖ, в зависимости от ИГХ подтипа опухоли.



Алгоритм демонстрирует современный подход к лечению РМЖ с разделением пациентов по биологическому подтипу опухоли и стадии заболевания. Основной принцип - персонализация терапии в зависимости от HR/HER2-статуса и распространенности процесса.

Примечания:

1) Для всех HR-положительных опухолей ключевым компонентом является ЭТ как основа системного лечения.

2) У пациенток в пременопаузе, получающих гормонотерапию, а также у пациенток в постменопаузе рассматривается назначение адъювантных бисфосфонатов для снижения риска костных осложнений и рецидива.

3) При HR+/HER2− РМЖ выбор зависит от стадии: при более распространенном процессе предпочтение может отдаваться неоадъювантной терапии с последующей операцией и системным лечением.

4)Для HER2-положительного РМЖ при небольших опухолях (cT1N0) возможно первичное хирургическое лечение, тогда как при ≥cT2 или cN+ рекомендована неоадъювантная терапия с последующей операцией и системным лечением.

5) При тройном негативном РМЖ (ТНРМЖ) небольшие опухоли могут лечиться с первичной операции, однако при более высоком риске (cT1c–4 или N+) предпочтительна неоадъювантная терапия.

Таблица 26.1. Адъювантная системная терапия (после предоперационной системной терапии)

Биологический подтип опухоли	**Ответ / патоморфологическая стадия после предоперационной терапии**	**Адъювантная системная терапия**	**Уровень доказательности**
HR-положительный / HER2-отрицательный	ypT0N0 или pCR	Адъювантная ЭТ	I -A
	ypT1–4, N0 или ypN ≥1	Адъювантная ЭТ + олапариб при gBRCA1/2m Рассмотреть назначение абемациклиба[1] или рибоциклиба*[2] у пациентов с высоким риском рецидива	I -A
	ypT0N0 или pCR	Анти Her2 - терапия трастузумабом ± пертузумаб до 1 года.	I -A

HR-отрицательный / HER2-положительный		Если при первичном стадировании были поражены лимфатические узлы трастузумаб+пертузумаб.	
	ypT1–4, N0 или ypN ≥1	Трастузумаб эмтанзин самостоятельно до 14 циклов. Если трастузумаб эмтанзин прекращён из-за токсичности - завершить до 1 года анти HER2- терапию трастузумабом ± пертузумаб. Если при первичном стадировании были поражены лимфатические узлы - трастузумаб+пертузумаб.	I -A
HR-положительный / HER2-положительный	ypT0N0 или pCR	Эндокринотерапия + завершить до 1 года анти HER2- терапию трастузумабом ± пертузумаб. Если при первичном стадировании были поражены лимфатические узлы - трастузумаб+пертузумаб.	I -A
	ypT1–4, N0 или ypN ≥1	Трастузумаб эмтанзин самостоятельно до 14 циклов. Если трастузумаб эмтанзин прекращён из-за токсичности - завершить до 1 года анти HER2- терапию трастузумабом ± пертузумаб. Если при первичном стадировании были поражены лимфатические узлы - трастузумаб+пертузумаб. Дополнительно: при HR-положительном статусе - адъювантная эндокринотерапия.	I -A
HR-отрицательный / HER2-отрицательный	ypT0N0 или pCR	Для пациентов высокого риска: пембролизумаб, если предоперационно применялся режим, содержащий пембролизумаб.	I -A
	ypT1–4, N0 или ypN ≥1	Пембролизумаб, если предоперационно применялся режим, содержащий пембролизумаб до 9 циклов. и/или капецитабин — 6–8 циклов.	I -A

		и/или олапариб в течение 1 года при наличии gBRCA1/2m.	

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Примечания:

1)Лучевую терапию не рекомендуется совмещать с терапией абемациклибом.

В случае развития пневмонита на фоне ЛТ и последующего назначения абемациклиба необходимо проводить КТ-контроль каждые 3 месяца.

2) Для пациентов с поражением региональных лимфатических узлов (исключая микроскопическое поражение узлов), или если нет поражения узлов, при этом размер опухоли >5 см, либо размер опухоли 2-5 см и Grade 3, либо размер опухоли 2-5 см и Grade 2 и (Ki-67 ≥20% и/или высокий геномный риск), можно рассмотреть трехлетний курс рибоциклиба с ингибитором ароматазы

Режимы нео- и адъювантной химиотерапии HR+/-, HER2-отрицательного рака молочной железы.

1. доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса (АС)*.
2. АС х 1 раз в 3 недели, 4 цикла, далее

- доцетаксел 75-100 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса, или
- паклитаксел 80 мг/м2 в/в еженедельно, 12 введений, или
- паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса.

3. АС[1] х 4 цикла 1 раз в 3 недели, далее

- доцетаксел 75-100 мг/м2 в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса**, или
- паклитаксел 80 мг/м2 в/в еженедельно + карбоплатин AUC 2 в/в в еженедельно, 12 введений**, или
- паклитаксел 80 мг/м2 в/в еженедельно + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса[2], или
- паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса**.

4. АСх 4 курса в 1-й день, каждые 2 недели [1,3], профилактическое назначение г-КСФ с 3 по 8-й дни каждого курса, далее

- паклитаксел 80мг/м2 еженедельно, 12 недель, или
- доцетаксел 75-100мг/м2 в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса, **или**
- паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса.
- при выявлении мутации BRCA1,2 к режиму с таксанами возможно добавление платиновых препаратов – цисплатин 75мг/м2 или карбоплатин AUC 5-6 – 4 курса.

5. циклофосфамид 100 мг/м2 внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 недели, 4-6 курсов [4].

6. доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4-6 курсов [4].

7. доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доксорубицин 50мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.+ циклофосфамид 500мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 курсов, с поддержкой препаратами Г-КСФ

1) При невозможности или наличия противопоказаний для назначения доксорубицина, возможно заменить препарат на эпирубицин 75-100мг/м2 в/в кап в 1-й день.

2) При BRCA-ассоциированном РМЖ.

3) Является приоритетными для пациенток молодого возраста, с высоким риском рецидивирования, отечно-инфильтративной формой или местнораспространенным РМЖ.

4) При наличии противопоказаний для назначения антрациклинов.

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

Таблица 27. Рекомендуемые режимы нео-/адъювантной лекарственной терапии HER2- положительного РМЖ [9]

АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 [1, 5, 6, 7]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла/
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 [1, 5, 6, 7, 9]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг / м2 в/ в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) в/ в еженедельно 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 [1, 5, 6, 7]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 4 цикла

DCH × 6 [6, 7]	Доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC- 6 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 12 [1, 2, 3, 5, 6, 7, 9]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг / м2 в/ в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) в/ в еженедельно 12 введений
АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 4 [1, 2, 3, 5, 6, 7]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в еженедельно, 8 введений
АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10]	АС (доксорубицин 60 мг / м2 в/ в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в/ в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6 [4,6, 7, 8, 10]	Доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC- 6 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
Трастузумаб эмтанзин [11]	3,6 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до 14 циклов.
Трастузумаб	6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до 1 года либо замена внутривенного трастузумаба на подкожный в амбулаторном режиме
трастузумаб + пертузумаб	трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов либо подкожное введение трастузумаба и пертузумаба в амбулаторном режиме

1 - Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/м 2 (режим ЕС).

2 - Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро

пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

3 - Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через

24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).

4 - При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.

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

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

7 - Возможно использование лекарственной формы трастузумаба и пертузумаба для п/к введения амбулаторно

8- Режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях ≥T2

или N+.

9- При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30– 60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109/л

10 - Возможно использование препаратов пертузумаб и трастузумаб (независимо от массы тела пациента) для подкожного введения с нагрузочной дозой 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и поддерживающей дозой

(каждые 3 недели) 600мг пертузумаба/600мг трастузумаба на амбулаторном уровне

11 - Используется при адъювантном режиме рРМЖ.

Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (± пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли в молочной железе, урТ1-4 (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) или при наличии инвазивной резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах, урN≥1 (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе). При досрочном прекращении введения трастузумаба-эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап.

Режимы нео-/ адъювантной химио-иммунотерапии HR и HER-2-отрицательного (трижды негативного) рака молочной железы:

1. Неоадъювантный режим: Пембролизумаб 200 мг 1 раз через каждые 21 день в комбинации с Паклитакселом и Карбоплатином (4 курса), затем Пембролизумаб 200 мг 1 раз через каждые 21 день в комбинации с Доксорубицином или Эпирубицином и Циклофосфамидом (4 курса).
2. Адъювантный режим: монотерапия Пембролизумабом 200 мг, 1 раз через каждые 21 день (9 курсов).
3. Пембролизумаб + Берагиалуронидаза альфа, подкожная форма при рРМЖ в комбинации с химиотерапией в неоадъювантном/адъювантном режимах: Разовая доза: 395 мг пембролизумаба + 4800 ЕД берагиалуронидазы альфа (2,4 мл) подкожно каждые 3 недели

РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Метастатический рак молочной железы требует комплексного диагностического подхода, поскольку выбор системной терапии зависит не только от клинической распространенности заболевания, но и от биологических характеристик опухоли.

У пациентов с впервые выявленным или рецидивным метастатическим процессом рекомендуется, по возможности, выполнить биопсию метастатического очага для подтверждения диагноза и повторной оценки ключевых биомаркеров: ER, PgR и HER2.

Дополнительно, в зависимости от молекулярного подтипа, могут определяться PD-L1 с подсчетом CPS, мутационный статус PIK3CA/AKT1/PTEN, герминальные мутации BRCA1/2 и PALB2, а также другие

потенциально терапевтически значимые маркеры, включая MSI, TMB, NTRK, ESR1, соматические мутации BRCA и HER2-low статус (методом FISH/ISH).

Системная терапия гормонорецептор положительного (HR-положительного), HER2-отрицательного рецидивного/метастатического рака молочной железы

HR-положительный, HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы является отдельным клиническим фенотипом, при котором опухолевый рост в значительной степени зависит от активности эстрогенового сигнального пути. В связи с этим основой системного лечения у большинства пациенток является эндокринная терапия в комбинации с таргетными препаратами, прежде всего ингибиторами CDK4/6, при отсутствии висцерального криза и необходимости немедленного циторедуктивного эффекта.

Основная цель терапии данной группы пациенток заключается в длительном контроле заболевания при сохранении качества жизни и минимизации токсичности. В отличие от агрессивных фенотипов РМЖ, у пациенток с HR+/HER2− заболеванием часто возможно последовательное применение нескольких линий эндокринно-таргетной терапии до перехода к цитотоксической химиотерапии. При этом выбор конкретного режима должен учитывать менопаузальный статус, предшествующую адъювантную или метастатическую эндокринную терапию, длительность безрецидивного интервала, наличие мутаций PIK3CA, ESR1, герминальных мутаций BRCA1/2, HER2-low-статус, а также выраженность симптомов и объём опухолевого поражения.

У пациенток в пременопаузе или перименопаузе обязательным компонентом эндокринной стратегии является подавление функции яичников или овариальная абляция, после чего системное лечение проводится по принципам, применяемым у пациенток в постменопаузе. При развитии эндокринной резистентности, быстром прогрессировании заболевания или формировании висцерального криза тактика лечения должна быть пересмотрена в пользу режимов с более быстрым ожидаемым противоопухолевым эффектом.

Оценка функции яичников:

- Определить уровень эстрадиола в сыворотке до начала терапии.
- У пациенток в пременопаузе или перименопаузе:

·овариальная супрессия/абляция/резекция в сочетании с антиэстрогенной терапией более эффективна, чем только эндокринотерапия;

·овариальную супрессию следует начинать до или одновременно с началом эндокринотерапии.

Выбор эндокринотерапии:

- Зависит от ранее применявшегося адъювантного эндокринного препарата и длительности безрецидивного интервала.

Эндокринотерапия + ингибитор CDK4/6:

-Комбинация эндокринотерапии с ингибитором CDK4/6 предпочтительнее химиотерапии даже при распространённом висцеральном поражении.

Хотя данных об использовании ингибиторов CDK4/6 после прогрессирования заболевания на фоне лечения ингибиторами CDK4/6 мало, повторное назначение может быть возможно после перерыва в лечении ≥12 месяцев на основании данных о повторном назначении других терапий.

-Химиотерапия рекомендуется только при наличии истинного висцерального криза.[1]

1 Истинный висцеральный криз диагностируется при наличии быстрого клинического ухудшения и лабораторно/инструментально подтверждённой органной дисфункции, обусловленной метастатическим поражением. Само по себе наличие висцеральных метастазов, включая поражение печени или лёгких, не является висцеральным кризом.

-У ослабленных пациентов или при выраженной сопутствующей патологии можно рассмотреть монотерапию ингибитором ароматазы.

Контроль токсичности: Контроль токсичности, особенно в начале проведения данной терапии, является обязательным.

РЭ(+) и/или РП(+), HER2/neu – негативный метастатический РМЖ: эндокринно-таргетная терапия в постменопаузе или в пременопаузе

1-я линия	2-я и последующие линии

Предпочтительно: • Ингибитор ароматазы + ингибитор CDK4/6 – рибоциклиб / абемациклиб / палбоциклиб Если прогрессирование на адъювантной ЭТ или рецидив ≤12 мес: • при PIK3CA/AKT1/PTEN-мутации: фулвестрант + капивасертиб • при изолированной мутации PIK3CA: фулвестрант + алпелисиб • при отсутствии мутаций или недоступности таргетной терапии: фулвестрант + ингибитор CDK4/6 (рибоциклиб / абемациклиб / палбоциклиб) Другие варианты и для HER2-отрицательных опухолей с мутацией ESR1 после предшествующей линии эндокринотерапии ± ингибитор CDK4/6 (в адъювантном или метастатическом режиме) — рассмотреть доступные опции: • фулвестрант + ингибитор ароматазы • фулвестрант, анастрозол, летрозол, тамоксифен, эксеместан	Предпочтительно1: • фулвестрант + ингибитор CDK4/6, если CDK4/6 ранее не применялся • При HER2-отрицательных опухолях с активирующими мутациями PIK3CA/AKT1/PTEN или AKT1, ESR1 либо инактивирующими изменениями PTEN — рассмотреть таргетные опции согласно молекулярному профилю. • эверолимус + эндокринотерапия (эксеместан / фулвестрант / тамоксифен) Сацитузумаб говитекан 10 мг/кг в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла при эндокринорезистентном или сопровождающемся висцеральным кризом HR(+)/HER2-негативном мРМЖ после эндокринной терапии, ингибитора CDK4/6 и ≥2 линий химиотерапии, включая таксан; независимо от менопаузального статуса (категория 1, предпочтительный вариант). В отдельных ситуациях: • мегестрол ацетат • абемациклиб • другие опции по биомаркерам и доступности Важно: при истинном висцеральном кризе вместо эндокринного подхода может потребоваться химиотерапия. После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, возможно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предшествующих линий ± ингибиторы CDK4/6 если не использовался ранее.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственное средство выбора			
Первая линия			
Аналоги ГРГ1	Гозерелин	3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней; 10,8 мг п/к 1р/12 нед, длительно	B
	Трипторелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней; 11,25 мг вводится каждые 3 месяца, длительно.	C
	Бусерелин	3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней длительно	B
	Лейпрорелин	3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней длительно	B
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов 2	Тамоксифен	20 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	**B**
	Торемифен	60 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	**B**
Антагонисты рецепторов эстрогенов[3]	Фулвестрант	500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый мес. – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)	**B**
Эндокринотерапия + ингибитор CDK4/6	ингибитор ароматазы [3]+ рибоциклиб [2]	Анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно	A

		+ рибоциклиб 600 мг per os 1 раз/сут, дни 1–21, затем 7 дней перерыв; цикл 28 дней	
Эндокринотерапия + ингибитор CDK4/6	ингибитор ароматазы[3] + абемациклиб	Анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + абемациклиб 150 мг per os 2 раза/сут ежедневно, без перерыва	B
Эндокринотерапия + ингибитор CDK4/6	ингибитор ароматазы [3]+ палбоциклиб	Анастрозол 1 мг ил внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 дней перерыв; цикл	B
Антиэстроген + ингибиторы CDK4/6	фулвестрант + CDK4/6	фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней + рибоциклиб 600 мг однократно. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 150 мг 2 раза в день или палбоциклиб 125 мг / сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней, (длительность цикла 28 дней)	A

Вторая линия			
Антиэстроген + ингибитор CDK4/6	Фулвестрант + абемациклиб	Фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней + абемациклиб 150 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно, без перерыва. Применяется, если ингибитор CDK4/6 ранее не применялся.	A
Антиэстроген + ингибитор CDK4/6	Фулвестрант + рибоциклиб 2	Фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней + рибоциклиб 600 мг внутрь 1 раз в сутки в дни 1–21, затем 7 дней перерыв; цикл 28 дней. Применяется, если ингибитор CDK4/6 ранее не применялся.	A
Антиэстроген + ингибитор CDK4/6	Фулвестрант+ палбоциклиб [3,4]	Фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней + палбоциклиб 125 мг внутрь 1 раз в сутки в дни 1–21, затем 7 дней перерыв; цикл 28 дней. Применяется,	B

		если ингибитор CDK4/6 ранее не применялся.	
PI3Kα-ингибитор + антиэстроген	Алпелисиб + фулвестрант	Алпелисиб 300 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно с пищей + фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней. Для HER2-отрицательных опухолей с активирующей мутацией PIK3CA/AKT1/PTEN.	A
AKT-ингибитор + антиэстроген	Капивасертиб*[7] + фулвестрант	Капивасертиб 400 мг внутрь 2 раза в сутки: 4 дня приёма, затем 3 дня перерыв, еженедельно + фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней. Для опухолей с изменениями PIK3CA, AKT1 или PTEN.	A
mTOR-ингибитор + эндокринотерапия	Эверолимус + эксеместан [3,6]	Эверолимус 10 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно + эксеместан 25 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно после еды.	B
mTOR-ингибитор +	Эверолимус + фулвестрант	Эверолимус 10 мг внутрь 1 раз в	B

эндокринотерапия		сутки ежедневно + фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней.	
mTOR-ингибитор + эндокринотерапия	Эверолимус + тамоксифен	Эверолимус 10 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно + тамоксифен 20 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно.	B
Третья линия			
Прогестин	Мегестрол ацетат	Мегестрол ацетат 160 мг в сутки	C
Ингибитор CDK4/6, монотерапия	Абемациклиб	Абемациклиб 200 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно, без перерыва.	C
Конъюгат антитела с лекарственным препаратом (ADC)	Сацитузумаб говитекан 8	10 мг/кг в/в в 1-й и 8-й дни; цикл 21 день	A

Примечания:

1 - Только для больных в пременопаузе.

2 - Для больных в пременопаузе и менопаузе.

3 - Только для больных в менопаузе.

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

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

6 - Для больных HER2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия

химиотерапии); при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом нет данных об эффективности другой линии гормонотерапии с включением эверолимуса.

7- В комбинации с фулвестрантом показан для лечения взрослых пациентов с эстроген-рецептор-положительным (ЭР+), HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы с одной или несколькими альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN после рецидива или прогрессирования на фоне эндокринной терапии или после ее завершения. У женщин в пре /перименопаузе препарат капивасертиб вместе с фулвестрантом следует применять в комбинации с агонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). У мужчин следует рассмотреть возможность назначения агонистов ЛГРГ в соответствии с современными стандартами клинической практики.

8 Применяется после эндокринной терапии, ингибитора CDK4/6 и ≥2 линий химиотерапии, включая таксан; не менее одной линии химиотерапии должно быть проведено по поводу метастатического заболевания. Назначается независимо от менопаузального статуса.

- У пациентов, которым потребовалась химиотерапия первой линии из-за неминуемой органной недостаточности или у которых не было доступа к ингибитору CDK4/6 в качестве препарата первой линии, клинически приемлемо использовать ЭТ в сочетании с ингибитором CDK4/6 в качестве последующей терапии в случаях прогрессирующего заболевания. Рассматривая возможность назначения поддерживающей ЭТ (в качестве монотерапии) после химиотерапии может быть вариантом лечения у клинически стабильных пациентов на усмотрение врача.

- **Варианты после прогрессирования на ингибиторе CDK4/6:**

Оптимальная последовательность эндокринной терапии после прогрессирования заболевания на фоне приема ингибиторов CDK4/6 остается неопределенной. Она зависит от того, какие препараты применялись ранее [в (нео)адъювантной или поздней стадии заболевания], продолжительности ответа на предыдущую ЭТ (для применения монотерапии ЭТ второй линии), тяжести заболевания, предпочтений пациента и доступности лечения.

•Доступные варианты терапии второй линии, основанные на доказательствах, включают фулвестрант и алпелисиб (для опухолей с мутацией PIK3CA/AKT1/PTEN), эксеместан и эверолимус, тамоксифен-эверолимус, фулвестрант-эверолимус , АИ, тамоксифен, фулвестрант, химиотерапия или ингибиторы PARP для опухолей с gBRCAm.

При эндокринорезистентном РЭ(+) и/или РП(+), HER2/neu-негативном рецидивном нерезектабельном местном или регионарном либо метастатическом раке молочной железы или при наличии висцерального криза у пациенток, не являющихся кандидатами для терапии трастузумабом дерукстеканом, после эндокринной терапии, ингибитора CDK4/6 и не менее двух линий химиотерапии,

включая таксан, при условии проведения не менее одной линии химиотерапии по поводу метастатического заболевания рекомендуется сацитузумаб говитекан 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла — независимо от менопаузального статуса, категория 1, предпочтительный вариант второй линии цитотоксической терапии.

Дополнение:

- Комбинация эксеместана с эверолимусом может быть рассмотрена для пациентов, которые отвечают критериям отбора клинического исследования BOLERO-2 (прогрессирование в течение 12 месяцев после окончания лечения или при приеме нестероидных ингибиторов ароматазы).
- При прогрессировании на терапии CDK4/6 ингибиторами, нет данных для продолжения лечения режимом, содержащим CDK4/6 - ингибитор. Аналогичным образом, если есть прогрессирование заболевания, при использовании режима, содержащего эверолимус, нет данных для продолжения лечения режимом, содержащим эверолимус.
- Палбоциклиб (PALOMA-1), рибоциклиб (MONALEESA-2,7) и абемациклиб (MONARCH-3) в сочетании с ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол или эксеместан) можно рассматривать как вариант терапии первой линии для пациентов в пре-постменопаузе с положительным гормональным статусом и HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, или фулвестрант в комбинации с рибоциклибом (MONALEESA-3) для женщин в постменопаузе.
- Для женщин в постменопаузе или женщин в пременопаузе, получавших агонисты ЛГРГ, с положительным гормональным статусом и HER2-негативным рецептором метастатического рака молочной железы, на фоне прогрессирования после предшествующей адъювантной или эндокринной терапии.
- Назначается после прогрессирования после предшествующей эндокринной терапии.
- В клиническом исследовании (S0226) у женщин с гормон-положительным раком
- молочной железы, без предшествующей химиотерапии или эндокринной терапии по поводу метастатического процесса показало, что добавление фулвестранта к анастрозолу привело к продлению времени до прогрессирования. Подгрупповой анализ показал, что пациенты без предшествующего назначения в адъювантном режиме тамоксифена, и прошествии более 10 лет после постановки диагноза получили наилучший результат от лечения. Два исследования с аналогичным дизайном (FACT и SOFEA) не продемонстрировали преимущества во времени до прогрессирования при добавлении фулвестранта к анастрозолу.

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

Схемы цитотоксической терапии при рецидивирующем нерезектабельном РМЖ для РЭ(+) и/или РП(+), HER2 – положительном РМЖ.

HER2-положительный метастатический рак молочной железы характеризуется гиперактивацией HER2-зависимых сигнальных путей и требует обязательного включения анти-HER2-направленной терапии в системное лечение, если отсутствуют противопоказания. У пациенток с HR и HER2-положительным заболеванием опухоль обладает признаками как гормонозависимого, так и HER2-драйверного фенотипа, однако при распространенном, симптомном или быстро прогрессирующем процессе приоритет обычно отдаётся комбинации анти-HER2-терапии с цитотоксическим препаратом.

Цитотоксическая терапия в данной группе не должна рассматриваться изолированно от анти-HER2-компонента, поскольку именно HER2-направленное воздействие является ключевым элементом контроля заболевания. В первой линии у пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ в международных рекомендациях используется подход с сочетанием Трастузумаба, Пертузумаба и таксанов, последующее лечение определяется предшествующей терапией, сроками прогрессирования, переносимостью, наличием метастазов в центральной нервной системе и доступностью современных анти-HER2-препаратов.

Линии терапии	Режим
Первая линия	● Доцетаксел + пертузумаб + трастузумаб — (категория 1), предпочтительный режим, с последующей поддерживающей терапией пертузумаб + трастузумаб ● Если РЭ(+) и/или РП(+): ингибитор ароматазы ± Палбоциклиб+ пертузумаб + трастузумаб ● Паклитаксел + пертузумаб + трастузумаб — предпочтительный режим, с последующей поддерживающей терапией пертузумаб + трастузумаб

Вторая линия / третья линия	● Капецитабин + тукатиниб* + трастузумаб — категория 1, предпочтительный режим ● Трастузумаб дерукстекан — категория 1, предпочтительный режим ● T-DM1- Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели. ● Доцетаксел или винорелбин + трастузумаб
Четвёртая линия и далее — решение об оптимальной последовательности остается за лечащим врачом	● Доцетаксел или винорелбин + трастузумаб ● Паклитаксел + трастузумаб ± карбоплатин ● Капецитабин / лапатиниб или капецитабин + трастузумаб ● Лапатиниб + трастузумаб — без цитотоксической терапии ● Другие химиотерапевтические агенты + трастузумаб ● Монохимиотерапия — капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин. ● Ингибитор CDK4/6 / фулвестрант + трастузумаб — только для РЭ(+) и/или РП(+)
	(*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС)

После достижения контроля заболевания и завершения цитотоксического компонента возможно продолжение поддерживающей анти-HER2-терапии. У пациенток с одновременной экспрессией гормональных рецепторов может рассматриваться добавление эндокринной терапии (ингибитор ароматазы ± палбоциклиб), особенно при стабилизации заболевания, отсутствии висцерального криза и необходимости снижения токсической нагрузки.

Эндокринно-таргетная терапия в постменопаузе или в пременопаузе для РЭ(+) и/или РП(+), HER2/neu – положительного метастатического РМЖ:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственное средство выбора			
Первая линия			
Первая линия / поддерживающая терапия после индукции химиотерапией + трастузумаб + пертузумаб : Двойная анти-HER2 терапия + эндокринотерапия	трастузумаб+ пертузумаб + ингибитор ароматазы	Пертузумаб 840 мг в/в нагрузочная доза, далее 420 мг в/в каждые 3 недели + трастузумаб 8 мг/кг в/в нагрузочная доза, далее 6 мг/кг в/в каждые 3 недели + ингибитор ароматазы в стандартной дозе либо введение препаратов Пертузумаб и Трастузумаб подкожно в амбулаторном режиме. Ежедневно: летрозол 2,5 мг/сут или анастрозол 1 мг/сут или эксеместан 25 мг/сут. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	А
Первая линия / поддерживающая терапия после индукции : Двойная анти-HER2 терапия + эндокринотерапия + ингибитор CDK4/6	Пертузумаб + трастузумаб + ингибитор ароматазы + палбоциклиб/рибоциклиб/абемациклиб	Пертузумаб + трастузумаб в стандартном режиме каждые 3 недели (возможно введение препаратов Пертузумаб и трастузумаб подкожно в амбулаторном режиме)+ ингибитор ароматазы ежедневно + палбоциклиб 125 мг per os 1 раз/сут, дни 1–21, затем 7 дней перерыв; цикл 28 дней. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	**А**

Первая линия, если химиотерапия нежелательна/не возможна и нет висцерального криза : Анти-HER2 терапия + эндокринотерапия	Трастузумаб + ингибитор ароматазы	Трастузумаб 8 мг/кг в/в нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне)+ ингибитор ароматазы в стандартной дозе ежедневно. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	A
HER2-TKI + эндокринотерапия	Лапатиниб + ингибитор ароматазы	Лапатиниб 1500 мг per os 1 раз/сут ежедневно, натощак + летрозол 2,5 мг per os 1 раз/сут ежедневно или другой ингибитор ароматазы в стандартной дозе. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	B
Вторая линия			
Вторая линия и последующие линии, особенно после предшествующей анти-HER2 терапии: Двойная HER2-блокада + эндокринотерапия	Лапатиниб + трастузумаб + ингибитор ароматазы	Лапатиниб 1000 мг per os 1 раз/сут ежедневно + трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне)+ ингибитор ароматазы в стандартной дозе ежедневно. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	A
Вторая линия и последующие линии : Анти-HER2 терапия + антиэстроген	Трастузумаб + фулвестрант	Трастузумаб 8 мг/кг в/в нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне) + фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз	B

		каждые 28 дней. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	
Вторая линия и последующие линии : Анти-HER2 терапия + SERM	Трастузумаб + тамоксифен	Трастузумаб в стандартном режиме каждые 3 недели (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне)6 + тамоксифен 20 мг per os 1 раз/сут ежедневно. В пременопаузе — с овариальной супрессией по клинической ситуации.	C
Вторая линия и последующие линии : Ингибитор CDK4/6 + антиэстроген + анти-HER2 терапия	Абемациклиб + фулвестрант + трастузумаб	Абемациклиб 150 мг per os 2 раза/сут ежедневно, без перерыва + фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее 1 раз каждые 28 дней + трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне). В пременопаузе — с овариальной супрессией.	B
Вторая линия и последующие линии : Эндокринотерапия	Фулвестрант / ингибитор ароматазы / тамоксифен	Фулвестрант 500 мг в/м в дни 1, 15, 29, далее каждые 28 дней **или** ингибитор ароматазы в стандартной дозе ежедневно **или** тамоксифен 20 мг/сут. В пременопаузе — с овариальной супрессией.	C

Примечание:

- Предпочтительным режимом при HER2 позитивном мРМЖ (Люминальный или не люминальный) является двойная блокада(трастузумаб+пертузумаб) в комбинации с х\т. Длительность применения двойной блокады при мРМЖ до прогрессирования. Длительность химиотерапевтического компонента - исходя из предполагаемой клинической пользы (обычно не более 6 циклов).

● Возможно использование пертузумаба с трастузумабом для подкожного введения на амбулаторном уровне (первый цикл терапии: пертузумаб 1200 мг и трастузумаб 600 мг подкожно 1-й день. Последующие циклы терапии 1 раз в 3 недели: пертузумаб 600 мг и трастузумаб 600 мг подкожно)

● при частичном или отрицательном ответе продолжают пробные курсы химиотерапии препаратами, проявляющими чувствительность к РМЖ;

● при отсутствии ответа на все линии противоопухолевой терапии, больные переводятся на поддерживающую терапию (категория В).

РЭ(-) и/или РП(-), HER2/neu – отрицательном метастатический РМЖ

Данный фенотип опухоли в большинстве случаев соответствует тройному негативному типу РМЖ, для которого характерны ограниченные возможности эндокринной и анти-HER2-терапии. В данной группе основой системного лечения остаются цитотоксическая химиотерапия, иммунотерапия при наличии соответствующих биомаркеров, PARP-ингибиторы при герминальных мутациях BRCA1/2, а также антитело-лекарственные конъюгаты в последующих линиях терапии.

Перед выбором лечения необходимо определить PD-L1-статус, герминальные мутации BRCA1/2, а также оценить возможность назначения таргетных или иммунных препаратов в зависимости от доступности и регистрационного статуса.

Выбор режима первой линии определяется экспрессией PD-L1, наличием BRCA1/2-мутаций, предшествующей терапией антрациклинами и таксанами, длительностью безрецидивного интервала, распространённостью заболевания, функциональным статусом пациентки и необходимостью быстрого контроля симптомов. При отсутствии показаний к иммунотерапии или PARP-ингибиторам применяются стандартные цитотоксические режимы, предпочтительно с учётом ранее использованных препаратов и профиля токсичности.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	УД
Лекарственное средство выбора			
Первая линия			
PD-L1 CPS ≥10 независимо от	Системная химиотерапия	см. примечание 1	А

герминального статуса BRCA1/2	пембролизумаб		
PD-L1 CPS <10 и отсутствие герминального BRCA1/2	Системная химиотерапия	см. примечание 1	A
PD-L1 CPS <10 и наличие герминального BRCA1/2	• PARPi (олапариб или талазопариб) • Препарат платины (карбоплатин или цисплатин)	Олапариб 300 мг внутрь, два раза в день, каждые 28 дней Талазопариб 1 мг внутрь ежедневно см. примечание 1	A A
Вторая линия			
Герминальный BRCA1/2	PARPi	Олапариб 300 мг внутрь, два раза в день, каждые 28 дней Талазопариб 1 мг внутрь ежедневно	A
Отсутствие герминального BRCA1/2 и HER2 (ERBB2) IHC 1+ или 2+/ISH-отрицательный	Трастузумаб дерукстекан[2]	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели, 21-дневный цикл	A
Системная химиотерапия		см. примечание 1	
Третья и последующие линии			
Системная химиотерапия		см. примечание 1	A

Примечания:

2) Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (21-дневный цикл) в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получали одну или несколько схем лечения на основе анти-HER2 препаратов.

Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (21-дневный цикл) в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим:

- Гормон-рецептор-положительным (HR+) раком молочной железы с HER2-слабоположительным статусом (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) или со сверхнизкой экспрессией HER2 (ИГХ 0 с мембранным окрашиванием), которые получали как минимум одну линию гормонотерапии при метастатическом заболевании и для которых гормональная терапия не рассматривается в качестве следующей линии лечения.
- HER2-слабоположительным раком молочной железы (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), которые ранее получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания или у которых развился рецидив заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.

Системная терапия при HR и HER-2 негативного рецидивирующего нерезектабельного РМЖ (местного, регионального), либо мРМЖ (М1) (примечание 1)

- Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Паклитаксел 90 мг\м2 (альбумин-связанный паклитаксел 100 мг\м2), день 1-й, 8-й, 15-й, каждые 28 дней (при условии положительной экспрессии PD-L1 (CPS≥10) клетками опухоли, определяемой валидированным тестом)
- Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Гемцитабин 1000 мг\м2, день 1-й, 8-й, каждые 21 день; Карбоплатин AUC 2, день 1-й, 8-й, каждые 21 день (при условии положительной экспрессии PD-L1 (CPS≥10) клетками опухоли, определяемой валидированным тестом)
- Альбумин-связанный паклитаксел 100 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед (для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD–L1 ≥ 1% на иммунокомпетентных клетках.
- При РЭ(–), РП(–), HER2/neu-негативном рецидивном нерезектабельном местном или регионарном либо метастатическом раке молочной железы с экспрессией PD-L1 CPS ≥10 в первой линии рекомендуется сацитузумаб говитекан в комбинации с пембролизумабом независимо от наличия герминальной патогенной мутации BRCA1/2 — категория 1, предпочтительный режим. Сацитузумаб говитекан применяется в дозе 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 8-й дни, пембролизумаб — 200 мг внутривенно в 1-й день; цикл каждые 21 день.
- При PD-L1 CPS <10 либо невозможности применения ингибиторов PD-1/PD-L1 и отсутствии герминальной патогенной мутации BRCA1/2 в первой линии рекомендуется сацитузумаб говитекан в монорежиме — 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла; категория 1, предпочтительный режим.
- Во второй линии сацитузумаб говитекан рекомендуется независимо от статуса PD-L1 и герминальной патогенной мутации BRCA1/2, если препарат не

применялся ранее, — категория 1, предпочтительный режим. Препарат также применяется в последующих линиях, если не был использован во второй линии.

Системная терапия при HR и HER-2 положительного рецидивирующего нерезектабельного РМЖ (местного, регионального), либо мРМЖ (М1) (примечание)

1. После проведения таксансодержащей химиотерапии в комбинации с трастузумабом и пертузумабом, поддерживающую терапию трастузумаб+пертузумаб рекомендуется рассмотреть с добавлением гормональной терапии (ингибитором ароматазы ± палбоциклиб) пациентам с РЭ(+) и/или РП(+), HER2-положительным фенотипом (на основании результатов исследования PATINA).

2. Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (предпочтительный режим в 1-й линии терапии)

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

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

5. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели.

6. Трастузумаб для п/к введения 600мг/5 мл амбулаторно

7. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел или 80 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й день + карбоплатин AUC 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й день, каждые 4 недели.

8. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг. Трастузумаб для п/к введения 600мг/5 мл (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели или 80-90 мг/м2 в/в еженедельно.

9. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.

10. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + винорелбин 30-35 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели или 25 мг/м2 в/в еженедельно.

11. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + капецитабин 2000-2500 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели. Трастузумаб для п/к введения 600мг/5 мл на амбулаторном уровне

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

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

14. Трастузумаб дерукстекан*-1 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (предпочтительный режим во 2-й линии (категория 1)). В 1-й линии в случае развития рецидива вовремя или в течение шести месяцев после завершения неоадъювантной или адъювантной анти-HER2- терапии по поводу рРМЖ.

15. Капецитабин/тукатиниб* + трастузумаб : предпочтительны у пациентов с одновременным системным прогрессированием и прогрессированием в ЦНС в третьей линии терапии и далее; также данный режим может применяться во второй линии терапии.: Капецитабин 1000 мг/м² перорально 2 раза в день в дни 1–14; Тукатиниб 300 мг перорально 2 раза в день в дни 1–21; Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, затем 6 мг/кг в/в каждые 21 день (возможно подкожное введение препарата на амбулаторном уровне)

*(*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС)*

Применимые режимы противоопухолевой лекарственной терапии метастатического рака молочной железы

Предпочтительные монорежимы:

Антрациклины:

• Доксорубицин 60–75 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели или 20 мг/м2 в/в еженедельно;

• пегилированный липосомальный доксорубицин 50 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 4 недели (при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов);

Таксаны:

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

Антиметаболиты:

• Капецитабин 2000-2500 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели;

• Гемцитабин 800-1200 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 недели;

Микротрубочковые ингибиторы:

• Винорелбин 25 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели;

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

PARP ингибиторы:

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

Другие монорежимы:

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

Комбинированные режимы:

1. CAF: циклофосфамид 100 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни + доксорубицин 30 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели;
2. FAC: 5-фторурацил 500 мг/м2 в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели;
3. FEC: 5-фторурацил 500 мг/м2 в/в в 1-й день + эпирубицин 50-100 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели;
4. AC: доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели;
5. EC: эпирубицин 75 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели;
6. CMF: циклофосфамид 100 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели;
7. Доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день + капецитабин 1900мг/м2 внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели;
8. GT: паклитаксел 175 мг/м2 в/в в 1-й день + гемцитабин 1250 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, дни каждые 3 недели;
9. Гемцитабин 1000 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC-2 в/в в 1-й,8-й дни, каждые 3 недели;
10. Паклитаксел 80 мг/м2 в/в + карбоплатин AUC-2 в/в еженедельно (или карбоплатин AUC5-6 каждые 3 недели, или цисплатин 75мг/м2 каждые 3 недели);
11. Паклитаксел 90 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни, каждые 4 недели;
12. Циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим);
13. Капецитабин 2000 мг/м2/сут внутрь в 1-14- й дни + винорелбин 25 мг/м2 в/в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели

14. Винорелбин 25 мг/м2 в/в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 8 мг/кг 1 введение, далее 6 мг/кг каждые 3 недели

HR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы с висцеральным кризом или эндокринорефрактерным течением

Гормоноположительный, HER2-отрицательный мРМЖ обычно рассматривается как фенотип, при котором предпочтение отдаётся эндокринно-таргетной терапии. Однако при развитии висцерального криза или формировании эндокринорефрактерного течения стандартная последовательность эндокринных опций становится недостаточной, поскольку клиническая ситуация требует быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

Висцеральный криз не следует отождествлять только с наличием висцеральных метастазов. Это состояние характеризуется тяжёлой органной дисфункцией, обусловленной быстрым прогрессированием опухолевого процесса, клиническими симптомами и лабораторными нарушениями. В таких случаях промедление с эффективной системной терапией может привести к необратимому ухудшению функции жизненно важных органов. Наличие асцита или плеврального выпота не следует расценивать как самостоятельный признак висцерального криза. При отсутствии клинических и/или лабораторных признаков органной дисфункции после адекватного локального контроля симптомов, включая плевроцентез или лапароцентез, данные состояния не являются основанием для отказа от гормонотерапии и необоснованного перехода на цитотоксическую химиотерапию.

При эндокринорефрактерном течении или висцеральном кризе лечение должно быть направлено на быстрый контроль опухолевой нагрузки. В зависимости от клинической ситуации могут рассматриваться однокомпонентная или комбинированная химиотерапия, PARP-ингибиторы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1/2, а также антитело-лекарственные конъюгаты при наличии соответствующих показаний.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственное средство выбора Первая линия			

Без герминального патогенного варианта BRCA1/2 и/или HER2 (ERBB2) ИГХ 0, 1+ или 2+/ISH отрицательный	Системная химиотерапия или трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели, 21-дневный цикл	A
Герминальный патогенный вариант BRCA1/2	Ингибитор PARP (олапариб или талазопариб)	Олапариб 300 мг внутрь, два раза в день, каждые 28 дней Талазопариб 1 мг внутрь ежедневно	A
Вторая линия			
HER2 (ERBB2) ИГХ 1+ или 2+/ISH отрицательный	Системная химиотерапия или трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели, 21-дневный цикл	A
HER2 (ERBB2) ИГХ 0+	Системная химиотерапия или трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели, 21-дневный цикл	A
Третья и последующие линии	Системная химиотерапия		

Примечания:

- Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (21-дневный цикл) в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получали одну или несколько схем лечения на основе анти-HER2 препаратов.
- Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (21-дневный цикл) в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с

неоперабельным или метастатическим:

- Гормон-рецептор-положительным (HR+) раком молочной железы с HER2-слабоположительным статусом (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) или со сверхнизкой экспрессией HER2 (ИГХ 0 с мембранным окрашиванием), которые получали как минимум одну линию гормонотерапии при метастатическом заболевании и для которых гормональная терапия не рассматривается в качестве следующей линии лечения.
- HER2-слабоположительным раком молочной железы (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), которые ранее получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания или у которых развился рецидив заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.

Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костных структур

1. Бисфосфонаты:

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

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

Применение бисфосфонатов должно начинаться сразу же после обнаружения и рентгенологического подтверждения наличия костных метастазов и продолжаться неопределенно долго, в зависимости от переносимости, при регулярном мониторировании функции почек (определение уровня креатинина перед очередным введением препарата).

Для предупреждения гипокальциемии целесообразна коррекция предсуществующих гипокальциемии и недостаточности витамина D, а также использование препаратов Ca и витамина D в процессе терапии.

Ибандроновая кислота - концентрат для в/в инфузий по 6 мг/6 мл во флаконах и таблетки 50 мг (ежедневно, по 1 таблетке в день, длительным курсом).

2. Деносумаб

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

Таблица№ 28. Основные и поддерживающие лекарственные средства, применяемые при раке молочной железы, с указанием уровней доказательности.

Фармакотерапевтическая группа	**Международное непатентованное наименование лекарственного средства**	**Способ применения**	**УД**
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м^2 1-й день, в/в	A
	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	
Алкилирующие средства — аналоги азотистого иприта	Циклофосфамид	600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день в составе режимов AC/EC/TC. В зависимости от конкретной схемы применяются также 500 мг/м² в/в каждые 21 день (FAC/FEC) или 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 28 дней (CMF).	A
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75 мг/м^2 1-й день, в/в	A
	паклитаксел	175 мг/м^2 1-й день, в/в	
	Альбумин-связанный (наб-) паклитаксел	260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели или 100–125 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней; УД A.	A
Антагонисты пиримидина – фторпиримидина	капецитабин	2000 мг/м^2, 1-14дни, таблетки, внутрь	C
	5-фторурацил	В составе FAC/FEC: 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день; в составе CAF: 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 28 дней; в составе CMF: 600 мг/м² в/в	A

		в 1-й и 8-й дни каждые 28 дней.	
Микротрубочковые ингибиторы – алкалоиды барвинка	винорелбин	25 мг/м^2 1,8, 15 дни, в/в	A
Ингибиторы микротрубочек — аналоги галихондрина	эрибулин	1,4 мг/м² в/в в течение 2–5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.	
Ингибитор человеческого фермента поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP)	олапариб	300 мг, 2 раза в сутки, таблетки, длительно, внутрь	A
	талазопариб	1мг ежедневно, , таблетки, длительно, внутрь	
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	A
	трастузумаб , Трастузумаб для подкожного введения	2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в 1 раз в неделю, либо 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день, либо 600 мг/5 мл 1 раз в 3 недели подкожно на амбулаторном уровне. Длительность до 6 циклов в неоадъювантном режиме , до 18 циклов в адъювантном режиме и до прогрессирования или непереносимой токсичности при метастатическом HER2 положительном рмж	B
	трастузумаб дерукстекан	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели	

	Пертузумаб внутривенное или подкожное введение	420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в 1 раз в 21 день	
		Первый цикл терапии: пертузумаб 1200 мг и трастузумаб 600 мг подкожно 1-й день, последующие циклы терапии пертузумаб 600 мг и трастузумаб 600 мг с интервалом 1 раз в 3 недели – подкожно на амбулаторном уровне	
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубицин	50-60 мг/м^2, 1-й день, в/в	А
	пегилированный липосомальный доксорубицин	50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 28 дней	А
	Эпирубицин	60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день — в монорежиме. В составе FEC — 50–100 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день; в составе EC — 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день.	А
Антиметаболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м^2 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметаболиты - антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-й дни каждой недели, внутрь	А
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	тамоксифен	20 мг/сут, внутрь	В
	торемифен	60 мг/сут. внутрь	
ингибитор mTOR протеинкиназы	эверолимус	10 мг/сут. внутрь	В

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)	эксеместан	25 мг/сут. внутрь ежедневно	B
Прогестагены	медроксипрогестерона ацетат	500-1000 мг/сутки внутрь	B
	мегестрола ацетат	160 мг/сут. внутрь	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6	абемациклиб	150 мг 2 раза в сутки	A
	рибоциклиб	600 мг внутрь 1 раз/сут	A
	палбоциклиб	125 мг внутрь 1 раз/сут	B
Антагонисты рецепторов эстрогенов	фулвестрант	500 мг в/м	B
Ингибитор тирозинкиназ HER2/EGFR	лапатиниб	1250 мг внутрь 1 раз/сут	C
Аналоги ЛГРГ	трипторелин	3,75 мг в/м	C
	гозерелин	3,6 мг п/к 1р/28 дн или 10,8 мг п/к 1р/12нед	B
	бусерелин	3,75 мг в/м	
	лейпрорелин	3,75 мг в/м	
Ингибитор ароматазы третьего поколения (нестероидные)	летрозол	2,5 мг внутрь	B
	анастрозол	1 мг/сут. внутрь	
	памидроновая кислота	90 мг в/в в виде 4-часовой инфузии 1 раз в 3-4 недели	B

Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
	ибандроновая кислота	-6 мг в/в каждые 3–4 недели или 50 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно	В
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	А
Иммуноонкологические препараты	пембролизумаб	200мг в/в 1 раз в 21 день	А
	Пембролизумаб + берагиалуронидаза альфа, подкожная форма	395 мг/4 800 ЕД подкожно каждые 3 недели или 790 мг/9 600 ЕД подкожно каждые 6 недель.	А
Моноклональное антитело	Атезолизумаб	840 мг в/в в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла в комбинации с наб-паклитакселом 100 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни; до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности	А
Ингибитор АКТ 1,2,3	Капивасертиб 13	400 мг два раза в сутки в течение 4 дней с последующим 3-дневным перерывом	А
Селективный деградатор эстрогенового рецептора (SERD)	Гиредестрант *	30 мг 1 раз в сутки перорально	А
Конъюгат антитела с лекарственным препаратом (ADC)	Сацитузумаб говитекан*	10 мг/кг в/в в 1-й и 8-й дни; цикл 21 день	А

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Примечания:

1. только для пациентов с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии;

2. назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами рецепторов эстрогенов, ароматазы ингибиторами, прогестагенами); ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней;

3. для пациентов в пременопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса

4. о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется;

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

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

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

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

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

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

11. комбинация ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) алпелисиба с фулвестрантом рекомендуется при наличии мутаций в гене PIK3CA/AKT1/PTEN пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при прогрессировании на моно- или комбинированной ГТ. Алпелисиб не следует назначать пациентам с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения алпелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c >7,0 % перед назначением терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога;

12. при развитии токсичности возможна редукция дозы алпелисиба до 250 мг/сутки или 200 мг/ сутки (см. инструкцию по медицинскому применению препарата).
13. В комбинации с фулвестрантом показан для лечения взрослых пациентов с эстроген-рецептор-положительным (ЭР+), HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы с одной или несколькими альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN после рецидива или прогрессирования на фоне эндокринной терапии или после ее завершения. У женщин в пре /перименопаузе препарат капивасертиб вместе с фулвестрантом следует применять в комбинации с агонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). У мужчин следует рассмотреть возможность назначения агонистов ЛГРГ в соответствии с современными стандартами клинической практики.

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

Лекарственные средства и технологии здравоохранения, предоставляемые за счет платных услуг и иных источников, не запрещенных законодательством **:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	УД
Пероральный селективный деградатор эстрогеновых рецепторов (SERD)	Гиредестрант**	30 мг 1 раз в сутки	А
Моноклональные антитела / конъюгаты антител с лекарственным средством (TROP2-directed ADC)	Датопотамаб деруктекан**	6 мг/кг внутривенно капельно 1 раз каждые 3 недели 21-дневный цикл, до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности	А
Двойной антагонист	Элинзанетант**	120 мг перорально 1 раз в сутки длительно	А

рецепторов NK1/NK3			
Конъюгат антитела с лекарственным препаратом (ADC)	Сацитузумаб говитекан	10 мг/кг в/в в 1-й и 8-й дни; цикл 21 день	А

** назначаются с информированного согласия пациента и его законных представителей и не являются основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования

- Гиредестрант назначается в капсулах по 30 мг один раз в сутки. Препарат показан для адъювантного лечения взрослых пациентов с раком молочной железы I–III стадии, положительным по рецепторам эстрогена (ER+) и отрицательным по HER2 (HER2−), при наличии промежуточного или высокого риска рецидива заболевания. У женщин в пре- и перименопаузе, а также у мужчин гиредестрант применяется в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормон-рилизинг-гормона (LH-RH). Препарат не зарегистрирован в РК.

- Гиредестрант -пероральный селективный деградатор эстрогеновых рецепторов (SERD). На момент составления протокола препарат не включён в рекомендации NCCN и ESMO для рутинного адъювантного лечения HR+/HER2− раннего рака молочной железы и продолжает изучаться в рамках клинических исследований III фазы.

- Датопотамаб дерукстекан в монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим гормон-рецептор-положительным (ГР+), HER2-отрицательным (ИГХ 0, ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) раком молочной железы, получавших ранее системную терапию по поводу неоперабельного или метастатического заболевания.

-Датопотамаб дерукстекан показан для лечения взрослых пациентов с метастатическим ТНРМЖ, которым не показана иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1* Препарат не зарегистрирован на территории РК.

- У пациенток с раком молочной железы, получающих ЭТ (тамоксифен, ингибиторы ароматазы ± аналоги ЛГРГ) в адъювантном или метастатическом режиме в целях коррекции вазомоторных симптомов (приливы, ночная потливость), оказывающих клинически значимое негативное влияние на качество жизни, сон и приверженность терапии, повышая риск преждевременного прекращения эндокринного лечения. Элинзанетант может рассматриваться у пациенток с раком молочной железы, получающих гормональную терапию, при наличии ≥35 умеренных или тяжелых вазомоторных симптомов в неделю.

5.3. Хирургическое лечение (методы хирургического вмешательства (кратко описывают показания к применению каждого метода, риски и возможные осложнения), также описывают виды и особенности применения анестезиологического пособия.

В случае если хирургическое лечение не является основным, в рекомендациях отражают другие методы лечения с обоснованием. При неэффективности медикаментозного лечения или отсутствии положительной динамики в лечении предусматривают альтернативные методы лечения.

5.3 Стационарное хирургическое лечение

Общие положения

Хирургическое лечение является основным методом локального контроля при раннем и местнораспространенном раке молочной железы (РМЖ) и включает удаление первичной опухоли с соблюдением принципов онкологической радикальности и максимального сохранения качества жизни пациентки.

Современная хирургия РМЖ основана на:

- онкологической безопасности;
- органосохраняющем подходе;
- деэскалации аксиллярной хирургии;
- персонализированном выборе объема вмешательства;
  обязательном мультидисциплинарном обсуждении.

Основными целями хирургического лечения являются:

- достижение R0-резекции;
- снижение риска локорегионарного рецидива;
- сохранение функции и качества жизни;
- минимизация хирургических осложнений.

Показания к хирургическому лечению

Показания:

- инвазивный рак молочной железы I–III стадии;
- протоковая карцинома in situ (DCIS);
- остаточная опухоль после неоадъювантной терапии;
- локальный рецидив заболевания;
- отдельные случаи олигометастатического процесса.

Противопоказания:

- тяжелая декомпенсированная соматическая патология;
- некорригируемые нарушения гемостаза;
  высокий анестезиологический риск.

Органосохраняющее хирургическое лечение

Органосохраняющее лечение включает секторальную резекцию или онкопластическую резекцию молочной железы с обязательным достижением отрицательных краев резекции.

Показания:

- cTis–T2;
- монофокальный процесс;
- возможность достижения удовлетворительного косметического результата;
- отсутствие противопоказаний к лучевой терапии.

Противопоказания:

- воспалительный рак молочной железы;
- мультицентрический рост;
- невозможность достижения отрицательных краев резекции;
- диффузные микрокальцинаты.

Требования к краям резекции:

- для инвазивного рака — «no ink on tumor»;
- для DCIS предпочтительный хирургический край ≥2 мм.

После органосохраняющего лечения рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии.

Мастэктомия

Показания к мастэктомии:

- мультицентрический рост опухоли;
- невозможность выполнения органосохраняющей операции;
- местный рецидив после органосохраняющего лечения;
- воспалительный рак молочной железы;
- наличие мутаций BRCA1/2 — по индивидуальным показаниям.

Варианты мастэктомии:

- простая мастэктомия;
- кожесохраняющая мастэктомия;
- мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса.

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса может рассматриваться у пациенток с ранними стадиями заболевания при отсутствии поражения соска.

Аксиллярная хирургия

Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ)

Является стандартом стадирования регионарных лимфатических узлов у пациенток с cN0.

Показания:

- ранний РМЖ при cN0;
- DCIS при планируемой мастэктомии;
- ycN0 после неоадъювантной терапии — по показаниям.

Для повышения точности допускается применение:

- радиоколлоидов;
- синего красителя;
- флуоресцентной навигации;
- комбинированных методов.

Аксиллярная лимфодиссекция

Показания:

- клинически подтвержденное поражение аксиллярных лимфатических узлов;
- остаточное поражение лимфатических узлов после неоадъювантной терапии;
- множественные метастазы в сигнальных лимфатических узлах.

Стандартный объем включает удаление лимфатических узлов I–II уровня.

С целью снижения риска лимфедемы и функциональных нарушений рекомендуется деэскалация аксиллярной хирургии при возможности.

АЛГОРИТМ АКСИЛЛЯРНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ (ALND) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

на основании рекомендаций ESMO (Early Breast Cancer Guidelines 2024)

1. ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА АКСИЛЛЯРНОГО СТАТУСА

Клинический осмотр (пальпация)
УЗИ аксиллярной области
При подозрении – биопсия лимфоузла (трепан-биопсия/пункция)

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА

cN0
(клинически отрицательные лимфоузлы)

→ переход к биопсии сторожевого лимфоузла

cN1–N2
(клинически / морфологически подтвержденные метастазы)

→ системная терапия ± неоадъювантная терапия
→ дальнейшая оценка ответа

3. ТАКТИКА ПРИ cN0 → ВЫПОЛНЕНА БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА

РЕЗУЛЬТАТ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА

A. Сторожевой лимфоузел отрицательный (pN0)

ТАКТИКА: ALND не показана

B. Микрометастаз ≤ 2 мм (pN1mi)

При:
- T1–T2
- органосохраняющая операция
- планируется лучевая терапия на всю железу

ТАКТИКА: ALND не требуется
Основано на исследованиях ACOSOG Z0011 / IBCSG 23-01

C. 1–2 позитивных сторожевых лимфоузла (макрометастазы)

Если:
- T1–T2
- cN0
- органосохраняющая операция
- планируется лучевая терапия на всю железу
- нет массивного внекапсулярного распространения

ТАКТИКА: ALND не выполняется
Основано на исследовании ACOSOG Z0011

D. ≥ 3 позитивных сторожевых лимфоузла

ТАКТИКА: ALND выполняется

E. Мастэктомия + 1–2 позитивных сторожевых лимфоузла

Возможны варианты:
- ALND
  или
- регионарная лучевая терапия

ESMO: ALND может быть опущена у отдельных пациентов при планируемой регионарной лучевой терапии

ТАКТИКА: ALND выполняется или может быть опущена

4. ТАКТИКА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. ИСХОДНО cN0 → после НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ycN0

ТАКТИКА: биопсия сторожевого лимфоузла допустима

↓

Если сторожевые лимфоузлы отрицательные → ALND не требуется

4.2. ИСХОДНО cN1 → после НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

После НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ:

A. ycN0

Возможна:
- биопсия сторожевых лимфоузлов
  или
- таргетная аксиллярная диссекция

Условия:
- удаление не менее 3 сторожевых лимфоузлов
- использование двух красителей желательно
- удаление отмеченного лимфоузла

Если:
- ypN0 → ALND не требуется
- остаточные метастазы → **ALND рекомендована**

Основано на исследованиях SENTINA и ACOSOG Z1071

B. ycN1

ТАКТИКА: ALND обязательна

5. АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ALND ПО ESMO

- ≥ 3 позитивных сторожевых лимфоузла
- клинически позитивная аксилла (ycN1)
- остаточное поражение лимфоузлов после неоадъювантной терапии
- невозможность корректной биопсии сторожевого лимфоузла
- воспалительный рак молочной железы
- массивное внекапсулярное распространение
- локально-распространенное поражение лимфоузлов

6. КОГДА ALND МОЖНО ИЗБЕЖАТЬ

СИТУАЦИЯ	ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗБЕЖАТЬ ALND
cN0 + негативная биопсия сторожевого лимфоузла	Да
1–2 позитивных сторожевых лимфоузла + органосохраняющая операция + лучевая терапия на всю железу	Да
Микрометастазы	Да
ycN0 после неоадъювантной терапии	Да
Таргетная аксиллярная диссекция ypN0	Да

7. ОПЕРАЦИОННЫЙ ОБЪЕМ ALND

Стандарт: удаление лимфоузлов I–II уровней
III уровень: только при массивном поражении

8. ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ALND

- лимфедема
- ограничение подвижности плеча
- хроническая боль
- серома
- повреждение n. intercostobrachialis
- онемение
- инфекционные осложнения

Биопсия сторожевого лимфоузла существенно снижает частоту осложнений по сравнению с ALND

Хирургическое лечение после неоадъювантной терапии

После завершения неоадъювантной терапии хирургическое лечение показано при отсутствии противопоказаний независимо от клинического ответа.

Рекомендуется:

- обязательная маркировка опухоли и пораженных лимфоузлов до начала лечения;
- оценка клинического и радиологического ответа;
- применение таргетной аксиллярной диссекции (TAD) у отдельных пациенток.

Допустимы:

- органосохраняющие операции;
- мастэктомия;
- БСЛУ после достижения ycN0;
- аксиллярная лимфодиссекция — по показаниям.

Реконструктивно-пластические вмешательства

Реконструкция молочной железы должна обсуждаться со всеми пациентками, которым планируется мастэктомия.

Варианты реконструкции:

- одномоментная;
- отсроченная;
- имплантационная;
- аутологичная.

Выбор метода зависит от:

- стадии заболевания;
- необходимости лучевой терапии;
- соматического статуса пациентки;
- анатомических особенностей;
- предпочтений пациентки.

Анестезиологическое пособие

Стационарные хирургические вмешательства выполняются преимущественно под общей анестезией.

Дополнительно могут применяться:

- регионарные методы обезболивания;
- мультимодальная анальгезия;
- периоперационная профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Перед операцией обязательна оценка анестезиологического риска.

Возможные осложнения хирургического лечения

Ранние осложнения:

- кровотечение;

- гематома;
- серома;
- лимфорея;
- инфекционные осложнения;
- некроз кожных лоскутов;
- осложнения анестезии.

Поздние осложнения:
- лимфедема верхней конечности;
- хронический болевой синдром;
- ограничение движений плечевого сустава;
- деформация молочной железы;
- капсулярная контрактура после реконструкции;
- локальный рецидив.

Риск осложнений повышается при ожирении, сахарном диабете, курении, предшествующей лучевой терапии и больших объемах хирургического вмешательства.

Альтернативные методы лечения

При невозможности хирургического лечения или наличии противопоказаний могут применяться:
- системная лекарственная терапия;
- лучевая терапия;
- паллиативное лечение.

Решение принимается мультидисциплинарной группой индивидуально для каждой пациентки.

Хирургическое лечение при метастатическом РМЖ
- санитарная/простая мастэктомия (при угрозе кровотечений по жизненным показаниям);
- открытая биопсия печени (диагностическая операция при подозрениях на метастазы в печени);
- другие диагностические манипуляции на печени (резекция печени при наличии единичных метастатических очагов в печени);
- иссечение пораженного участка или ткани мозговых оболочек (при наличии солитарных метастатических очагов оболочек головного мозга);
- прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга (при наличии солитарных метастатических очагов в головном мозге);
- прецизионная резекция сегмента легкого (при наличии солитарных метастатических очагов в легких);

- лапароскопическая сальпингоовариэктомия (профилактическое двустороннее удаление придатков при гормонозависимых опухолях (РЭ+,РП+)РМЖ у пациенток в пременопаузе);
- тотальная гистерэктомия с придатками (при метастатических поражениях яичников, тела матки);
- электрохимиотерапия при внутрикожных метастатических поражениях (комбинированное лечение, которое использует введение химиотерапевтических лекарств в ассоциации с электропорацией клеточной мембраны).

Оптимальное ведение олигометастатического РМЖ IV стадии остается неустановленным. Рутинное применение локорегионарного лечения первичной опухоли и аблативного лечения метастазов не продемонстрировало улучшения общей выживаемости в проспективных исследованиях, однако может снижать риск локального прогрессирования и облегчать симптомы. По сравнению с рецидивным олигометастатическим заболеванием пациенты с de novo олигометастатическим раком имеют лучшие исходы, и терапевтические решения должны приниматься индивидуально в рамках мультидисциплинарного обсуждения. Многочисленные серии наблюдений демонстрируют долгосрочное отсутствие признаков заболевания у отдельных пациентов с de novo олигометастатическим заболеванием, получавших мультимодальное лечение. Для пациентов с de novo рецидивным заболеванием и благоприятными характеристиками (HER2+ или ER+, отсутствие поражения внутренних органов после оптимальной системной терапии, ограниченное число метастазов, только костные метастазы, молодой возраст/долгая ожидаемая продолжительность жизни) может рассматриваться агрессивный мультимодальный подход с локорегионарным лечением первичной опухоли, аблативным лечением всех очагов метастазирования и «адъювантоподобной» системной терапией, что потенциально может улучшить долгосрочную выживаемость без прогрессирования заболевания

Примечание:

Органосохраняющее хирургическое лечение (breast-conserving surgery) с последующей лучевой терапией является стандартным методом лечения раннего рака молочной железы и соответствует категории 1. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) является стандартом стадирования аксиллярных лимфатических узлов при cN0. Современная хирургическая тактика при РМЖ основана на принципах деэскалации аксиллярной хирургии, достижении отрицательных краев резекции («no ink on tumor») и обязательном мультидисциплинарном подходе. Мастэктомия, аксиллярная лимфодиссекция, хирургическое лечение после неоадъювантной терапии, реконструктивно-пластические вмешательства и таргетная аксиллярная диссекция соответствуют современным рекомендациям и относятся к рекомендуемым специализированным методам хирургического лечения (категория 2А).

5.4. Дальнейшее ведение:

Динамическое наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

локальный контроль- при каждом обследовании;

пальпация регионарных лимфатических узлов - при каждом обследовании;

в объем контрольного обследования входят: УЗИ молочных желез, послеоперационных рубцов и регионарных зон метастазирования;

маммография 1 раз в год: после органосохраняющего лечения – маммография обеих молочных желёз, после мастэктомии – маммография контралатеральной молочной железы;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки - один раз в год;

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

5.5. Индикаторы эффективности лечения:

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

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

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

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

безрецидивная выживаемость (трехлетняя/ пятилетняя);

«качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

VI. Организационные аспекты клинического протокола:

6.1. Наименование организации разработчика:

1) АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»
2) ТОО «Национальный научный онкологический центр»
3) НАО «Карагандинский медицинский университет имени П. Поспелова»
4) КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» Управление общественного здравоохранения города Алматы

5) ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» Управление общественного здравоохранения города Астаны

6.2. Пофамильный список разработчиков клинического протокола с указанием квалификационных данных:

1) Абдрахманова Алия Жаналыковна – доктор медицинских наук, руководитель центра опухолей молочных желез АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
2) Омарбаева Назгуль Айдарбековна – врач-онколог, PhD, маммолог Центра опухолей молочных желез АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
3) Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
4) Зекебаев Мирас Дюсенгалиевич – врач - радиационный онколог АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
5) Смагулова Калдыгуль Кабаковна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, химиотерапевт, заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
6) Абдазимова Лаура Бегановна – врач-онколог, химиотерапевт АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
7) Сағи Мәдина Сертайқызы – магистр здравоохранения (Health Economics, Италия), врач-онколог, химиотерапевт АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
8) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» Управление общественного здравоохранения города Астаны;
9) Хван Николай Сергеевич – онколог Центра опухолей молочных желез АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
10) Құрманқулова Әнел Жұмашқызы – онколог-химиотерапевт Центра опухолей молочных желез АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
11) Кабилдина Найля Амирбековна – кандидат медицинских наук, профессор, онколог- хирург, заведующая кафедрой онкологии и лучевой диагностики НАО «Карагандинский медицинский университет имени П. Поспелова»;
12) Жақыпбекқызы Жанар – заведующая отделением лучевой терапии с дневным стационаром. врач радиационный онколог высшей категории ТОО «Национальный научный онкологический центр»;
13) Сатбаева Эльвира Болатовна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией ИГХ и МГ диагностики КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» Управление общественного здравоохранения города Алматы.

6.3. Информация о наличии/отсутствии конфликта интересов: нет.

6.4. Данные рецензентов:
1) Есенкулова Сауле Аскеровна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры онкологии, руководитель отдела магистратуры и докторантуры НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»;
2) Арыбжанов Давранбек Турсункулович – кандидат медицинских наук, профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, врач онколог высшей категории ГКП на ПХВ «Областная многопрофильная клиника» Управление здравоохранения области Жетысу (г. Талдыкорган).

6.5. Указание условий пересмотра клинического протокола:
1) пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности;
2) включение/исключение лекарственных средств в соответствии с рекомендациями Формулярной комиссии.

6.6. Список использованной литературы:
1) Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 35*(2), 159–182. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016
2) World Health Organization. (n.d.). *International Classification of Diseases (ICD).* https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases
3) Infectious Diseases Society of America, & United States Public Health Service. (n.d.). *Grading system for levels of evidence and strength of recommendations.* Adapted with permission.
4) World Health Organization. (2019). *WHO classification of breast tumours* (5th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
5) National Comprehensive Cancer Network. (2026). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer* (Version 1.2026). Plymouth Meeting, PA: NCCN.
6) Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. (2023). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 41(22), 3867–3872. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864
7) Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. (2021). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology, 32*(10), 1216–1235. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023

8) National Comprehensive Cancer Network. (2026). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic.* Plymouth Meeting, PA: NCCN.
Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al.; ESMO Guidelines Committee. (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology, 34(1), 33–47. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004
10) U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Guidance for industry.* https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents
11) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. (2007). Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 25*(28), 4414–4422. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823
12) Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. (2017). Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated with Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. Journal of Clinical Oncology, 35(10), 1049–1060. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1010
13) The University of Texas MD Anderson Cancer Center. (n.d.). *Clinical calculators and tools.* https://www.mdanderson.org
14) Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. (2015). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology, 26*(2), 259–271. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450
15) Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. The Lancet Oncology, 19(1), 40–50. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X
16) National Cancer Institute. (n.d.). *NCI Dictionary of Cancer Terms.* https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms
Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). The Breast, 76, Article 103756. https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756
18) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer, 45*(2), 228–247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026
19) Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. (2025). Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. Annals of Oncology, 36(11), 1414–1418. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.017

20) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al.; ESMO Guidelines Committee. (2020). Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 31(12), 1664–1678. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006
21) Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology, 32*(12), 1475–1495. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019
22) Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham MA, Titley J, et al. (2023). Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): A multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet, 401*(10388), 2124–2137. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00619-0
23) Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. (2020). 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. *The Lancet, 395*(10237), 1613–1626. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6
24) The START Trialists' Group. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *The Lancet, 371*(9618), 1098–1107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7
25) Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. (2022). European Society for Radiotherapy and Oncology consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. The Lancet Oncology, 23(1), e21–e31. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00539-8
26) Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. (2015). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology, 114*(1), 3–10. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030
27) Noel G, & Antoni D. (2022). Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie, 26*(1–2), 59–75. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.001
28) Brierley JD, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, & Van Eycken L. (Eds.). (2025). *TNM classification of malignant tumours* (9th ed.). Oxford, England: Wiley-Blackwell.
29) Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, Loibl S, Regan MM, Loi S, et al. (2025). Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: The 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Annals of Oncology, 36*(12), 1433–1446. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.007
30) Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. (2017). Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after

whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncology, 3*(8), 1060–1068. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6948
31) Jhaveri KL, Im SA, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, et al. (2025). Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine, 393*(2), 151–161. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501796
32) Giredestrant delivers long-sought adjuvant benefit. (2026). *Cancer Discovery, 16*(2), OF1. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NW2025-0113
33) Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Barrios CH, et al. (2023). ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Annals of Oncology, 34*(8), 645–659. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008
34) Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 387*(1), 9–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690
35) Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 386*(12), 1143–1154. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022
36) Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. (2022). Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 386*(6), 556–567. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651
37) Bardia A, Hu X, Dent R, Im SA, Gonçalves A, Martin M, et al. (2024). Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 391*(22), 2110–2122. https://doi.org/10.1056/nejmoa2407086
38) Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Rugo HS, Siu LL, Shapiro GI, et al. (2024). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology, 35*(7), 588–606. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005
39) Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. (2024). Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 391*(17), 1584–1596. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404625
40) Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. (2023). Understanding Breast Cancer Complexity to Improve Patient Outcomes: The St Gallen International Consensus Conference 2023. *Annals of Oncology, 34*(11), 970–986. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017