

Приложение
к приказу № 180
от «23» _ июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	98
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	123
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	144

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С50, С50.0-С.50.9 – рак молочной железы, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики рака молочной железы в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии рака молочной железы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
Код	Название
С 50	– Злокачественное новообразование молочной железы
С50.0	– Злокачественное новообразование соска и околососкового кружка молочной железы
С50.1	– Злокачественное новообразование центральной части молочной железы
С50.2	– Злокачественное новообразование верхне внутреннего квадранта молочной железы
С50.3	– Злокачественное новообразование нижне внутреннего квадранта молочной железы
С50.4	– Злокачественное новообразование верхне наружного квадранта молочной железы
С50.5	– Злокачественное новообразование нижне наружного квадранта молочной железы
С50.6	– Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы
С50.8	– Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
С50.9.	– Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2D10	– Карцинома молочной железы, специализированный тип
2D11	– Инвазивная карцинома молочной железы
2D11.0	– Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
2D11.1.	– Инвазивная дольковая карцинома молочной железы
2D11.2.	– Инвазивная плеоморфная дольковая карцинома молочной железы
2D11.3	– Инвазивная карцинома молочной железы со смешанными протоковыми и лобулярными свойствами
2D11.4	– Инвазивная карцинома молочной железы, неидентифицируемый тип
2D12	– Воспалительная карцинома молочной железы
2D13	– Злокачественная филоидная опухоль молочной железы
2D14	– Твердая папиллярная карцинома молочной железы с признаками инвазии
2D1Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования молочной железы
2D1Z	– Злокачественные новообразования молочной железы, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ): https://icd11.ru/zlokach-opuholi-molochnoy-zhelesy/	

Дата разработки и пересмотра протокола:

2025/2028 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – д.м.н., профессор, директор РСНПМЦОиР;
2. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;

5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионарного хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Ходжаев Абдувохид Валиевич – д.м.н., профессор, Председатель Ассоциации онкологов Узбекистана;
2. Алимходжаева Лола Телмановна – д.м.н., руководитель отделения онкомамологии РСНПМЦОиР;
3. Зокирова Лола Тулкуновна – к.м.н., ведущая сотрудница отделения онкомамологии РСНПМЦОиР;

- Рецензенты:

Из республики:

Шаюсупов Нариман Рамизович – к.м.н. заведующий отделения онкомамологии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР;

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 21 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежья:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

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

Ki67	– Маркер пролиферативной активности опухолевой клетки, он оценивается в процентах и показывает какой процент опухолевых клеток активно делится
LH-RH	– (англ. Luteinizing hormone-releasing hormone) лютеинизирующий гонадотропный 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)
PALB2	– PALB2, партнер и локализатор гена BRCA2
PARP	– (англ. poly (ADP-ribose) polymerase) (PARP) ингибитор фермента
ингибитор	– полиаденозиндифосфат-рибозы) полимеразы
PDL1	– (англ. Programmed Death Ligand 1) Лиганд запрограммированной смерти 1
PI3K	– (англ. Phosphatidylinositol 3-Kinase) Фосфатидилинозитол-3-киназа
PIK3CA	– (англ. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha Coding Antigen) Ген, кодирующий PI3K
RW	– Реакция Вассермана
ТМВ	– (англ. Tumor Mutation Burden) Опухолевая мутационная нагрузка
АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АСТ	– Аспартатаминотрансфераза
БСЛУ	– Биопсия сторожевых лимфатических узлов
ВБП	– Выживаемость без прогрессирования
ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
в/в	– Внутривенно
в/м	– Внутримышечно
ВГН	– Верхняя граница нормы
ГЗТ	– Гормоно – заместительная терапия
Гр	– Грей
ГРГ	– Гонадотропин-рилизинг гормон
ГТ	– Гормонотерапия
ГЭБ	– Гемато-энцефалический барьер
ЗНО	– Злокачественное новообразование
ИА	– Ингибитор ароматазы
ИГХ	– Иммуногистохимическое (исследование)
КСФ	– Колониестимулирующие факторы
КТ	– Компьютерная томография
ЛГГ	– Лютеинизирующий гонадотропный гормон

ЛД	– Лимфодиссекция
ЛТ	– Лучевая терапия
ЛФК	– Лечебная физическая культура
МЕ	– Международные единицы
мрРМЖ	– Местно – распространенный рак молочной железы
мРМЖ	– Метастатический рак молочной железы
МРТ	– Магнитно – резонансная томография
Мтс	– Метастаз
НЯ	– Нежелательные явления
ОВ	– Общая выживаемость
ОБП	– Органы брюшной полости
ОА	– Овариальная абляция
ОС	– Овариальная супрессия
ОГК	– Органы грудной клетки;
ОК	– Оральные контрацептивы
ОМТ	– Органы малого таза
п/к	– Подкожно
ПМСП	– Первичная медико санитарная помощь
ПХТ	– Полихимиотерапия
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
ПЭТ	– Позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	– Рак молочной железы
рРМЖ	– Распространенный рак молочной железы- под этим термином понимается как неоперабельный местно-распространенный рак молочной железы (мрРМЖ), так и метастатический рак молочной железы (мРМЖ)
РМЭ	– Радикальная мастэктомия
РОД	– Разовая очаговая доза
РП	– Рецепторы прогестерона
РЭ	– Рецепторы эстрогена
СЛУ	– Сторожевой лимфатический узел (узлы)
СОД	– Суммарная очаговая доза
ССС	– Сердечно-сосудистая система;
ТНРМЖ	– Трижды негативный рак молочной железы
УЗДГ	– Ультразвуковая доплерография
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФСГ	– Фолликулостимулирующий гормон
ХТ	– Химиотерапия
ЩФ	– Щелочная фосфатаза
ЭТ	– Эндокринная терапия

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

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Маммологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Радиотерапевты,
- Генетики;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

- Введение

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

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире приходится 25%, в США – до 30%, в Российской Федерации – 20,9% и в Узбекистане - до 10%. Необходимо отметить, что заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, пик заболеваемости РМЖ приходится на 6-7-е десятилетие жизни. В 2022 году заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения составлял 12,2. Среди женского населения – этот показатель составил 24,4. В 2022 году морфологическое подтверждение РМЖ составлял 98%, состоит на учете 5 лет и более -47,6%. Заболевание в начальных I-II стадиях выявлено у 67,7% больных, в III стадии – у 22,5%, в IV стадии – 9,3% больных. Смертность от РМЖ составлял 5,0 на 100 тыс. населения, а летальность в течении года – 6,0%. В конце 2022 года состояли на диспансерном учете 23651 больные с РМЖ, первично выявлено – 4407 случаев.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

- Общая характеристика нозологии (ссылка на использованный источник: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)

Рак молочной железы — заболевание, при котором патологические клетки в тканях молочной железы начинают бесконтрольно делиться и образуют опухоль. В отсутствие лечения опухоль может распространиться в другие области организма и привести к смерти.

Опухолевые клетки рака молочной железы начинают расти в молочных протоках и/или дольках железистой ткани. Самая ранняя форма (in situ) не опасна для жизни и может быть обнаружена на ранних стадиях. Клетки опухоли могут распространяться в прилежащие ткани молочной железы (инвазия). По мере дальнейшего роста опухоли возникает объемное образование или уплотнение.

Инвазивный рак может распространяться в близлежащие лимфатические узлы или другие органы (метастазировать). Метастазы могут быть опасными для жизни и смертельными.

Выбор лечения зависит от индивидуальных особенностей пациента, типа опухоли и степени ее распространения. Лечение является комбинированным и включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и прием препаратов.

Масштаб проблемы

В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и вызвал 670 000 случаев смерти во всем мире. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом. Расчетные данные свидетельствуют о разительных диспропорциях в бремени рака молочной железы в различных странах в зависимости от уровня развития человеческого потенциала. Так, в странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП) рак молочной железы диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины.

С другой стороны, в странах с низким ИРЧП рак молочной железы диагностируется лишь у каждой 27-й женщины на протяжении жизни, однако от него умирает каждая 48-я женщина.

Кто находится в группе риска?

Самым серьезным фактором риска развития рака молочной железы является принадлежность к женскому полу. Примерно 99% случаев рака молочной железы возникает среди женщин и 0,5–1% случаев — среди мужчин. Лечение рака грудной железы у мужчин проводится в соответствии с теми же принципами ведения заболевания, что и в случае рака молочной железы у женщин.

Риск развития рака молочной железы повышается при наличии ряда факторов, таких как более зрелый возраст, ожирение, вредное употребление алкоголя, семейный анамнез рака молочной железы, анамнез радиационного воздействия, репродуктивный анамнез (например, возраст начала менструаций и возраст первой беременности), употребление табака и гормональная терапия в период постменопаузы. Примерно в половине случаев рак молочной железы поражает женщин, которые за исключением половой принадлежности (женского пола) и возраста (старше 40 лет) не подвергаются воздействию других четко определяемых факторов риска развития рака молочной железы.

Семейный анамнез рака молочной железы увеличивает риск развития заболевания, однако у большинства женщин с диагностированным раком молочной железы не имеется близких родственников, болевших этим видом рака. Отсутствие подтвержденного семейного анамнеза рака молочной железы не всегда означает, что женщина подвергается меньшему риску.

Риск развития рака молочной железы увеличивают определенные унаследованные высокопенетрантные мутации в генах, причем самыми доминантными из них являются мутации в генах BRCA1, BRCA2 и PALB-2. При обнаружении мутаций в этих главных генах целесообразно рассмотреть

возможность принятия таких профилактических мер, как хирургическое удаление обеих молочных желез или химиопрофилактика.

Глобальные аспекты проблемы

За период с 1980-х гг. по 2020 г. в странах с высоким уровнем дохода произошло сокращение стандартизированной по возрасту смертности от рака молочной железы на 40% (1). Страны, в которых удалось сократить смертность от рака молочной железы, добиваются ежегодного снижения данного показателя на 2–4%.

Для улучшения исходов рака молочной железы необходимо укреплять базовые механизмы систем здравоохранения, позволяющие массово внедрять методы лечения, которые зарекомендовали свою эффективность. Это также имеет значение для ведения других онкологических и неонкологических неинфекционных заболеваний (НИЗ). В частности, важно иметь стабильно функционирующие схемы перевода пациентов из учреждений первичной медико-санитарной помощи в районные больницы и далее в специализированные онкологические центры.

Создание стабильных схем перевода пациентов, связывающих учреждения первичной медико-санитарной помощи, больницы вторичного звена и специализированные онкологические центры, является также условием ведения рака шейки матки, рака легких, колоректального рака и рака предстательной железы. В этом смысле рак молочной железы может служить «модельным» заболеванием для выработки алгоритмов, применимых в отношении видов рака.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак молочной железы занимает 1-е место среди онкологических патологий и заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс население составляет 12,3 (среди женского населения – 27,9% (1-место)). В 2023 году впервые выявлены всего 4542 больных раком молочной железы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 47,2% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак молочной железы, подтвержденным морфологически составляет 97,1%. 13,3% случаев выявлен в I стадии заболевания, 51,3% - во II стадии, 22,8% - в III стадии и 9,0% - на IV стадии. У 3,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком молочной железы под диспансерным наблюдением состояли 25 449 больные и болезненность составлял 139,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке молочной железы в республике составляет 44,7% и 1-годовая летальность – 5,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рака молочной железы умерло 1815 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 4,9 (среди жеского населения – 9,9) и занимает 1-е место.

- Клиническая кассификация

Анатомическая классификация:

Молочная железа:

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

Регионарные лимфоузлы:

1. Подмышечный хвост. Подмышечные (ипсилатеральные), межгрудные узлы (Роттера) и лимфоузлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:
 - а) Уровень I (нижняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к латеральной границе малой грудной мышцы (сигнальные узлы).
 - б) Уровень II (средняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные между медиальной и латеральной границами малой грудной мышцы, и межгрудные лимфоузлы (Роттера).
 - в) Уровень III (верхушечная часть подмышечной ямки): апикальные лимфоузлы и узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, за исключением тех, которые определяются как подключичные.

Примечание. Внутримаммарные лимфоузлы кодируются как подмышечные лимфоузлы.

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

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

Таблица 1 - Международная классификация по системе TNM (VIII-й пересмотр, 2017г) [3] (УД-А).

Т – первичная опухоль

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

вовлеченности в процесс и нет локализованного, с определяемыми размерами первичного рака, категория T есть pTx при патогистологическом стадировании воспалительной карциномы (T4_d). Кожа, покрытая ямочками, втяжение соска или другие изменения кожи, за исключением тех, что бывают при T_{4b} и T_{4d}, могут оцениваться как T₁, T₂, или T₃, не влияя при этом на классификацию.

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

N – регионарные лимфатические узлы

N _x	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N ₀	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N ₁	метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (e) на стороне поражения
N ₂	метастаз в неподвижном ипсилатеральном подмышечном лимфатическом узле (ax) или в клинически явном* ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле (ax) при отсутствии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах
N _{2a}	метастаз в подмышечном лимфатическом узле (ax), сцепленных друг с другом или с другими структурами
N _{2b}	метастаз только в клинически явном внутримаммарном лимфоузле (ax) при отсутствии клинически явного метастаза в подмышечном лимфоузле
N ₃	метастаз в ипсилатеральном подключичном лимфатическом узле (ax) с поражением подмышечных лимфоузлов или без них; или в клинически явном ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле(ax) при наличии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах; или метастаз в ипсилатеральном надключичном лимфоузле(ax) с поражением подмышечных или внутримаммарных лимфоузлов или без них.
N _{3a}	метастаз в подключичном лимфоузле (ax)

N3b	метастазы во внутримаммарных и подмышечных лимфоузлах
N3c	метастаз в надключичном лимфоузле (ax)
*Примечание. «Клинически явные» означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии).	

М – отдаленные метастазы

M _x	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M ₀	признаков отдаленных метастазов нет.
M ₁	имеются отдаленные метастазы.

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

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

Таблица 2. Группировка по стадиям:

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁ , T _{1mic}	N ₀	M ₀
Стадия IIА	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIВ	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀

Стадия ША	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия ШВ	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия ШС	любая Т	N ₃	M ₀
Стадия IV	любая Т	любая N	M ₁

Патогистологическая классификация – pTNM (УД – А):

pT – первичная опухоль.

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

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

Категории pT соответствуют категориям T.

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

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для гистопатологической классификации может быть предпринято исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных лимфоузлов, то ее следует обозначать (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например: pN1 (sn).

pN _{1mi}	микрометастаз (более 0,2 мм, но не больше 2 мм в наибольшем измерении).
pN ₁	метастазы в 1-3 ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах (e) и/или в ипсилатеральных внутримаммарных узлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явными.
pN _{1a}	метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах (e), среди них, по крайней мере, один более 2 мм в наибольшем измерении.

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

pM – отдаленные метастазы.

Категории pM соответствуют категориям M.

Гистопатологическая классификация – G:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

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

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

Таблица 4. Международная гистологическая классификация РМЖ [3].

Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная
8290/3	Онкоцитарная карцинома
8314/3	Богатая липидами карцинома
8315/3	Богатая гликогеном карцинома
8410/3	Рак сальных желез
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная

8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома
8480/3	Муцинозная карцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома неспецифицированная
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома
8401/3	Апокриновая карцинома
8575/3	Метапластическая карцинома неспецифицированная
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарноклеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная карцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль неспецифицированная
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, G1
8249/3	Нейроэндокринная опухоль, G2
8246/3	Нейроэндокринная карцинома неспецифицированная
8041/3	Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная
8013/3	Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная
Эпителиально-миоэпителиальные опухоли	
8940/0	Плеоморфная аденома
8983/3	Аденомиоэпителиома неспецифицированная
8983/3	Аденомиоэпителиома с карциномой
8562/3	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Доброкачественная эпителиальная пролиферация	
-	<ul style="list-style-type: none"> • Протоковая гиперплазия • Атипичная протоковая гиперплазия

8401/0	Аденоз и доброкачественные склерозирующие процессы: <ul style="list-style-type: none"> • склерозирующий аденоз; • апокринная аденома; • микрогландулярный аденоз; • радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг.
Папиллярные опухоли	
8503/2	Протоковая карцинома in situ, папиллярная
8504/2	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504/3	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509/2	Солидная папиллярная карцинома in situ
8509/3	Солидная папиллярная карцинома с инвазией
8503/3	Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией
Неинвазивные дольковые опухоли	
8520/2	Дольковая карцинома in situ неспецифицированная: <ul style="list-style-type: none"> • классическая дольковая карцинома in situ; • цветущая дольковая карцинома in situ.
8519/2	Дольковая карцинома in situ плеоморфный вариант
Протоковая карцинома in situ	
8500/2	Внутрипротоковая карцинома, неинфильтрирующая, неспецифицированная <ul style="list-style-type: none"> • низкой ядерной градации; • промежуточной градации; • высокой ядерной градации.
Мезенхимальные опухоли молочной железы	
	Сосудистые опухоли:
9120/0	• гемангиома неспецифицированная;
9126/0	• ангиоматоз;
9120/3	• атипические сосудистые очаги;
9120/3	• постлучевая ангиосаркома;
9120/3	• ангиосаркома.
8828/0	Фибробластически и миофибробластические опухоли: <ul style="list-style-type: none"> • нодулярный фасциит; • миофибробластома; • фиброматоз десмоидного типа;
8825/0	
8821/0	

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

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

Классификация R:

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

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

Таблица 5. Классификация по фенотипу, основанная на биологических особенностях РМЖ [4] (УД – А).

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

Тройной негативный ³	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – негативный
HER2-позитивный (не люминальный)	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – позитивный (не люминальный)

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

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

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

Таблица 6. Классификация степени лечебного патоморфоза по Miller-Payne

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

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

Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

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

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

- , где d1, d2 - микроскопические размеры ложа опухоли;
- $finv = (1 - (\%CIS / 100)) \cdot (\%CA / 100)$ - выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;
- LN - число лимфатических узлов с метастазами.
- dmet - наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

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

- RCB - 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) - значение индекса 0;
- RCB - I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB - II (умеренная остаточная опухоль) - 1,36 - 3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB -III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

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

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

Диагностические критерии постановки диагноза [1]:

- Жалобы:

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

- Анамнез:

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

- Физикальное обследование

Осмотр молочных желез:

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

Пальпация:

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

Лабораторные исследования:

- рекомендуется выполнять по клиническим показаниям:

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

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

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

- 3) Определение PD-L1 при тройном негативном РМЖ для решения вопроса о назначении иммунотерапии;
- 4) При необходимости: Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120 и Topoisomerase IIa.

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

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

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

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

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

Инструментальные исследования [УД-А]:

- УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов: наличие гипоэхогенной структуры образования с крупными/мелкими микрокальцинатами в структуре, контуры неровные, звездчатые, возможно наличие участков смешанной эхогенности, структура узла неоднородная, возможна повышенная васкуляризация;
- Маммография: (на маммограммах в двух проекциях визуализируется

бесформенные неоднородные уплотнения с множественными микрокальцинатами в структуре, выраженная деформация стромы, утолщение кожи, сосково- ареолярного комплекса, сосок может быть втянут, наличие охваченных лимфатических узлов);

- Контрастная спектральная маммография (метод CESM): заключается в проведении маммографии с получением мягких и жестких снимков, после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Метод CESM является информативным в диагностике ранних форм рака молочной железы, позволяет обнаружить патологию в плотной части молочной железы, используется в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований. Перед проведением исследования, оценивают показатели креатинина и мочевины в крови. Йодсодержащее контрастное вещество вводится внутривенно в количестве 1,0-1,5 мл на кг массы пациентки. Снимки выполняют в двух проекциях, в кранио-каудальной (CC) и медиа-латеральной (MLO), в промежуток времени от 2 до 7 минут после введения контрастного препарата;
- МРТ молочных желез для оценки местного распространения РМЖ при следующих показаниях: возраст до 30 лет; наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2; высокая рентгенологическая плотность молочных желез; наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования; наличие долькового рака *in situ* [5];
- Дуктография: (при наличии внутрипротокового образования позади соска, проводится для уточнения размеров, и расстояния образования от сосково-ареолярного комплекса);
- Пункционная биопсия опухолевого образования (при цитологическом исследовании наблюдается увеличение размеров клеток вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- Трепан-биопсия или секторальная резекция молочной железы с экспресс-гистологией (гистологическая верификация опухоли: гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (grade – способность формировать трубочки, ядерный полиморфизм, количество митозов), наличие некрозов, сосудистая инвазия, опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (TILS), наличие кальцинатов;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства/УЗИ малого таза: (при метастатических поражениях печени структура ее неоднородная, лоцируются округлой формы неровными четкими контурами, с гипоэхогенным

ободком по периферии единичные либо множественные образования);

- Компьютерная томография или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в том случае, если результаты УЗИ органов брюшной полости неоднозначны или мало информативны;
- Обзорная рентгенологическое исследование ОГК/компьютерная томография: (при метастатическом поражении легких по всем легочным полям либо в сегменте определяются множественные/единичные среднеочаговые тени с четкими контурами, различных размеров);
- Сцинтиграфия костей скелета: (гиперфиксация остеотропного препарата в очагах патологического костеобразования) при подозрении на метастатическое поражение костей скелета для оценки степени распространенности РМЖ;
- ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография: (накопление препарата патологическими очагами), совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП (с или без контрастирования) (ПЭТ-КТ) для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих обследований неоднозначны, особенно при местнораспространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [5];
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения при подозрении на наличие метастазов в головном мозге;

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Пункционная биопсия из опухоли (при необходимости, из лимфоузлов).

- 13.Трепан биопсия из опухоли (при необходимости, из лимфоузлов).
- 14.Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)*
- 15.Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
- 16.ЭКГ;
- 17.ЭхоКГ.
- 18.УЗИ молочных желез, подмышечных, надключичных, шейных лимфоузлов, ОБП, ОМТ.
- 19.Маммография.
- 20.МСКТ грудной клетки.
- 21.ПЭТ/КТ всего тела**
22. КТ с контрастированием***

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
8. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
9. ProBNP
- 10.Прокальцитонин
- 11.Антитромбин III, Д-димер
- 12.Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- 13.Миелограмма
- 14.ИФТ периферической крови
- 15.Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- 16.Стандартное –цитогенетическое исследование
- 17.Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
- 18.Рентгенография придаточных пазух носа;
- 19.Ортопантомограмма;
- 20.Компьютерная томография грудного сегмента
- 21.КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- 22.ФГДС;
- 23.Бронхоскопия;
- 24.Колоноскопия;

- 25.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- 26.Спирография.
- 27.МРТ-головного мозга
- 28.УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
- 29.Холтеровское – мониторирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

*** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- консультация гинеколога (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога до начала лечения по поводу РМЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациентки в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациенток детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- консультация сосудистого хирурга (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- консультация пульмонолога (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).

- Диагностический алгоритм:

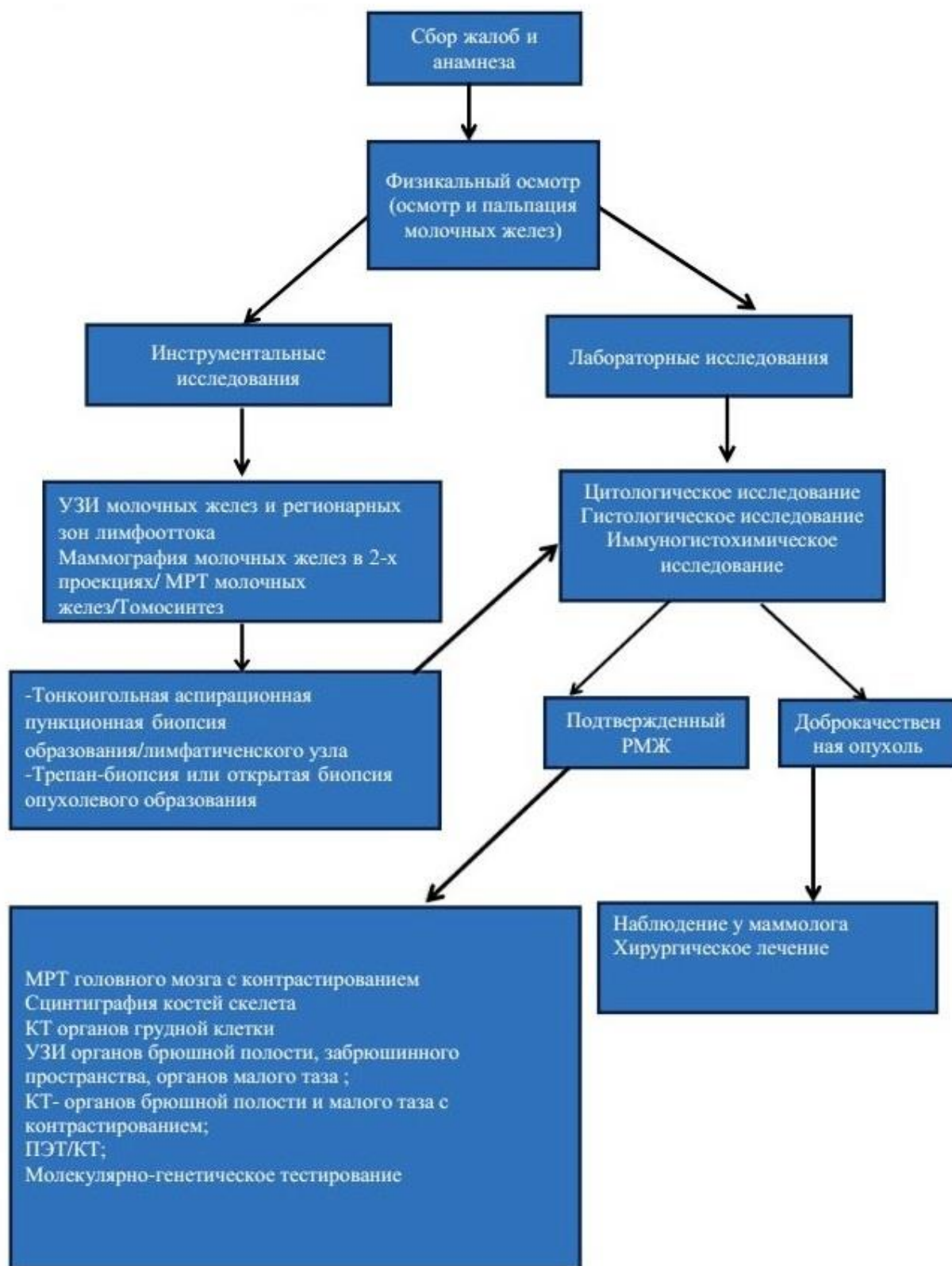


Таблица 7. Диагностический алгоритм диагностики РМЖ во время беременности

Диагностический тест	I триместр	II триместр	III триместр
Осмотр	+	+	+

Пальпация	+	+	+
УЗИ	+	+	+
Маммография	-	-	-
ТАПБ	-	-	-
трепан-биопсия под контролем УЗИ молочных желез	+	+	+
Магнитно-резонансная томография молочных желез	-	-	-
Компьютерная томография молочных желез	-	-	-

- Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 8. Доброкачественные опухоли молочной железы

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Мастит	<ul style="list-style-type: none"> -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. 	<ul style="list-style-type: none"> -УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; - Бактериологический посев на флору и чувствительность к антибиотикам; 	<ul style="list-style-type: none"> -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	<ul style="list-style-type: none"> - Размеры варьирует от 0,5 до 5,0 см и более; - Подвижная и смещаемая при пальпации; - Чаще округлой или овальной формы; - Имеет плотно эластичную консистенцию и гладкую поверхность; - Границы четкие; - Не спаянная с кожей; - Безболезненная. 	УЗИ молочных желез и регионарных зон;	<p>Удлинение и кистозным расширение протоков, в просвет которых выступают массивные сосочки из рыхлой отечной или миксоматозной соединительной ткани, расположенные на широком основании;</p> <p>-Имеет характерный весьма причудливый вид.</p>
Киста молочной железы	<ul style="list-style-type: none"> -Имеет круглую, овальную или неправильную форму; -Контур кист чёткие, ровные; -Отмечается умеренная болезненность при увеличении кист молочных желез более 1см; -Единичные либо множественные; Поликистоз определяется не только слиянием кист, но и формированием многокамерных 	<ul style="list-style-type: none"> -УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; 	<p>не определяет наличия клеточной массы;</p> <p>-если гистологическое исследование выявляет эпителиальные клетки в кистозном содержимом, это может свидетельствовать о развитии опухолевого процесса.</p>

	<p>скоплений;</p> <ul style="list-style-type: none"> -Однокамерные или многокамерные кисты; -Кисты с воспалением или без. 		
<p>Туберкулез молочной железы</p>	<ul style="list-style-type: none"> -безболезненное уплотнение; -без четких контуров -изменение кожи (симптом "площадки", втяжения); -увеличение регионарных лимфатических узлов; -повышение температуры тела до 38⁰С, иногда до лихорадочного состояния; -усиление потоотделения в ночное и утренние время. 	<ul style="list-style-type: none"> -УЗИ молочных желез и регионарных зон; -Тонкоигольная аспирационная биопсия на цитологическое исследование; -Трепан биопсия образования на гистологическое исследование; 	<ul style="list-style-type: none"> -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; -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 показанием исследуется концентрация гормонов щитовидной железы и надпочечников;	В мазке определяется отсутствие наличие/атипичных клеток, в биопсийном материала оценивается степень пролиферации клеток образования.
--------------------------------------	---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне.

На амбулаторном уровне специализированное лечение проводится препаратами кабинета амбулаторной химиотерапии (смотрите пункт 2).

1) Немедикаментозное лечение:

Режим:

- режим больного при проведении консервативного лечения – общий;
- в ранний послеоперационный период– постельный или полупостельный (в

зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);

- в послеоперационном периоде – палатный. Диета:
- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

2) Медикаментозное лечение:

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

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

1. Применение бисфосфонат терапии при выявлении метастатического поражения костей рекомендовано в течение двух лет (золедроновая и памидроновая кислота, деносуаб);
2. Назначение ингибиторов CD4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) рекомендовано пациенткам с метастатическим люминальным РМЖ с отрицательным статусом HER2 в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности; Применение монотерапии ингибиторами PARP (олапариб или талазопариб*) рекомендовано пациентам с метастатическим РМЖ с герминальными мутациями BRCA1 или BRCA2, независимо от статуса гормон-рецептора и HER2 статуса в качестве альтернативы химиотерапии.
3. Применение таргетной терапии (трастузумаб 600мг) рекомендовано пациенткам с ранним и метастатическим HER2-положительным РМЖ в комбинации с химиотерапией, таргетной терапией или в монотерапии (до завершения 18 циклов)
4. Применение таргетной терапии (лапатиниб) рекомендовано пациенткам с метастатическим РМЖ положительным HER2 статусом в монотерапии, либо в сочетании с приемом капецитабина или/и трастузумаба, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
5. Применение капецитабина в адъювантной терапии химиотрезистентного тройного негативного рака молочной железы, либо при метастатическом РМЖ в сочетании с лапатинибом и гормонотерапии.

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

Таблица-9

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятности применения) [1, 10,11]:

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин	3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней; 10,8 мг п/к 1р/12 нед, длительно	В
	Трипторелин	3,75 мг 1 раз в 28 дней; 11,25 мг вводится каждые 3 месяца, длительно.	С
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ²	Тамоксифен	20 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности	В
	Торемифен	60 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности	В
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)	В
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол	1 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности	А

	Летрозол	2,5 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности	В
Ароматазы ингибиторы третьего поколения (стероидные)³	Эксеместан	25 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности	В
Ингибиторы протеинкиназы CDK 4/6^{3,4,8}	Палбоциклиб ^a	125 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Рибоциклиб ^a	600 мг/сутки внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Абемациклиб ^a	по 300 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования я или неприемлемой токсичности в комбинации с ИА или фулвестрантом	В
	Абемациклиб	В режиме монотерапии 400 мг/сутки внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования я	В

		или неприемлемой токсичности	
Прогестагены ³	Медроксипрогестерон*	500-1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	A
	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
Ингибитор mTOR протеинкиназы	Эверолимус ^{3,5}	10 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности в комбинации с эксеместаном	B
Другие ингибиторы протеинкиназы	Лапатиниб	1000 мг/сут	C
Ингибиторы фермента PARP	Олапариб	300 мг два раза в сутки внутрь	A
	Талазопариб	1 мг внутрь ежедневно	A
Моноклональные антитела	Деносумаб	120 мг 1 раз каждые 4 недели п/к	A
	Трастузумаб	600мг п/к 1р в 3 недели	B

Цитостатик	Капецитабин ^d	2000-2500 мг/м ² внутри	С
Бифасфонаты	Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6 мес) в течение 2- 3 лет (в зависимости от минеральной плотности костной ткани);	В
	Памидроновая кислота	90 мг в/в	В
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/		

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 внутри (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 внутри (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата);

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

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

>7,0 % перед назначением терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога;

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

Таблица-10

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	С
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Итраконазол	Внутрь	С
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	А
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А

	Амброксол	Внутрь	В
	Амлодипин	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	С
	Тобрамицин	Внутривенное	С
	Эссенциале	Внутривенно Внутрь	А
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	В
Скачать (ссылки)	https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

3) Хирургическое вмешательство:

- Трепанобиопсия молочной железы.
- Открытая биопсия опухолевого образования/лимфатического узла.
- Вакуумная аспирационная биопсия, малоинвазивный метод лечения доброкачественных образований молочной железы, выполняемый под контролем УЗИ под местной анестезией, с использованием специализированного аппарата;

4) Дальнейшее ведение.

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

5) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- Отсутствие опухолевого образования по данным УЗ исследования послеоперационной зоны.

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

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.

2) Показания для экстренной госпитализации:

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

6. Тактика лечения на стационарном уровне.

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

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы).

Менструальный статус		I-IIA стадия		IIB-IIIС стадия		IV стадия
		неoadъювантная	адъювантная	неoadъювантная	адъювантная	-
Пременопауза	Низкий	Оперативное лечение	<i>Тамоксифен 20 мг/сут + А-ГРГ</i>	<i>Тамоксифен 20 мг/сут + А-ГРГ</i> → Оперативное лечение	<i>Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ</i>	1-линия: <i>Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ</i> 2-линия: <i>ИА +/- ингибиторы CDK4/6</i> 3-линия: <i>Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6</i>

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

	Высокий	Оперативное лечение	<i>ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. /ИА</i>	<i>ХТ/ ХТТ</i> → Оперативное лечение	<i>ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. /ИА</i>	<i>ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА +/- ингибиторы CDK4/6; Фулвестрант 500 мг +/- ингибиторы CDK4/6</i>
--	----------------	---------------------	--------------------------------------------	--------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 11. Алгоритм выбора терапии больных РМЖ, ассоциированным с беременностью

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

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

Таблица 12. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение [9]

Подтип РМЖ	Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ в зависимости от срока гестации		
	триместр	ранний РМЖ (нео-, адьювантная)	метастатический

			РМЖ
Гормоночувствительный люминальный А (ER+ / PR > 20 % / HER-2- / Ki-67 < 20 %)	Гормонотерапия противопоказана		
	I	Гормонотерапия после	Наблюдение до II триместра
	II	родоразрешения, наблюдение	Антрациклинсодержащая химиотерапия
	III		Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+ / PR ≥ 20 % / HER-2- / Ki-67 > 20 %)	I	Наблюдение до II триместра	Наблюдение до II триместра
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
	III	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+/PR>20%/HER-2+/Ki-67>20%); HER-2-позитивный тип (HER-2+ /ER-/PR-)	Таргетная анти-HER-2-терапия трастузумабом противопоказана		
	I	Наблюдение до II триместра	Если необходима химиотерапия и / или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения
	III	Химиотерапия до 34 нед (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)
--	-----	----------------------------------------------------

2) Немедикаментозное лечение

Режим:

- режим больного при проведении консервативного лечения – общий;
- в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);
- в послеоперационном периоде – палатный. Диета:
- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:

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

Методы лучевой терапии:

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

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

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

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

Лучевая терапия в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Стадия (TisN0M0). Внутрипротоковая карцинома in situ.

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

При расстоянии от края опухоли до края кожи менее 2 мм обязательным является дополнительная локальная лучевая терапия на ложе опухоли, РОД 2 Гр, СОД 10-16Гр. Возможно применение режима гипофракционирование лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр, на всю молочную железу. РОД 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40.05 Гр, РОД 5,0 Гр, 5 фракций, СОД 25 Гр.

После выполнения мастэктомии с лимфодиссекцией послеоперационная лучевая терапия не проводится.

Дольковая кацинома insitu:

Варианты хирургического лечения аналогичны таковым при внутрипротоковой карциноме insitu.

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

I стадия (T1N0M0)

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

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

Интраоперационная лучевая терапия применяется при органосохраняющих

операциях на молочной железе при T1-2N0-1M0. Облучается ложе удаленной опухоли электронным пучком в РОД 10-20 Гр с целью девитализации оставшихся в ней злокачественных клеток. Интраоперационная лучевая терапия может проводиться на ложе подмышечных лимфатических узлов при N1-2 с той же целью. Пациентам после ИОЛТ «буст» облучение не показано. Облучение «буст» показано больным до 50 лет, но может и не проводиться при сочетании факторов низкого риска развития местного рецидива (широкие края резекции, N0, отсутствие опухолевой инвазии). У больных старше 70 лет с сопутствующей со стороны ССС с гормонозависимыми опухолями и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости.

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

Примечание. После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

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

После органосохраняющей операции:

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

Возможно применение режима гипофракционирования лучевой терапии РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр, на всю молочную железу. РОД 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40,05 Гр, РОД 5,2 Гр, 5 фракций, СОД 26 Гр.

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

Интраоперационная лучевая терапия проводится РОД 10-12Гр однократно. Примечание. Пациентам после ИОЛТ «буст» облучение не показано.

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

Таблица 13. Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после органосохраняющих операций

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

		С наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+)	<p>СТV (ткань молочной железы)</p> <p>РТV (СТV + 3-5 мм)</p> <p>При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр:</p> <p>СТV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками РТВ – (СТV + 10 мм)</p> <p>Из зоны ЛТ исключается musculuspectoralismajor</p> <p>РТV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи</p> <p>Зоны субклинического распространения:</p> <p>Надключичные л/у</p> <p>Подключичные л/у</p>	<p>Подключичные л/у</p> <p>СТV (лимфоузлы)</p> <p>РТV (СТV + 3-5 мм)</p>
--	--	-----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

Таблица 14. Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после радикальной мастэктомии

-	0 стадия Внутри-протоковая карцинома in situ	I стадия	<p>IIA стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0);</p> <p>IIВ стадия (T2N1M0; T3N0M0);</p> <p>IIIA стадия (T3N1M0).</p>	<p>IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0)</p> <p>IIВ стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)</p>	IIIC стадия (ТлюбаяN3M0)
---	-------------------------------------------------	----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------

Ради- кальная маст- эктомия	Лучевая терапия не проводится	- отсутствие метастатическо го поражения подмышечных лимфоузлов, - размер опухоли < 5 см, - позитивный край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV +5-7 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 5-7 мм) Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 5-7 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм) Зоны субклинического распространения: Подмышечные Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)
		- отсутствие метастатическо го поражения подмышечных лимфоузлов и размер опухоли > 5 см, T4 - поражение подмышечных лимфоузлов (N+, T0-3), - положительны й край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 5-7 мм). Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 5-7 мм)		

Лучевая терапия при метастатическом РМЖ.

• Метастатическое поражение головного мозга

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

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

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

2. Локальное облучение головного мозга

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

• Метастатическое поражение костей

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

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

• Метастатическое поражение печени

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

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

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

3) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Химиотерапия.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- Неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- Адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- Лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

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

Показания к химиотерапии:

- цитологически и гистологически верифицированные РМЖ;
- при лечении местно- распространенных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах/ отдаленные органы – легкие, печень, головной мозг, костная структура;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;

- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных фенотипах опухоли (тройной негативный, Her2-негативный рак).

Противопоказания к химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

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

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

Неoadъювантная терапия

Обоснованиями для назначения неoadъювантной системной терапии РМЖ являются:

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

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

Таблица 15. Системная терапия РМЖ в зависимости от риска.

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

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

1. Люминальный А тип.

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

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

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

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

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

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

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

- При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адьювантная гормонотерапия; химиотерапия и трастузумаб не показаны;
- При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна химиотерапия паклитакселом

(без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей гормонотерапией);

- При T2-T4 (> 20 мм) или N+: первым этапом антрациклины, далее таксаны + трастузумаб ± пертузумаб (с последующей гормонотерапией);
- При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим ТСН;

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

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

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

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

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

- Неоадьювантный режим*: пембролизумаб 200 мг (1 раз в 21 день) + паклитаксел + карбоплатин – всего 4 цикла, затем пембролизумаб 200 мг (1 раз в 21 день) + доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид – всего 4 цикла
- Адьювантный режим*: монотерапия пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день – 9 циклов.

Режимы нео- и адъювантной химиотерапии 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 х 1 раз в 3 недели, 4 цикла, далее
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса**, или
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АUC 2 в/в в еженедельно, 12 введений**, или
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса**, или
 - паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса**.
4. АС в 1-й день, **каждые 2 недели**, 4 курса*†. С 3 по 8-й дни каждого курса назначить КСФ – граноцит 33,6млн.МЕ п/к. далее
 - паклитаксел 80 мг/м² еженедельно, 12 недель, или
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса, или
 - паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 курса.
 - при выявлении мутации BRCA1,2 к режиму с таксанами возможно добавление платиновых препаратов – цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5-6 – 4 курса.
5. циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 недели, 4-6 курсов***.
6. доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4-6 курсов***.
7. доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 курсов. Проводится с поддержкой препаратами Г-КСФ (филграстим, граноцит,

ленограстим).

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

** При BRCA-ассоциированном РМЖ.

† Является приоритетными для пациенток молодого возраста, с высоким риском рецидивирования, отечно-инфильтративной формой или местно-распространенным РМЖ.

*** При наличии противопоказаний для назначения антрациклинов.

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

Таблица 16. Рекомендуемые режимы неoadъювантной лекарственной терапии HER2- положительного РМЖ [9]

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

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

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

³ 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 антиHER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).
- ⁶ Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.
- ⁷ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для п/к введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.
- ⁸ Режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или N+.
- ⁹ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л
- ¹⁰ Возможно использование фиксированной комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб с гиалуронидазой (независимо от массы тела пациента) для подкожного введения с нагрузочной дозой 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и поддерживающей дозой (каждые 3 недели) 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба.

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

<p>АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4^{1,2,3,4}</p>	<p>АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 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.; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
<p>АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12^{1,2,3,4,10}</p>	<p>АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
<p>(P + трастузумаб) × 12^{5,10}</p>	<p>Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
<p>(DC + трастузумаб) × 4^{5,6}</p>	<p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.</p>
<p>DCH × 6^{2,3,4}</p>	<p>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; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>

<p>АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10</p>	<p>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, далее — трастузумаб 6 мг / кг в/ в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
<p>АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 4 1, 2, 3, 4, 6, 7</p>	<p>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 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) в/ в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг / кг в/ в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.</p>
<p>АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4^{1, 2, 3, 8, 10}</p>	<p>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 → таксаны (доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг / м2 в/ в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.</p>
<p>(DCH + пертузумаб) × 6 2, 3, 8, 10</p>	<p>Доцетаксел 75 мг / м2 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АУС-6 в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.</p>
<p>Трастузумаб- эмтанзин × 14⁹</p>	<p>Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг / кг в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов</p>

¹ Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг / м2

- (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина и 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).
- ² Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.
 - ³ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.
 - ⁴ Оптимальная длительность адъювантной терапии трастузумабом составляет 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии.
 - ⁵ Рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0
 - ⁶ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/ кг п/ к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/ к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).
 - ⁷ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.
 - ⁸ Режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес
 - ⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/ или таксанами и трастузумабом (\pm пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли в молочной железе, урT1-4 (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) или при наличии инвазивной резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах, урN \geq 1 (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе). При досрочном прекращении введения трастузумаба-эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап.
 - ¹⁰ Возможно использование фиксированной комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб с гиалуронидазой (независимо от массы тела пациента) для подкожного введения с нагрузочной дозой 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и поддерживающей дозой (каждые 3 недели) 600мг

пертузумаба/600мг трастузумаба.

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

1. Неoadъювантный 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).

Адъювантная (неoadъювантная) гормонотерапия РМЖ Гормонотерапия для пациенток пременопаузального возраста

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

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

прогноза:

- возраст ≤ 35 лет;
- сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- T3–4;
- поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
- G III;
- положительный HER2, высокий Ki67.

4. Овариальная супрессия¹ + тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно /ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. При наличии показаний к проведению адъювантной химиотерапии и сохранной функции яичников после завершения химиотерапии.
5. Абемациклиб* 150 мг 2 раза в сут. в комбинации с эндокринной терапией для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива (* регистрация данного показания ожидается).

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

¹ Для достижения овариальной супрессии возможно использовать следующие методы:

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

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

- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.

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

Гормонотерапия РМЖ для пациенток менопаузального возраста

1. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет.
2. Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза:
 - сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
 - Т3–4;
 - поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
 - G III;
 - положительный HER2, высокий Ki67;
3. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 10 лет. При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза:
 - сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
 - Т3–4;
 - поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
 - G III;
 - положительный HER2, высокий Ki67.
4. Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно, в течение 5 лет, далее ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно, или анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно, или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет. Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза:
 - сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
 - Т3–4;
 - поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов;
 - G III;
 - положительный HER2, высокий Ki67.

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

РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- При люминальном А типе РМЖ первым этапом проводят гормонотерапию антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе. При этом эффект химиотерапии должен оцениваться не ранее, чем через 3 месяца после начала лечения. При прогрессировании заболевания на фоне I линии гормонотерапии, больную переводят на II, затем III линии химиотерапии.
- Химиотерапия мРМЖ назначается пациенткам с отрицательными РЭ и РП, а также у больных с высоким уровнем Ki67>20% и Her-2/neu (3+).
- В качестве химиотерапии I линии используют антрациклин-содержащие схемы: АС, FАС, FЕС, САF, АТ, СТ.
- При прогрессировании процесса 2-3 линия химиотерапии с включением таксанов, винорельбина, капецитабина, препаратов платины, гемцитабина.
- При противопоказании к антрациклинам CMF, монотерапия капецитабином.
- **Высокий риск:** пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, висцеральным поражением, гормонотрицательными рецепторами:
 - 1) FАС, САF, АТ, СТ, капецитабин;
 - 2) при прогрессировании процесса проведение 2-3 линии химиотерапии с таксановыми препаратами;
 - 3) при резистентности к таксанам в схему подключают капецитабин, гемцитабин, винорельбин, препараты платины, липосомальный доксорубицин. Химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (трастузумаб, лапатиниб);
 - 4) химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (1-я линия терапии мРМЖ), трастузумаб, лапатиниб);
 - 5) при частичном или отрицательном ответе продолжают пробные курсы

химиотерапии препаратами, проявляющими чувствительность к РМЖ;

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

Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ Предпочтительные монорежимы:

Антрациклины:

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

Таксаны:

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

Антиметаболиты:

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

Микротрубочковые ингибиторы:

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

PARP ингибиторы:

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

Другие монорежимы:

- Циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно с 1-21 день, каждые 28 дней;
- Карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3-4 недели;
- Доцестаксел 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;
- Эпирубин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;

- Винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; □ Винорелбин** 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м² 1 раз в неделю;
- Иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину).

Комбинированные режимы:

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

далее 6 мг/кг каждые 3 недели

Химиоиммунотерапия HER2-отрицательного РМЖ

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

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

15. 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.
16. Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Гемцитабин 1000 мг\м², день 1-й, 8-й, каждые 21 день; Карбоплатин АUC 2, день 1-й, 8-й, каждые 21 день.

Таргетная (анти-HER2) терапия

1. Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (предпочтительный режим в 1-й линии терапии)
2. Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели или 80 мг/м² в/в еженедельно. (предпочтительный режим в 1-й линии терапии).
3. Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.
4. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели.
5. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел или 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й день + карбоплатин АUC 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й день, каждые 4 недели.
6. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг

(нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели или 80-90 мг/м² в/в еженедельно.

7. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.
8. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + винорельбин 30-35 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели или 25 мг/м² в/в еженедельно.
9. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + капецитабин 2000-2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.
10. Лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.
11. Лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно).
12. Трастузумаб дерукстефан* 15,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (* препарат применять после регистрации на территории РУз) (предпочтительный режим во 2-й линии (категория 1)). В 1-й линии в случае развития рецидива во время или в течение шести месяцев после завершения неoadъювантной или адъювантной антиHER2- терапии по поводу рРМЖ.

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

Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костных структур

1. Бисфосфонаты:

- Золедроновая кислота 4 мг в/в, в течение 15 минут каждые 4 недели или каждые 3 месяца;
- Памидроновая кислота 90 мг в/в, в течение 2-4 ч каждые 4 недели или каждые 3 месяца.

Применение бисфосфонатов должно начинаться сразу же после обнаружения и рентгенологического подтверждения наличия костных метастазов и продолжаться неопределенно долго, в зависимости от переносимости, при регулярном мониторинговании функции почек (определение уровня креатинина

перед очередным введением препарата). Для предупреждения гипокальциемии целесообразна коррекция предрасполагающих гипокальциемии и недостаточности витамина D, а также использование препаратов Ca и витамина D в процессе терапии.

2. Деносумаб

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

Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Аналоги ЛГРГ¹

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

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов²

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

Антагонисты рецепторов эстрогенов³

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

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)³

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

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)³

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

Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6

- Абемациклиб 200 мг 2 раза в сутки ежедневно
- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
- Палбоциклиб 125мг/сут внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 недели + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла
- Палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 недели + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)^{3,4}
- Рибоциклиб 600мг/сут внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)³
- Рибоциклиб 600мг/сут внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла²

Прогестагены³

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

Примечание:

¹ - Только для больных в пременопаузе.

² - Для больных в пременопаузе и менопаузе.

³ - Только для больных в менопаузе.

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

«эксеместан + эверолимус».

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

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

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

Пременопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

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

Пременопаузальный возраст и HER2-позитивный тип

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

Постменопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

- Нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол)
- Тамоксифен или торемифен
- Мегестрола ацетат
- Стероидные ингибиторы ароматазы (эксеместан)
- Эксеместан + эверолимус ^{1,2}
- Эверолимус + фулвестрант
- Эверолимус + тамоксифен
- Палбоциклиб + ингибиторы ароматазы (категория 1)^{2,3}
- Палбоциклиб + фулвестрант (категория 1)^{2,4}

- Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы (категория 1)^{2,3}
- Рибоциклиб + фулвестрант (категория 1)
- Абемациклиб + фулвестрант⁷
- Абемациклиб + ингибитор ароматазы³
- Абемациклиб в монотерапии⁷
- Антагонисты рецепторов эстрогенов (фулвестрант, категория 1)⁶
- Алпелисиб* + фулвестрант

Постменопаузальный возраст и HER2-позитивный тип

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

Примечание:

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

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

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

⁴ - Для женщин в постменопаузе или женщин в пременопаузе, получавших агонисты ЛГРГ, с положительным гормональным статусом и HER2-негативным рецептором метастатического рака молочной железы, на фоне

прогрессирования после предшествующей адъювантной или эндокринной терапии.

⁵ - Назначается после прогрессирования после предшествующей эндокринной терапии.

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

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

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

- **Низкий риск:** пациенты с длительным безрецидивным периодом, положительными гормональными рецепторами, или только костным поражением, без поражения внутренних органов;
- Проведение гормонотерапии у менопаузальных больных ингибиторами ароматазы,
- При прогрессировании процесса больным назначаются антиэстрогены;
- При дальнейшем прогрессировании процесса III линия гормонотерапии – фулвестрант;
- При рефрактерности к фулвестранту переходят на химиотерапию;
- У женщин в пременопаузе при наличии 8 и более метастатических лимфатических узлов после завершения ПХТ и при достижении стабильного клинического эффекта, продолжающейся менструальной функции показано выключение функции яичников (агонисты рилизинг-гормонов ЛГГ или овариэктомия) с последующим назначением антиэстрогена до

прогрессирования процесса;

- При гиперэкспрессии Her 2/neu (+3) или Her-2/neu (2+), подтвержденная ISH (амплификация +) в схему лечения химиотерапии включается трастузумаб. У больных с прогрессированием на таргетной терапии трастузумабом возможен переход на вторую линию таргетной терапии с включением лапатиниба 1250 мг/сут в комбинации с капецитабином или паклитакселом, при дальнейшем прогрессировании – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
- Для больных с люминальным В типом РМЖ рекомендовано таргетная терапия лапатинибом 1250 мг/сут в комбинации с гормональной терапией – ингибиторами ароматазы;
- При наличии костных метастазов при любых стадиях заболевания включение в схему лечения бисфосфонатов (памидроновая кислота, золедроновая кислота, денозумаб);
- При необходимости – подключение ЛТ. При наличии метастазов головного мозга:
- химиолучевая терапия с включением всех тропных препаратов, проникающих через ГЭБ, в т.ч. и темодала;
- больным РМЖ с изъязвленной опухолью, осложненной инфицированием, кровотечением, выполняется паллиативная мастэктомия с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

Таблица-18

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

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	паклитаксел	175 мг/м ² 1-й день, в/в	

Антагонисты пириимидина – фторпириимидины	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 дни, таблетки, внутрь	С
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка	винорельбин	25 мг/м ² 1,8, 15 дни, в/в	А
	эрибулин	1,4 мг/м ² в/в в	
Ингибитор человеческого фермента поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP)	олапариб	300 мг, 2 раза в сутки, таблетки, длительно, внутрь	А
	талазопариб	1 мг ежедневно, , таблетки, длительно, внутрь	
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А В
	трастузумаб	2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в	
	трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели	
	пертузумаб	420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в	
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубицин	50-60 мг/м ² , 1-й день, в/в	А
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметоболиты - антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-1 дни каждой недели, внутрь	А
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	тамоксифен	40 мг/сут, внутрь	В
	торемифен	60 мг/сут.	

		внутри	
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)	эверолимус	10 мг/сут. внутри	В
	эксеместан	25 мг/сут. внутри ежедневно	В
Прогестагены	медроксипрогестерона ацетат	500 мг/сут. внутри	В
	мегестрола ацетат	160 мг/сут. внутри	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6	абемациклиб	150 мг 2 раза в сутки	В
	рибоциклиб	600 мг внутри 1 раз/сут	
	палбоциклиб	125 мг внутри 1 раз/сут	
Антагонисты рецепторов эстрогенов	фулвестрант	500 мг в/м	В
	лапатиниб	1250 мг внутри 1 раз/сут	С
Аналоги ЛПРГ	трипторелин	3,75 мг в/м	С В
	гозерелин	3,6 мг п/к 1р/28 дн или 10,8 мг п/к 1р/12нед	
	бусерелин	3,75 мг в/м	
	лейпрорелин	3,75 мг в/м	
Ингибитор ароматазы третьего поколения (нестероидные)	летрозол	2,5 мг внутри	В
	анастрозол	1 мг/сут. внутри	
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	А

Противоопухолевый антибиотик	эпирубицин	60–90 мг/м ² в/в в	А
Иммуноонкологические препараты	пембролизумаб	200мг в/в 1 раз в 21 день	А
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/		

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Таблица-19

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	С
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Итраконазол	Внутрь	С
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	А
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	В
	Амлодипин	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	С

	Тобрамицин	Внутривенное	С
	Эссенциале	Внутривенно Внутрь	А
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	В
Скачать (ссылки)	https://www.rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

4) Хирургическое вмешательство [1].

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

- 1) Радикальная мастэктомия по Холстеду – одноблочное удаление молочной железы вместе с большой и малой грудной мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчаткой с лимфатическими узлами в пределах анатомических футляров.
- 2) Расширенная подмышечно-грудинная радикальная мастэктомия одноблочное удаление молочной железы с грудинными мышцами, подключично-подмышечной и подлопаточной клетчаткой, а также с участком грудной стенки с парастермальными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами.
- 3) Функционально щадящие операции:
 - Модифицированная радикальная мастэктомия – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением большой грудной мышцы.
 - Модифицированная мастэктомия по Маддену – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением обеих грудных мышц.
- 4) Простая мастэктомия – удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы. Показания: распадающаяся опухоль, преклонный возраст, тяжелые сопутствующие заболевания.
- 5) Радикальная секторальная резекция – удаление сектора вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой и малой грудной мышцы, подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в одном блоке.
- 6) Секторальная резекция – удаление сектора молочной железы до подлежащей фасции. Выполняется только в диагностических целях или в комбинации с лучевой терапией при раке in situ.
- 7) Биопсия сторожевого лимфоузла проводится с диагностической и лечебной

целью при ранних стадиях заболевания. Проводится удаление лимфоузлов Iго уровня с гистологическим экспресс - исследованием для определения наличия элементов злокачественной опухоли. Определение сторожевых лимфатических узлов возможно с использованием радиоактивного коллоида и/или синего красителя. Предпочтительным является комбинированный метод определения*.

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

Показания к выполнению органосохраняющих операций:

- наличие узловой формы рака размером до 2,0 см;
- отсутствие мультицентричности и мультифокальности опухолевого роста (на маммограммах, данных УЗИ, клинического осмотра);
- медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 месяца (по данным анамнеза);
- благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения хорошего косметического результата операции;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;
- желание больной сохранить молочную железу;
- удовлетворительный объективный ответ опухоли (частичная и полная регрессия опухоли) на предшествующее неоадьювантное системное лечение.

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

Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств.

- Реконструкция молочной железы с помощью эндопротеза (импланта). Данный вид операции подразумевает установку временного (эспандера) или постоянного протеза под большую грудную мышцу позволяющего компенсировать дефект за счёт своего объёма, после мастэктомии.
- Одномоментная реконструкция: выполняется кожесосоксберегающая мастэктомия с фасцией большой грудной мышцы. В случае выявления опухолевых клеток в ткани за соском при экспресс-гистологическом исследовании, сосок с ареолой удаляется.
- Отсроченная реконструкция молочной железы (эндопротезом/аутоотканями)

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

- Реконструкция молочной железы собственными тканями (аутопластика);

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

Хирургическое лечение при метастатическом РМЖ

- санитарная/простая мастэктомия (при угрозе кровотечений по жизненным показаниям);
- открытая биопсия печени (диагностическая операция при подозрениях на метастазы в печени);
- другие диагностические манипуляции на печени (резекция печени при наличии единичных метастатических очагов в печени);
- иссечение пораженного участка или ткани мозговых оболочек (при наличии солитарных метастатических очагов оболочек головного мозга);
- прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга (при наличии солитарных метастатических очагов в головном мозге);
- прецизионная резекция сегмента легкого (при наличии солитарных метастатических очагов в легких);
- лапароскопическая сальпингоовариэктомия (профилактическое двустороннее удаление придатков при гормонозависимых опухолях (РЭ+,РП+)РМЖ у пациенток предменопаузе);

- тотальная гистерэктомия с придатками (при метастатических поражениях яичников, тела матки);
- электрохимиотерапия при внутрикожных метастатических поражениях (комбинированное лечение, которое использует введение химиотерапевтических лекарств в ассоциации с электропорацией клеточной мембраны).

Противопоказания к хирургическому лечению при РМЖ:

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

5) Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- в объем контрольного обследования входят: УЗИ молочных желез, послеоперационных рубцов и регионарных зон метастазирования;
- маммография противоположной молочной железы;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

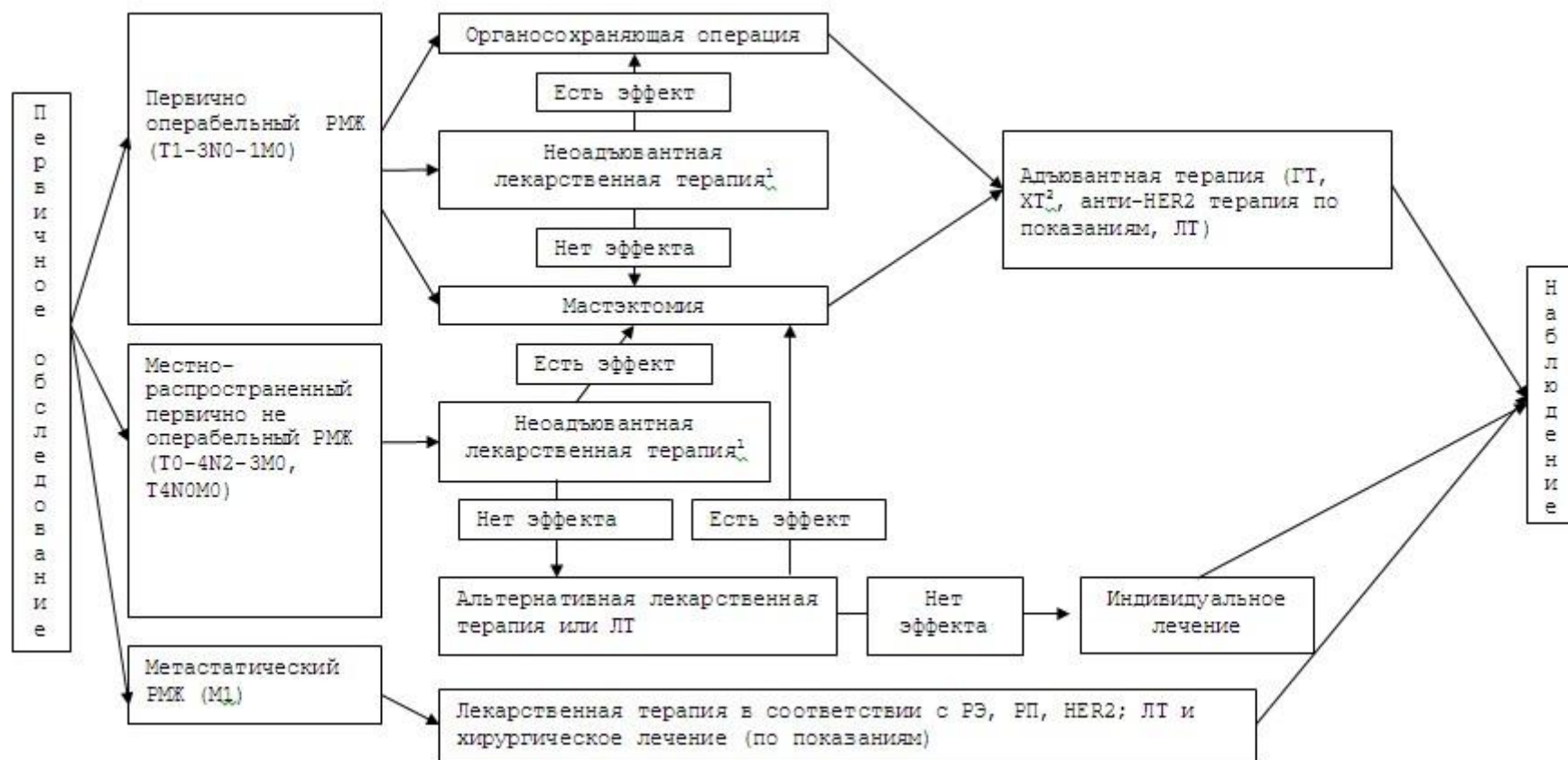
Рис. 1. Рекомендуемая последовательность различных методов адьювантной терапии.



Рис. 2. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неадьювантной терапии.



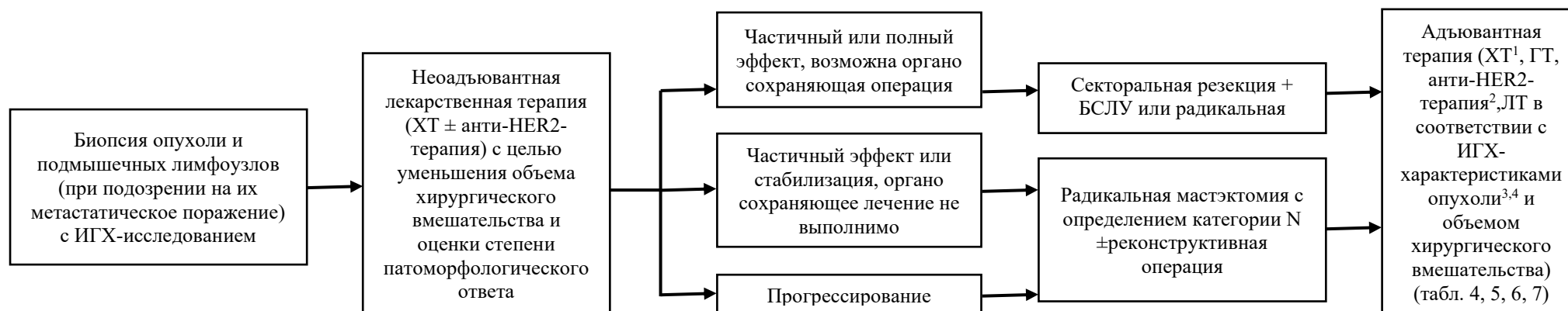
Рис. 3. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы.



¹ неoadъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неoadъювантная ХТ должна проводиться с использованием стандартных режимов (табл. 4, 5) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неoadъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, Г-КСФ), при первично операбельном РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

² адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неoadъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином** (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

Рис. 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии) в случае неoadъювантной лекарственной терапии.



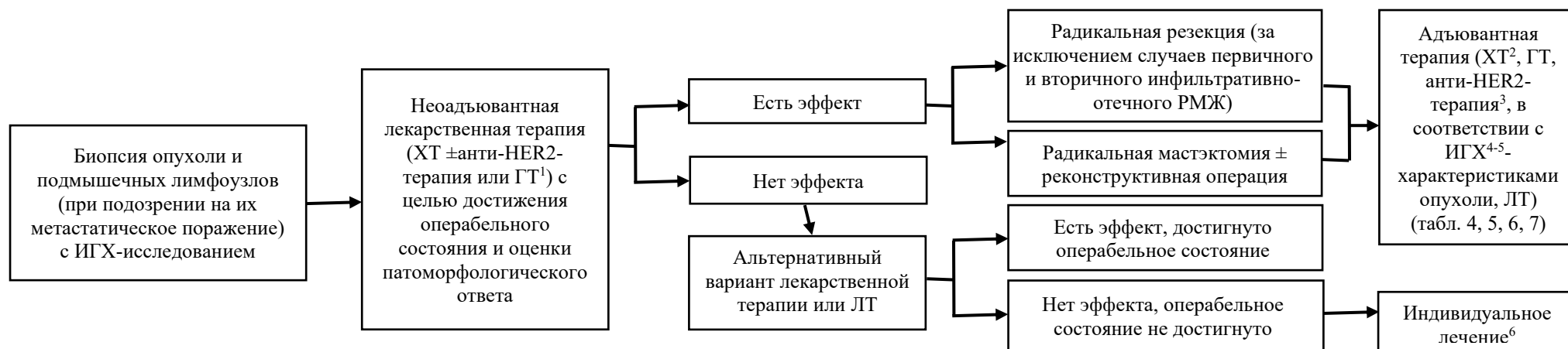
¹ Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м²/сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) (табл. 4).

² Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов (табл. 5).

³ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа, предпочтительно — по системе RCB.

⁴ Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости

Рис. 5. Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ (стадия IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечная форма).



¹ Неoadъювантная ГТ может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

² Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м²/сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. (табл. 4).

³ Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).

⁴ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа, предпочтительно — по системе RCB.

⁵ Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

⁶ Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

б) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

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

Образования	<ul style="list-style-type: none">• Сольдные• 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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
Код	Название
C 50	– Злокачественное новообразование молочной железы
C50.0	– Злокачественное новообразование соска и околососкового кружка молочной железы
C50.1	– Злокачественное новообразование центральной части молочной железы
C50.2	– Злокачественное новообразование верхне внутреннего квадранта молочной железы
C50.3	– Злокачественное новообразование нижне внутреннего квадранта молочной железы
C50.4	– Злокачественное новообразование верхне наружного квадранта молочной железы
C50.5	– Злокачественное новообразование нижне наружного квадранта молочной железы
C50.6	– Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы
C50.8	– Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C50.9.	– Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2D10	– Карцинома молочной железы, специализированный тип
2D11	– Инвазивная карцинома молочной железы
2D11.0	– Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
2D11.1.	– Инвазивная дольковая карцинома молочной железы
2D11.2.	– Инвазивная плеоморфная дольковая карцинома молочной железы
2D11.3	– Инвазивная карцинома молочной железы со смешанными протоковыми и лобулярными свойствами
2D11.4	– Инвазивная карцинома молочной железы, неидентифицируемый тип
2D12	– Воспалительная карцинома молочной железы
2D13	– Злокачественная филоидная опухоль молочной железы

2D14	– Твердая папиллярная карцинома молочной железы с признаками инвазии
2D1Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования молочной железы
2D1Z	– Злокачественные новообразования молочной железы, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ): https://icd11.ru/zlokach-opuholi-molochnoy-zhelesy/	

1. Основная часть

Введение (ссылка на использованный источник: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>):

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

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире приходится 25%, в США – до 30%, в Российской Федерации – 20,9% и в Узбекистане - до 10%. Необходимо отметить, что заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, пик заболеваемости РМЖ приходится на 6-7-е десятилетие жизни. В 2022 году заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения составлял 12,2. Среди женского населения – этот показатель составил 24,4. В 2022 году морфологическое подтверждение РМЖ составлял 98%, состоит на учете 5 лет и более – 47,6%. Заболевание в начальных I-II стадиях выявлено у 67,7% больных, в III стадии – у 22,5%, в IV стадии – 9,3% больных. Смертность от РМЖ составлял 5,0 на 100 тыс. населения, а летальность в течении года – 6,0%. В конце 2022 года состояли на диспансерном учете 23651 больные с РМЖ, первично выявлено – 4407 случаев.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

Рак молочной железы — заболевание, при котором патологические клетки в тканях молочной железы начинают бесконтрольно делиться и образуют опухоль. В отсутствие лечения опухоль может распространиться в другие области организма и привести к смерти.

В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и вызвал 670 000 случаев смерти во всем мире. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости,

при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом. Расчетные данные свидетельствуют о разительных диспропорциях в бремени рака молочной железы в различных странах в зависимости от уровня развития человеческого потенциала. Так, в странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП) рак молочной железы диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины.

С другой стороны, в странах с низким ИРЧП рак молочной железы диагностируется лишь у каждой 27-й женщины на протяжении жизни, однако от него умирает каждая 48-я женщина.

За период с 1980-х гг. по 2020 г. в странах с высоким уровнем дохода произошло сокращение стандартизированной по возрасту смертности от рака молочной железы на 40% (1). Страны, в которых удалось сократить смертность от рака молочной железы, добиваются ежегодного снижения данного показателя на 2–4%.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак молочной железы занимает 1-е место среди онкологических патологий и заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс населения составляет 12,3 (среди женского населения – 27,9% (1-место)). В 2023 году впервые выявлены всего 4542 больных раком молочной железы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 47,2% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак молочной железы, подтвержденным морфологически составляет 97,1%. 13,3% случаев выявлен в I стадии заболевания, 51,3% - во II стадии, 22,8% - в III стадии и 9,0% - на IV стадии. У 3,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком молочной железы под диспансерным наблюдением состояли 25 449 больные и болезненность составлял 139,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке молочной железы в республике составляет 44,7% и 1-годичная летальность – 5,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рака молочной железы умерло 1815 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 4,9 (среди женского населения – 9,9) и занимает 1-е место.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- Хирургическое лечение, химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие рака молочной железы любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака молочной железы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака молочной железы;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака молочной железы, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

Принципы хирургического лечения

Относительно недавно приоритет отдавался мастэктомии – полному удалению органа вместе с грудными мышцами, локальными группами лимфоузлов и жировой клетчатки подмышечной области. Это была обширная и калечащая операция, после

которой пациентки восстанавливались долго и трудно, но других вариантов полностью удалить все опухолевые клетки не было. Сейчас подходы изменились, приоритет отдается функционально-щадящему и органосохраняющему лечению.

Во-первых, новые методы диагностики позволили выявлять опухоли минимального объема на ранних стадиях. Во-вторых, появились новые химиопрепараты и усовершенствовались методики химиотерапии. Все это привело к тому, что удаление груди перестало быть обязательным, операции при раке молочной железы стали значительно менее травматичными и часто позволяют получить удовлетворительный эстетический результат.

При выборе методики операции учитывают:

- стадию роста опухоли;
- гистологические характеристики;
- иммуногистохимические характеристики опухоли;
- общее состояние пациентки;
- возраст, конституциональные факторы;
- размер грудных желез.

Лампэктомия

При этой операции производится удаление опухоли молочной железы и небольшого участка прилежащих тканей, не затрагивая кожу, фасции и мышцы. Отдельным разрезом обеспечивается доступ к лимфоузлам, после чего на анализ удаляется один так называемый «сторожевой» лимфоузел – принимающий на себя основной отток лимфы из пораженной железы. Если он оказывается не поражен, лимфоузлы оставляют на месте, иначе – удаляют. Сейчас это стандартный метод лечения раннего рака молочной железы.

Так как объем удаляемых тканей минимизирован, есть вероятность, что единичные опухолевые клетки останутся не удалёнными. Чтобы они не разрослись, вызвав рецидив опухоли, после лампэктомии обязательно проводят лучевую терапию, по показаниям – и химиотерапию.

Онкопластические операции

По сути, это варианты лампэктомии, которые предусматривают восстановление формы молочной железы сразу после удаления. Чаще всего в ходе

того же оперативного вмешательства для симметрии корректируется и вторая грудь. Параллельно через отдельный разрез удаляют и лимфатические узлы (это необходимо для предотвращения рецидива опухоли).

Выделяют более десятка методик органосохраняющих операций. Какая именно онкопластическая операция при раке молочной железы будет выбрана в данном конкретном случае, зависит от размера груди и локализации опухолевого узла.

Показания к онкопластической резекции:

Стадия рака: протоковая карцинома in situ, T1-2N0-1M0 [ссылка на классификацию TNM].

Темп роста опухоли: медленный либо умеренный.

Рост опухоли моноцентричный (один узел с одним центром).

Края резекции негативны: в них отсутствуют опухолевые клетки.

Желание пациентки сохранить орган.

Соотношения объема опухоли и молочной железы позволяют провести органосохраняющую операцию.

Противопоказания к онкопластическим резекциям:

Стадия рака: T3-4N2-3M0-1.

Опухоль растет мультицентрично (несколько узлов и центров роста).

Края резекции позитивны.

1. Опухоль обусловлена генетической мутацией BRCA 1,2.
2. Большой размер опухоли.
3. Тяжелая сопутствующая патология(сердечно-сосудистые заболевания, нарушения свертывающей системы крови и т.д.).
4. Противопоказана послеоперационная лучевая терапия.
5. Предоперационная химиотерапия оказалась неэффективна.

Иссечение новообразования в ходе онкопластической операции также обязательно дополняют другими методами лечения рака грудных желез.

Мастэктомия

Или полное удаление молочной железы. К сожалению, эта методика до сих пор востребована: она применяется, если пациенты обращаются за помощью на поздних стадиях развития рака. Но в отличие от радикального подхода прошлых

времен, когда железистые ткани удалялись вместе с кожей, подлежащими мышцами и лимфоузлами, сейчас непораженные опухолью мышцы не затрагивают. Также стараются сохранить кожу и даже сосково-альвеолярный комплекс – с прицелом на протезирование, в том числе и одномоментное, прямо в ходе операции мастэктомии.

Показания к мастэктомии:

1. Инфильтративная карцинома.
2. Мультицентричный рост опухоли.
3. Рак вызван генетической мутацией BRCA 1,2.
4. Имеющиеся противопоказания к лучевой терапии.
5. Местный рецидив опухоли после органосохраняющей операции.
6. Возраст моложе 35, при котором высока вероятность местного рецидива вне зависимости от стадии опухоли.

Кожесохраняющую мастэктомию, дающую лучшие косметические результаты, можно делать, если:

1. При раке молочной железы 0-II стадии есть противопоказания к органосохраняющей операции.
2. Местные рецидивы после органосохраняющей терапии не связаны с кожей.
3. Профилактическая мастэктомия при мутациях BRCA.

Если в процесс не вовлечен сосково-альвеолярный комплекс, оставляют и его.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:

Персонал, работающий в отделениях маммологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по маммологии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Маммология», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик онкомаммологии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Пункционная биопсия из опухоли (при необходимости, из лимфоузлов).
13. Трепан биопсия из опухоли (при необходимости, из лимфоузлов).
14. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)*
15. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
16. ЭКГ;
17. ЭхоКГ.
18. УЗИ молочных желез, подмышечных, надключичных, шейных лимфоузлов, ОБП, ОМТ.
19. Маммография.
20. МСКТ грудной клетки.
21. ПЭТ/КТ всего тела**
22. КТ с контрастированием***

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
8. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
9. ProBNP
10. Прокальцитонин
11. Антитромбин III, Д-димер
12. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
13. Миелограмма
14. ИФТ периферической крови
15. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
16. Стандартное –цитогенетическое исследование
17. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
18. Рентгенография придаточных пазух носа;
19. Ортопантограмма;
20. Компьютерная томография грудного сегмента
21. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
22. ФГДС;
23. Бронхоскопия;
24. Колоноскопия;
25. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
26. Спирография.
27. МРТ-головного мозга
28. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
29. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

*** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (онкомаммологического, репродуктивной системы женщин) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "маммология", "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинко-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;
- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями N 23 - N 25 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, утвержденному настоящим приказом;

- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями N 17 - N 19 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, утвержденному настоящим приказом;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В Отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- малая операционную (для отделений онкоурологии, онкогинекологии, опухолей головы и шеи);
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения

опухолей костей и мягких тканей);

А) Квалифицированный персонал [8].

Таблица 21. Рекомендуемые штатный нормативы отделения опухолей молочной железы (онкологии)

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Заведующий отделением - врач-онколог	1
2.	Врач-онколог	1 на 10 коек
3.	Медицинская сестра палатная	4,75 на 15 коек для обеспечения круглосуточной работы
4.	Медицинская сестра процедурной	1 на кабинет
5.	Медицинская сестра перевязочной	1 на 25 коек
6.	Старшая медицинская сестра	1
7.	Младшая медицинская сестра по уходу за пациентами	1 на 15 коек
8.	Санитар	4,75 на 15 коек для обеспечения; круглосуточной работы; 1 (для работы в процедурной и перевязочной); 1 на 30 коек; 2 на 30 коек
9.	Сестра-хозяйка	1

Таблица 22. Рекомендуемые штатные нормативы операционного блока онкологического учреждения

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Заведующий отделением - врач-онколог, врач-хирург	1 на операционный блок
2.	Старшая операционная медицинская сестра	1 на операционный блок
3.	Операционная медицинская сестра	1,5 на 1 плановую операционную 4,75 на 1 круглосуточную операционную

4.	Сестра-хозяйка	1
5.	Санитар	1 на 1 плановую операционную 4,75 на 1 круглосуточную операционную

Б) Требования к соблюдению мер безопасности [8]: Соблюдение всех санитарных норм и правил хирургического стационара, химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

В) Требования к оснащению:

Таблица 23. Общее оснащение онкологических отделений хирургических методов лечения

N п/п	Код вида Номенклатурной классификации <1>	Наименование вида Номенклатурной классификации	Наименование оснащения	Требуемое количество, шт.
1.	120210	Кровать больничная механическая	Кровать функциональная 3-х секционная	По числу коек отделения
	131200	Кровать больничная с гидравлическим приводом		
	136210	Кровать больничная стандартная с электроприводом		
2.	184150	Тумбочка прикроватная	Столик/тумбочка прикроватная	По числу коек отделения
3.	233890	Датчик/устройство подачи предупреждающего сигнала для контроля недержания	Система палатной сигнализации	1 на отделение
4.	131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	Бактерицидный облучатель/очиститель воздуха/устройство для обеззараживания и (или) фильтрации воздуха и (или) дезинфекции поверхностей	Количество определяется объемом помещения и характеристиками оборудования
	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной		
	152700	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, стационарный		
	292620	Очиститель воздуха с электростатическим		

		осаждением, передвижной		
5.	279970	Набор первой медицинской помощи, содержащий лекарственные средства	Укладка экстренной профилактики парентеральных инфекций для оказания первичной медико-санитарной помощи, скорой медицинской помощи, специализированной медицинской помощи и паллиативной медицинской помощи <2>	1 на процедурный кабинет 1 на 1 перевязочный кабинет
6.	258800	Весы напольные, электронные	Весы для взвешивания больных	1 на отделение
7.	131950	Стойка для внутривенных вливаний	Штатив для длительных вливаний	Не менее 1 на 5 коек
8.	187250	Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический	Стол перевязочный универсальный	1 на перевязочный кабинет
	187150	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети		
	187220	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом		
9.	129360	Светильник операционный	Лампа бестеневая	1 на перевязочный кабинет
10.	187150	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети	Кушетка медицинская	1 на процедурный кабинет
	187220	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом		
	187250	Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический		

11.	215850	Холодильник фармацевтический	Холодильник медицинский	1 на процедурный кабинет не менее 1 на 25 коек
12.	137020	Шкаф для хранения медицинских карт	Сейф для хранения документации	1 на отделение
13.	335210	Сейф-термостат для хранения наркотических препаратов	Сейф для хранения сильнодействующих и психотропных средств	1 на отделение
14.	124530	Насос инфузионный общего назначения, механический, многоразового использования	Инфузионный насос	Не менее 1 на отделение
	260420	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от сети		
	329460	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от батареи		
15.	122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	Аппарат для измерения давления	1 на 10 коек
	216350	Аппарат электронный для измерения артериального давления с автоматическим накачиванием воздуха, стационарный		
	216630	Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на плечо/запястье		
16.	239410	Аппарат для измерения артериального давления aneroidный	Портативный пульсоксиметр	Не менее 1 на отделение

		механический		
	149980	Пульсоксиметр, с питанием от батареи		
17.	274560	Кресло-коляска для транспортировки, складная	Кресло-коляска	Не менее 1
	274580	Кресло-коляска для транспортировки, нескладная		
	207820	Кресло-коляска, управляемая сопровождающим лицом, складная		
	208340	Кресло-коляска, с приводом, управляемая сопровождающим лицом, складная		
	208710	Кресло-коляска, управляемая сопровождающим лицом, нескладная		
	255680	Кресло-коляска цельнопластиковая стандартная		

Прочее оборудование (оснащение)

№ п/п	Наименование оборудования	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача	1 на врача-специалиста
2.	Автоматизированное рабочее среднего медицинского персонала	1 на старшую медицинскую сестру; 1 на круглосуточный пост; 1 на медицинскую сестру процедурной;
3.	Гигрометр	1 на процедурный кабинет 1 на перевязочный кабинет

Таблица 24. Стандарт дополнительного оснащения отделения онкологии женской репродуктивной системы

№ п/п	Код вида Номенклатурной классификации <1>	Наименование вида Номенклатурной классификации	Наименование оснащения	Требуемое количество, шт.
1.	136860	Стойка для медицинской	Видеостойка с	1на

		техники	комплект инструментария для выполнения диагностических гинекологических исследований	отделение
	351920	Регистратор медицинских видеоизображений		
	271720	Блок обработки видеоизображений для эндоскопа		
	271830	Видеокамера эндоскопа		
	179810	Видеогистероскоп гибкий		
2.	248430	Кольпоскоп	Кольпоскоп	1 на отделение
3.	260500	Система электрохирургическая	Радиоволновой аппарат хирургический	1 на отделение
4.	151540	Стол операционный гинекологический, электромеханический	Кресло гинекологическое	1 на 25 коек
	151550	Стол гинекологический для осмотра/терапевтических процедур, механический		
	151570	Стол операционный гинекологический, с электрогидравлическим приводом		
5.	301340	Генератор активированного кислорода	Кислородная система	1 на палату
	106490	Система концентрирования кислорода		
	156250	Система кислородной терапии респираторная		

Таблица 25. Стандарт оснащения операционного блока онкологического учреждения оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями

N п/п	Код вида Номенклатурной	Наименование вида Номенклатурной	Наименование оборудования	Требуемое количество, шт.
----------	----------------------------	-------------------------------------	------------------------------	------------------------------

	классификации <1>	классификации	(оснащения)	
1.	162210	Стол операционный универсальный, электромеханический	Стол операционный хирургический многофункциональный универсальный	1 на операционную
	162290	Стол операционный универсальный, с гидравлическим приводом		
	162400	Стол операционный универсальный, электрогидравлический		
	162410	Стол операционный универсальный, электромеханический, с питанием от сети		
2.	129360	Светильник операционный	Потолочный бестеневой хирургический светильник стационарный (на потолочной консоли)	1 на операционную
3.	290450	Система обогрева всего тела на основе электроодеяла	Система для обогрева пациентов	1 на операционную
4.	260140	Генератор электрохирургической системы	Генератор электрохирургический	1 на операционную
5.	127500	Система ультразвуковая хирургическая для мягких тканей	Аспиратор-деструктор ультразвуковой	1 на операционный блок (при коечной мощности более 250)
6.	151310	Система для аутотрансфузии крови, автоматическая	Аппарат для сбережения и реинфузии крови	1 на операционный блок (при коечной мощности более 250)
	151300	Система для аутотрансфузии крови, ручная		
	148120	Система подготовки крови для аутотрансфузии		
7.	182740	Система хирургическая для аспирации/ирригации	Отсасыватель медицинский вакуумный производительностью не менее 40 л/мин.	1 на операционную
8.	191060	Гамма-камера стационарная	Интраоперационный гамма-детектор	1 на операционные блок (при

	209240	Гамма-камера передвижная		применении методов радиоизотопной диагностики)
9.	260250	Система ультразвуковой визуализации универсальная	Аппарат ультразвуковой диагностики с интраоперационным датчиком для открытой и лапароскопической хирургии	1 на операционный блок
10.	320570	Система обработки медицинских изображений	Компьютерная система сбора и архивирования данных (PACS-система)	1 на медицинскую организацию
	129970	Рабочая станция системы лучевой терапии, универсальная		
	129850	Рабочая станция для планирования облучения в лучевой терапии		
	232620	Рабочая станция для диагностической цифровой системы рентгеновской визуализации		
	240290	Рабочая станция радиологической системы архивации и передачи изображений		
	129610	Система информационная аудиовизуальная для операционной		
11.	236940	Система радиочастотной абляции	Аппарат для внутритканевой термоабляции	1 на операционный блок (при числе онкологических коек более 250)
12.	127500	Система ультразвуковая хирургическая для мягких тканей	Генератор для ультразвукового гармонического скальпеля	1 на операционный блок
	127230	Генератор ультразвуковой хирургической системы		
13.	259980	Набор для проведения общехирургических процедур, не содержащий лекарственные средства, многоцветного	Набор сосудистых хирургических инструментов	1 на операционный блок

		использования		
	191880	Набор для кардиоторакальной хирургической процедуры, не содержащий лекарственных средства, многоразового использования		
	327760	Набор для кардиоторакальной хирургической процедуры, не содержащий лекарственных средства, одноразового использования		
14.	209250	Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, аналоговая	Передвижной рентгенхирургический аппарат С-дуга	Не менее 1 на операционный блок
	209270	Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, цифровая		
15.	130080	Барьер для защиты от излучения, стационарный	Средства индивидуальной защиты от рентгеновского излучения (комплект)	4 на рентгеновский аппарат
	130100	Очки для защиты от радиации		
	130190	Фартук для защиты от излучения		
	130210	Занавес для защиты от излучения		
	130400	Воротник для защиты от излучения		
	130410	Шапочка для защиты от излучения		
	130290	Нагрудник для защиты от излучения		
	130340	Одеяло для защиты от излучения		
	107060	Экран для защиты лица от излучения		
	145220	Приспособление для защиты гонад от излучения		

16.	259590	Коагулятор плазменный нейтральный хирургический	Аргоноплазменный коагулятор	Не менее 1 на операционный блок
-----	--------	-------------------------------------------------	-----------------------------	---------------------------------

Таблица 26. Стандарт дополнительного оснащения операционного блока онкологического учреждения оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями в отделении женской репродуктивной системы

N п/п	Код вида Номенклатурной классификации <1>	Наименование вида Номенклатурной классификации	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	260500	Система электрохирургическая	Радиоволновой аппарат хирургический	1
	228980	Система электрохирургическая аргон-усиленная		
2.	271790	Система эндоскопической визуализации	Эндовидеоскопический комплекс для выполнения гинекологических операций	1 на операционный блок
	271720	Процессор видеоизображений для эндоскопии		
	260500	Система электрохирургическая		
	271500	Рабочая станция для эндоскопа		
	144810	Гистероскоп жесткий оптоволоконный		
	179240	Гистероскоп оптоволоконный гибкий		
	179810	Видеогистероскоп гибкий		

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;

- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита маммологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается маммологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

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

- Для стандартизации и упрощения критериев оценки ответа на терапию опухолей используется международная шкала RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Критерии оценки ответа солидных опухолей).
- Согласно RECIST 1.1, выделяют следующие типы ответа для таргетных очагов.
 1. Полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов.
 2. Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.
 3. Стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%. (Для RECIST 1.0 от 25 до 50%).
 4. Прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

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

Таблица 27. Критерии RECIST 1.1 для контроля изменений очаговых образований при лечении [6]

Образования	<ul style="list-style-type: none">• Сольдные• Изменяемые: более 10 мм в диаметре• Неизменяемые: 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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
Код	Название
C 50	– Злокачественное новообразование молочной железы
C50.0	– Злокачественное новообразование соска и околососкового кружка молочной железы
C50.1	– Злокачественное новообразование центральной части молочной железы
C50.2	– Злокачественное новообразование верхне внутреннего квадранта молочной железы
C50.3	– Злокачественное новообразование нижне внутреннего квадранта молочной железы
C50.4	– Злокачественное новообразование верхне наружного квадранта молочной железы
C50.5	– Злокачественное новообразование нижне наружного квадранта молочной железы
C50.6	– Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы
C50.8	– Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C50.9.	– Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2D10	– Карцинома молочной железы, специализированный тип
2D11	– Инвазивная карцинома молочной железы
2D11.0	– Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
2D11.1.	– Инвазивная дольковая карцинома молочной железы
2D11.2.	– Инвазивная плеоморфная дольковая карцинома молочной железы
2D11.3	– Инвазивная карцинома молочной железы со смешанными протоковыми и лобулярными свойствами
2D11.4	– Инвазивная карцинома молочной железы, неидентифицируемый тип
2D12	– Воспалительная карцинома молочной железы
2D13	– Злокачественная филоидная опухоль молочной железы

2D14	– Твердая папиллярная карцинома молочной железы с признаками инвазии
2D1Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования молочной железы
2D1Z	– Злокачественные новообразования молочной железы, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd11.ru/zlokach-opuholi-molochnoy-zhelesy/	

1. Основная часть

- Введение

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

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире приходится 25%, в США – до 30%, в Российской Федерации – 20,9% и в Узбекистане - до 10%. Необходимо отметить, что заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, пик заболеваемости РМЖ приходится на 6-7-е десятилетие жизни. В 2022 году заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения составлял 12,2. Среди женского населения – этот показатель составил 24,4. В 2022 году морфологическое подтверждение РМЖ составлял 98%, состоит на учете 5 лет и более – 47,6%. Заболевание в начальных I-II стадиях выявлено у 67,7% больных, в III стадии – у 22,5%, в IV стадии – 9,3% больных. Смертность от РМЖ составлял 5,0 на 100 тыс. населения, а летальность в течении года – 6,0%. В конце 2022 года состояли на диспансерном учете 23651 больные с РМЖ, первично выявлено – 4407 случаев.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

Рак молочной железы — заболевание, при котором патологические клетки в тканях молочной железы начинают бесконтрольно делиться и образуют опухоль. В отсутствие лечения опухоль может распространиться в другие области организма и привести к смерти.

В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и вызвал 670 000 случаев смерти во всем мире. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом. Расчетные

данные свидетельствуют о разительных диспропорциях в бремени рака молочной железы в различных странах в зависимости от уровня развития человеческого потенциала. Так, в странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП) рак молочной железы диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины.

С другой стороны, в странах с низким ИРЧП рак молочной железы диагностируется лишь у каждой 27-й женщины на протяжении жизни, однако от него умирает каждая 48-я женщина.

За период с 1980-х гг. по 2020 г. в странах с высоким уровнем дохода произошло сокращение стандартизированной по возрасту смертности от рака молочной железы на 40% (1). Страны, в которых удалось сократить смертность от рака молочной железы, добиваются ежегодного снижения данного показателя на 2–4%.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак молочной железы занимает 1-е место среди онкологических патологий и заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс населения составляет 12,3 (среди женского населения – 27,9% (1-место)). В 2023 году впервые выявлены всего 4542 больных раком молочной железы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 47,2% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак молочной железы, подтвержденным морфологически составляет 97,1%. 13,3% случаев выявлен в I стадии заболевания, 51,3% - во II стадии, 22,8% - в III стадии и 9,0% - на IV стадии. У 3,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком молочной железы под диспансерным наблюдением состояли 25 449 больные и болезненность составлял 139,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке молочной железы в республике составляет 44,7% и 1-годовая летальность – 5,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рака молочной железы умерло 1815 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 4,9 (среди женского населения – 9,9) и занимает 1-е место.

- Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный»^[1] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития^{[2][3]}.

Собственно профилактика подразделяется на^[4]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика^[4].

Профилактика — основное направление медицины^{[2][5]} и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического^[6], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера^[7]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями^{[8][9]}.

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной^{[10][11]}.

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление^[1]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности^{[2][3][4]}.

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме^[5].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

2.1. Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни^[17]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья^[17]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения)^[16].
2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию^[15].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

Профилактические мероприятия:

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

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

Вторичная профилактика РМЖ:

- раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желез;

Третичная профилактика:

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

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

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

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

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

- впервые выявленный односторонний рак молочной железы I–II стадии, либо рак молочной железы I–II стадии в анамнезе (с целью снижения риска развития рака в контралатеральной молочной железе и достижения симметрии с оперированной молочной железой);
- лобулярная карцинома *in situ*. Противопоказания к применению:
- возраст старше 70 лет;
- общие противопоказания к хирургическому лечению;
- синхронные и метасинхронные злокачественные опухоли, за исключением рака кожи.

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения рака молочной железы, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики рака молочной железы не разработано. Уменьшить риск развития этой патологии поможет соблюдение следующих рекомендаций:

- Отказ от контактов с канцерогенными веществами.
- Своевременное лечение инфекционных заболеваний.
- Вакцинация, меры по укреплению иммунитета.
- Отказ от вредных привычек, ведение здорового образа жизни.
- Прохождение профилактических осмотров.
- Посещение маммолога и/или онколога при появлении сомнительных симптомов, особенно для пациентов из группы риска.
- скрининговые обследования рака молочной железы.

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

3). Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется у пациентов с РМЖ с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью ПЦР клинически значимых патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2 обсуждение рисков развития вторых опухолей и возможности выполнения профилактических и скрининговых мероприятий:

- тщательный динамический контроль;
- хирургическая профилактика (профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия).

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

Комментарии: решение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии и тубовариэктомии должно осуществляться на консилиуме с участием врача медицинского генетика, врача-хирурга/пластического хирурга, врача онколога и медицинского психолога; проведение процедур хирургической профилактики наследственного РМЖ и яичников должно осуществляться в специализированном онкологическом учреждении, имеющего опыт проведения подобных вмешательств. При отказе пациентки от реконструкции после консультации медицинского психолога возможно проведение простой мастэктомии.

Рекомендуется с целью максимально раннего выявления местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы и их радикального лечения осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с соблюдением следующего регламента:

- осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно;
- ежегодное выполнение двухсторонней (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральной маммографии (врачами-радиологами) в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца (врачами ультразвуковой диагностики).

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

Не рекомендуется при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (рентгенологическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, а также определение опухолевых маркеров СА 15.3, СА 125,

РЭА).

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

Рекомендуется ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с не удаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен**, с целью выявления рака эндометрия.

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

Комментарии: *любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики. Рутинное выполнение УЗИ органов малого таза и биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) в отсутствие жалоб не рекомендуется.*

Рекомендуется обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии либо при проведении овариальной супрессии. Этой категории пациенток рекомендуется ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200–1500 мг/сутки) и витамина D (400–800 МЕ/сутки), а также препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (бисфосфонаты, деносумаб), по показаниям.

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

Рекомендуется информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни.

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

4) Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Рекомендуется всем пациентам использовать психосоциальные методы реабилитации в рамках трех категорий:

- психообразовательные мероприятия;
- когнитивно-поведенческая психотерапия.

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

- поддерживающая психотерапия.

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

Рекомендуется всем пациентам начинать раннее выполнение комплекса лечебной физической культуры (ЛФК) с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне.

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

Рекомендуется с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне применять низкоинтенсивное лазерное облучение на область операции, подмышечную область (при наличии возможности).

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

Рекомендуется для профилактики лимфедемы верхней конечности проведение следующих мероприятий:

- дренажный медицинский массаж верхней конечности в послеоперационном периоде;
- раннее начало выполнения комплекса ЛФК;
- контроль веса, профилактика ожирения;
- профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами;

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

Рекомендуется при возникновении лимфедемы верхней конечности (см. приложение Г1) с целью уменьшения её проявлений использовать:

- противоотечную терапию, включающая в себя мануальный лимфодренаж;
- ношение компрессионного трикотажа;
- выполнение комплекса ЛФК;
- уход за кожей;
- перемежающуюся дозированную пневмокомпрессию верхней конечности в сочетании с полной противоотечной терапией.

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

Рекомендуется при возникновении лимфедемы верхней конечности (см.

приложение Г1) с целью уменьшения его проявлений проводить следующие мероприятия:

- низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с противоотечной терапией;
- электротерапия в сочетании с противоотечной терапией;
- глубокая осцилляция (в сочетании с противоотечной терапией, медицинским массажем).

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

- низкочастотная магнитотерапия в сочетании с противоотечной терапией;

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

Рекомендовано обратить внимание пациента на необходимость снижения веса.

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

5) Скрининг:

Согласно рекомендациям ВОЗ и МАИР скрининг рака молочной железы заключается в регулярном маммографическом обследовании. В Узбекистане с 2021 года проводится маммографический скрининг рака молочной железы женщинам в возрасте 45-65 лет 1 раз в 2 года путем выполнения цифровой маммографии обеих молочных желез в 2-х проекциях на специальном аппарате – цифровом маммографе.

Общие правила

1. На всей территории республики разработан порядок проведения маммографического обследования женщин в возрасте 45-65 лет (далее - порядок) с целью обеспечения выполнения задач, изложенных в пункте 6.1 и пункте 28 Приложения 4 указа Президента Республики Узбекистан ПП5130.

2. Процедура определяет проведение маммографического обследования женщин в возрасте 45-65 лет по всей Республике.

3. Процедура маммографического обследования женщин в возрасте 45-65 лет по всей Республике предусматривает его проведение на основе разработанного алгоритма.

Организация и проведение скрининга

4. Скрининговое обследование проводится учреждениями первичной медико-санитарной помощи, в том числе бригадами "онко-назорат" сельских врачебных пунктов, семейными медицинскими пунктами, семейными

поликлиниками и многопрофильными центральными поликлиниками, региональными филиалами РСНПМЦОиР.

5. Перед проведением скрининга составляется и утверждается руководителем сетевой план проведения маммографического обследования женщин в возрасте 45-65 лет в каждом разрезе области.

На основе сетевого плана проводится массовый и выборочный скрининг-тест.

6. Массовый скрининг проводится путем осмотра и пальпации молочных желез у 45-65 молодых женщин и женщин на состоящих на наблюдении по поводу РМЖ. Осмотр проводится подготовленным персоналом (практикующим медсестрой, акушеркой) доврачебного кабинета.

7. При обнаружении изменений в молочной железе направляется в кабинет "онко-назорат" ЦМПЦПР. При выявлении подозрений устанавливается дата повторного обследования (через 1 год). При выявлении явных признаков РМЖ женщину направляют в региональный филиал РСНПМЦОиР.

8. Районная (городская) многопрофильная центральная поликлиника проводит селективный скрининг.

Селективный скрининг - проводится среди 45-65 молодых женщин с подозрением на рак молочной железы в учреждениях первичной медико-санитарной помощи для подтверждения диагноза.

Он включает в себя осмотр молочной железы и обследование с целью выявления пальпации и факторов риска (наследственная предрасположенность, вредные привычки и т.д.).

9. Проводится дополнительное обследование подготовленным специалистом (гинекологом) и собирается анамнез, регистрируется в системе "онко-назорат". При обнаружении изменений в молочной железе женщины направляются в региональные филиалы РСНПМЦОиР.

10. Скрининговая маммография проводится мобильными маммографами, региональными филиалами РСНПМЦОиР, учреждениями, оснащенными стационарными маммографами, путем проведения маммографии 3-го этапа-цифровой 2D или 3D (женщинам с высокой плотностью ткани молочной железы).

11. Кабинет маммографии, где работают квалифицированные специалисты (сертифицированный рентгенолог-маммограф) проводит маммографию прошедших из системы "screening.mammo.uz" женщинам. Маммограммы отправляются сертифицированными рентгенологами на рабочие места врачей через Интернет для первичного и вторичного исследования.

12. Первичное считывание маммограмм выполняется рентгенологами территориального отделения РСНПМЦОиР. Вторичное и третичное считывание маммограмм выполняется врачами читальных кабинетов, которые находятся в РСНПМЦОиР.

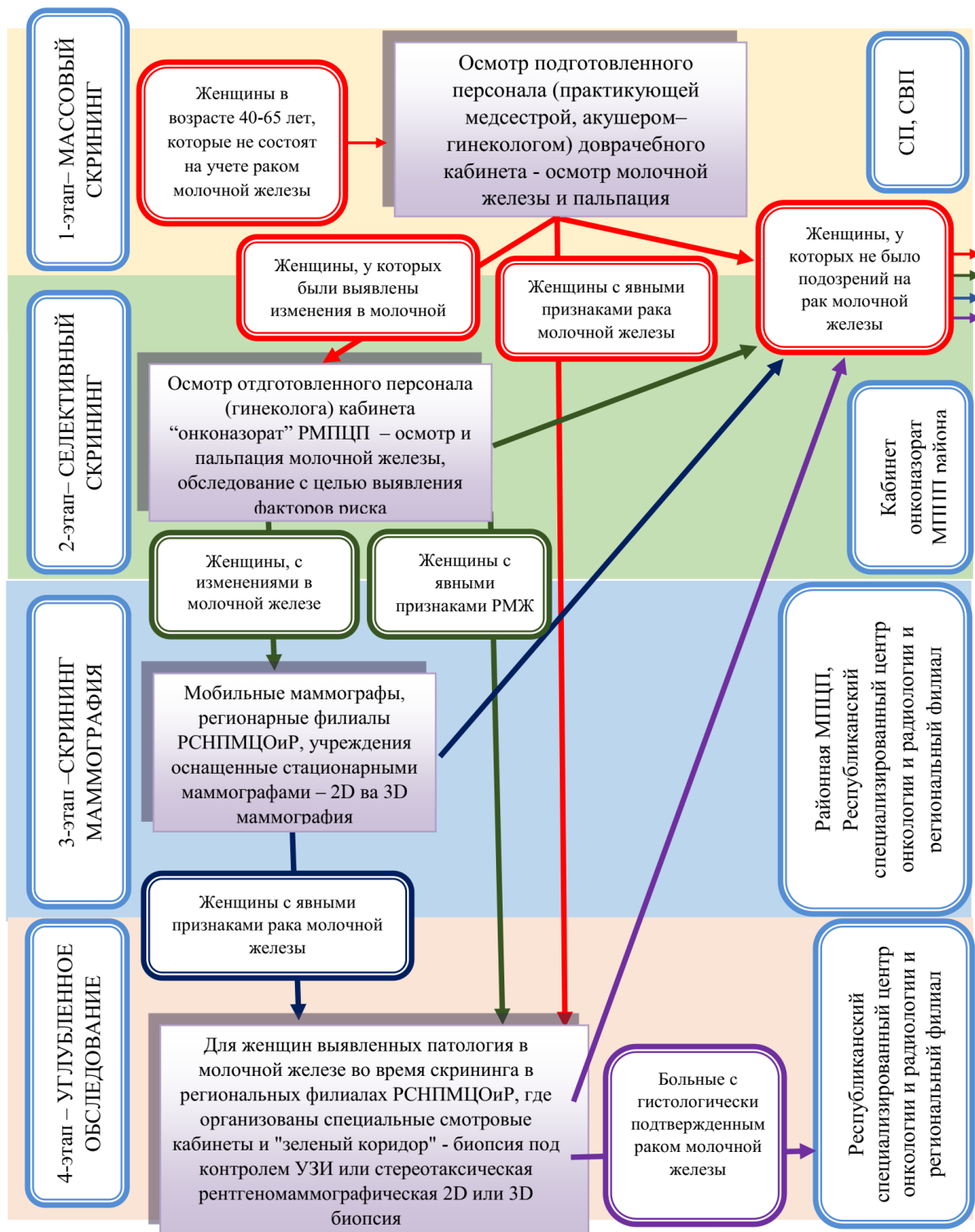
13. Все маммограммы, сделанные в региональных кабинетах скрининговой маммографии хранятся в архиве PACS информационной системы "screening.mammo.uz", и при необходимости ее можно будет легко получить. Результаты обследования регистрируются в журнале регистрации, а также в информационных системах "screening.mammo.uz" и "онко-назорат".

14. 4-этап - углубленное обследование. Женщины с результатами маммограмм BIRADS 0-4-5 категории, полученные в кабинетах "онко-назорат", направляются на углубленные обследование в региональные филиалы РСНПМЦОиР, где организованы специальные смотровые кабинеты и "зеленый коридор".

15. Обученный специалист смотрового кабинета регионального филиала РСНПМЦОиР (врач-маммолог, врач УЗИ) проводит углубленное обследование и, при необходимости, выполняет биопсию под контролем УЗИ. Обученный специалист рентгенмаммографического кабинета выполнит 2D или 3D стереотаксическую биопсию. Результаты проверки будут зарегистрированы в журнале регистрации, а также информационной системе "screening.mammo.uz".

АЛГОРИТМ

Маммографического скрининга женщин в возрасте 45-65 лет в Республике Узбекистан



6) Вторичная профилактика - вторичные профилактические мероприятия при раке молочной железы включают профилактические осмотры, скрининг, обследование с целью раннего выявления заболевания.

7) Третичная профилактика или реабилитация рака молочной железы:

Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать онколога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.
- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

2.4. Методы и процедуры реабилитации:

цель реабилитации рака молочной железы:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика рака молочной железы приводит к уменьшению вероятности заболеть с раком молочной железы путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных и предопухолевых, доброкачественных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению рака молочной железы в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от рака молочной железы высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным раком молочной железы, которые получают и/или завершили цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии

принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после специфической цитостатической терапии.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, особенно молодым людям, с целью предотвращения развития рака молочной железы. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с раком молочной железы и/или с тяжелым клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Пациентам после завершения специфической хирургической и цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики. *Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4).*

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Реабилитационные процедуры проводятся:

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)
- ежемесячное самообследование молочных желез
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III-IV стадий
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы.

2 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес.
- ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

3 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.

- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катamnестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с раком молочной железы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-маммолога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака молочной железы. Осмотр пациентов врачом-маммологом, врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака молочной железы включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершенных циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с раком молочной железы рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).*

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;

- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
 - УЗИ молочных желез, ОБП+почек, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
 - Маммография;
 - Рентген исследование грудной клетки;
 - МСКТ грудной клетки или ПЭТ/КТ всего тела;
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
 - Определение КЩС и газов крови;
 - Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
 - Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
 - Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
 - Стандартное –цитогенетическое исследование
 - Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
 - КТ головы, шеи, брюшной полости, ОБП с контрастированием;
 - ФГДС;
 - Бронхоскопия;
 - Колоноскопия;
 - УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
 - Спирография.
 - МРТ-головного мозга
 - УЗИ плевральной полости;
 - Холтеровское – мониторирование ЭКГ
 - КТ с контрастированием
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу рака молочной железы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-маммолога или врача- онколога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при раке молочной железы следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;

- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеваниями или фактором риска рака молочной железы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
Код	Название
C 50	– Злокачественное новообразование молочной железы
C50.0	– Злокачественное новообразование соска и околососкового кружка молочной железы
C50.1	– Злокачественное новообразование центральной части молочной железы
C50.2	– Злокачественное новообразование верхне внутреннего квадранта молочной железы
C50.3	– Злокачественное новообразование нижне внутреннего квадранта молочной железы
C50.4	– Злокачественное новообразование верхне наружного квадранта молочной железы
C50.5	– Злокачественное новообразование нижне наружного квадранта молочной железы
C50.6	– Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы
C50.8	– Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C50.9.	– Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2D10	– Карцинома молочной железы, специализированный тип
2D11	– Инвазивная карцинома молочной железы
2D11.0	– Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
2D11.1.	– Инвазивная дольковая карцинома молочной железы
2D11.2.	– Инвазивная плеоморфная дольковая карцинома молочной железы
2D11.3	– Инвазивная карцинома молочной железы со смешанными протоковыми и лобулярными свойствами
2D11.4	– Инвазивная карцинома молочной железы, неидентифицируемый тип
2D12	– Воспалительная карцинома молочной железы
2D13	– Злокачественная филоидная опухоль молочной железы

2D14	– Твердая папиллярная карцинома молочной железы с признаками инвазии
2D1Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования молочной железы
2D1Z	– Злокачественные новообразования молочной железы, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd11.ru/zlokach-opuholi-molochnoy-zhelesy/	

1. Основная часть

1) Введение

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

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире приходится 25%, в США – до 30%, в Российской Федерации – 20,9% и в Узбекистане - до 10%. Необходимо отметить, что заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, пик заболеваемости РМЖ приходится на 6-7-е десятилетие жизни. В 2022 году заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения составлял 12,2. Среди женского населения – этот показатель составил 24,4. В 2022 году морфологическое подтверждение РМЖ составлял 98%, состоит на учете 5 лет и более – 47,6%. Заболевание в начальных I-II стадиях выявлено у 67,7% больных, в III стадии – у 22,5%, в IV стадии – 9,3% больных. Смертность от РМЖ составлял 5,0 на 100 тыс. населения, а летальность в течении года – 6,0%. В конце 2022 года состояли на диспансерном учете 23651 больные с РМЖ, первично выявлено – 4407 случаев.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак молочной железы занимает 1-е место среди онкологических патологий и заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс населения составляет 12,3 (среди женского населения – 27,9% (1-место)). В 2023 году впервые выявлены всего 4542 больных раком молочной железы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 47,2% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак молочной железы, подтвержденным морфологически составляет 97,1%. 13,3% случаев выявлен в I стадии заболевания, 51,3% - во II стадии, 22,8% - в III стадии и 9,0% - на IV стадии. У 3,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с

раком молочной железы под диспансерным наблюдением состояли 25 449 больные и болезненность составлял 139,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке молочной железы в республике составляет 44,7% и 1-годовая летальность – 5,4%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рака молочной железы умерло 1815 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 4,9 (среди мужского населения – 9,9) и занимает 1-е место.

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

Рак молочной железы — заболевание, при котором патологические клетки в тканях молочной железы начинают бесконтрольно делиться и образуют опухоль. В отсутствие лечения опухоль может распространиться в другие области организма и привести к смерти.

В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и вызвал 670 000 случаев смерти во всем мире. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом. Расчетные данные свидетельствуют о разительных диспропорциях в бремени рака молочной железы в различных странах в зависимости от уровня развития человеческого потенциала. Так, в странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП) рак молочной железы диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины.

С другой стороны, в странах с низким ИРЧП рак молочной железы диагностируется лишь у каждой 27-й женщины на протяжении жизни, однако от него умирает каждая 48-я женщина.

За период с 1980-х гг. по 2020 г. в странах с высоким уровнем дохода произошло сокращение стандартизированной по возрасту смертности от рака молочной железы на 40% (1). Страны, в которых удалось сократить смертность от рака молочной железы, добиваются ежегодного снижения данного показателя на 2–4%.

Паллиативное лечение рака молочной железы направлено на улучшение качества жизни пациентки, облегчение ее состояния, когда возможности методов борьбы с основным заболеванием практически исчерпаны и вероятность полного излечения минимальна. Адекватное и своевременное паллиативное лечение может подарить больной женщине несколько дополнительных лет жизни. Оно дает

заметный положительный эффект более чем у 60% пациенток, при этом 25-30% характеризуют прогресс как существенный.

3) Классификация (Соответствующая паллиативной помощи)

Лимфатические узлы:

Метастазы в подмышечные, подключичные, внутримаммарные и надключичные лимфоузлы являются регионарными. Метастазы в любых других лимфоузлах определяются как отдаленные метастазы (M1), включая шейные или контралатеральные внутримаммарные лимфоузлы.

Таблица 28. M – отдаленные метастазы

M _x	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M ₀	признаков отдаленных метастазов нет.
M ₁	имеются отдаленные метастазы.

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

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

Таблица 29. Группировка по стадиям:

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁ , T _{1mic}	N ₀	M ₀
Стадия IIА	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₁	M ₀

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

Классификация R:

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

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

Таблица 30. Классификация по фенотипу, основанная на биологических особенностях РМЖ [4] (УД – А).

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

HER2- позитивный (не люминальный)	РЭ(-), РП(-) HER2/neu – позитивный (не люминальный)
-----------------------------------------	--------------------------------------------------------

- ¹ Примечание: HER2 (0, 1+) – негативный – отсутствие экспрессии и амплификации;
- ² Примечание: HER2 (3+) – позитивный – гиперэкспрессия и амплификация;
- ³ Рекомендуется при распространенном или метастатическом тройном негативном РМЖ дополнительное определение экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках.

Таблица 31. Классификация степени лечебного патоморфоза по Miller-Payne

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

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

Оценка степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию.

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

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

- , где d1, d2 - микроскопические размеры ложа опухоли;
- $f_{inv} = (1 - (\%CIS / 100)) \cdot (\%CA / 100)$ - выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;
- LN - число лимфатических узлов с метастазами.
- dmet - наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

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

- RCB - 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) - значение индекса 0;
- RCB - I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB - II (умеренная остаточная опухоль) - 1,36 - 3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB -III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

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

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативного оперативного лечения, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

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

2) Анамнез:

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

3) Общее, физикальное обследование:

Осмотр молочных желез:

- симметричность расположения и форма;
- уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону);
- состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.);
- патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность);
- наличие отека руки на стороне поражения. Пальпация:
- молочных желез (в вертикальном и горизонтальном положениях);
- регионарных и шейно-надключичных лимфатических узлов (как правило, производят в вертикальном положении).

3) Лабораторные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- рекомендуется выполнять по клиническим показаниям:

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

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

эстрадиола в крови

- цитологическое исследование (увеличение размеров атипических клеток вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
 - гистологическое исследование: гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (grade – способность формировать трубочки, ядерный полиморфизм, количество митозов), наличие некрозов, сосудистая инвазия, опухоль инфильтрирующих лимфоцитов, наличие кальцинатов.
 - Иммуногистохимическое исследование на ключевые маркёры:
- 5) определение рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2, Ki67. Рекомендуется произвести оценку биологических маркеров повторно не менее одного раза при метастазировании, если это клинически возможно [1, 5];
 - 6) при спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2/neu методом *in situ* гибридизации (CISH или FISH);
 - 7) Определение PD-L1 при тройном негативном РМЖ для решения вопроса о назначении иммунотерапии;
 - 8) При необходимости: Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120 и Topoisomerase IIa.

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

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

ПЦР для выявления в плазме или ткани: Оценка PIK3CA мутации при HR-

позитивном/ HER2- негативном мРМЖ для решения вопроса о назначении комбинации апеллисиба* с фулвестрантом [6, 7].

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

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

4) Инструментальные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов: наличие гипоэхогенной структуры образования с крупными/мелкими микрокальцинатами в структуре, контуры неровные, звездчатые, возможно наличие участков смешанной эхогенности, структура узла неоднородная, возможна повышенная васкуляризация;
- Маммография: (на маммограммах в двух проекциях визуализируется бесформенные неоднородные уплотнения с множественными микрокальцинатами в структуре, выраженная деформация стромы, утолщение кожи, сосково- ареолярного комплекса, сосок может быть втянут, наличие охваченных лимфатических узлов);
- Контрастная спектральная маммография (метод CЕСM): заключается в проведении маммографии с получением мягких и жестких снимков, после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Метод CЕСM является информативным в диагностике ранних форм рака молочной железы, позволяет обнаружить патологию в плотной части молочной железы, используется в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований. Перед проведением исследования, оценивают показатели креатинина и мочевины в крови. Йодсодержащее контрастное вещество вводится внутривенно в количестве 1,0-1,5 мл на кг массы пациентки. Снимки выполняют в двух проекциях, в кранио-каудальной (СС) и медиа-латеральной (MLO), в промежуток времени от 2 до 7 минут после введения контрастного препарата;
- МРТ молочных желез для оценки местного распространения РМЖ при следующих показаниях: возраст до 30 лет; наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2; высокая рентгенологическая плотность молочных желез; наличие

имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования; наличие долькового рака *in situ* [5];

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

РМЖ в случаях, когда стандартные методы стадирующих обследований неоднозначны, особенно при местно-распространенном процессе, когда обнаружение метастазов принципиально меняет тактику лечения [5];

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

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента при оказании палиативной помощи (схемы, алгоритмы).

Менструаль- ный статус		IV стадия
Пре менопауза	Низкий	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ 2-линия: ИА +/-ингибиторы CDK4/6 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/-ингибиторы CDK4/6
	Умеренный	ХТ/ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/-ингибиторы CDK4/6
	Высокий	ХТ/ХТТ+ Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/-ингибиторы CDK4/6

Постменопауза	Низкий	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. 2-линия: ИА+/-ингибиторы CDK4/6 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/-ингибиторы CDK4/6
	Умеренный	ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. ; ИА+/-ингибиторы CDK4/6; Фулвестрант 500 мг +/-ингибиторы CDK4/6
	Высокий	ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА+/-ингибиторы CDK4/6; Фулвестрант 500 мг +/-ингибиторы CDK4/6

Таблица 32. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение [9]

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

			обсуждение медицинского аборта
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения
	III	Химиотерапия до 34 нед (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)	

1) Паллиативное немедикаментозное лечение

Режим:

- режим больного при проведении консервативного лечения – общий;
- в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии);
- в послеоперационном периоде – палатный.
- Диета: стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Паллиативная лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:

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

Методы лучевой терапии:

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

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

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

Облучается ложе удаленной опухоли электронным пучком в РОД 10-20 Гр с целью девитализации оставшихся в ней злокачественных клеток.

Лучевая терапия при метастатическом РМЖ.

- **Метастатическое поражение головного мозга**

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

2. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

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

2. Локальное облучение головного мозга

- d. стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- e. стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- f. локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр. После окончания облучения обязательна консультация химиотерапевта.

- **Метастатическое поражение костей**

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

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

- **Метастатическое поражение печени**

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

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

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

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не

менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

2) Медикаментозное лечение.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Паллиативная химиотерапия.

Паллиативная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

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

Показания к паллиативной химиотерапии:

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

Противопоказания к паллиативной химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;

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

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при РМЖ, они могут быть использованы при проведении при рецидивных или метастатических опухолях.

РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- При люминальном А типе РМЖ первым этапом проводят гормонотерапию антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе. При этом эффект химиотерапии должен оцениваться не ранее, чем через 3 месяца после начала лечения. При прогрессировании заболевания на фоне I линии гормонотерапии, больную переводят на II, затем III линии химиотерапии.
- Химиотерапия мРМЖ назначается пациенткам с отрицательными РЭ и РП, а также у больных с высоким уровнем Ki67>20% и Her-2/neu (3+).
- В качестве химиотерапии I линии используют антрациклин-содержащие схемы: АС, FАС, FЕС, САF, АТ, СТ.
- При прогрессировании процесса 2-3 линия химиотерапии с включением таксанов, винорельбина, капецитабина, препаратов платины, гемцитабина.
- При противопоказании к антрациклинам CMF, монотерапия капецитабином.

- **Высокий риск:** пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, висцеральным поражением, гормонотрицательными рецепторами:
- 7) FAC, CAF, AT, CT, капецитабин;
 - 8) при прогрессировании процесса проведение 2-3 линии химиотерапии с таксановыми препаратами;
 - 9) при резистентности к таксанам в схему подключают капецитабин, гемцитабин, винорельбин, препараты платины, липосомальный доксорубицин. Химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (трастузумаб, лапатиниб);
 - 10) химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (1-я линия терапии мРМЖ), трастузумаб, лапатиниб);
 - 11) при частичном или отрицательном ответе продолжают пробные курсы химиотерапии препаратами, проявляющими чувствительность к РМЖ;
 - 12) при отсутствии ответа на все линии противоопухолевой терапии, больные переводятся на поддерживающую терапию (категория В).

Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ Предпочтительные монорежимы:

Антрациклины:

- 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:

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

PARP ингибиторы:

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

Другие монорежимы:

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

Комбинированные режимы:

17. САФ: 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;
18. FАС: 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;
19. FЕС: 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;
20. АС: доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
21. ЕС: эпирубицин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели;
22. СМF: 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;
23. Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 1900мг/м² внутрь в 1–14-й

дни каждые 3 недели;

24. ГТ: 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;
25. Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC-2 в/в в 1-й,8-й дни, каждые 3 недели;
26. Паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно (или карбоплатин АUC5-6 каждые 3 недели, или цисплатин 75мг/м² каждые 3 недели);
27. Паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10мг/кг в 1-й и 15-й дни, каждые 4 недели;
28. 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);
29. 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
30. Винорелбин 25 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 8 мг/кг 1 введение, далее 6 мг/кг каждые 3 недели

Химиоиммунотерапия HER2-отрицательного РМЖ

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

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

31. 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.
32. Пембролизумаб 200 мг, 1 раз через каждые 21 день; Гемцитабин 1000 мг\м², день 1-й, 8-й, каждые 21 день; Карбоплатин АUC 2, день 1-й, 8-й, каждые 21 день.

Таргетная (анти-HER2) терапия

13. 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)

14. 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).
15. Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели.
16. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели.
17. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел или 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й день + карбоплатин АУС 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й день, каждые 4 недели.
18. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели или 80-90 мг/м² в/в еженедельно.
19. 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.
20. Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели + винорельбин 30-35 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 недели или 25 мг/м² в/в еженедельно.
21. 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.
22. Лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 недели.
23. Лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно).
24. Трастузумаб дерукстефан* 15,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 недели (* препарат применять после регистрации на территории РУз) (предпочтительный режим во 2-й линии (категория 1)). В 1-й линии в случае развития рецидива во время или в течение шести месяцев после завершения неоадьювантной или адьювантной антиHER2- терапии по поводу рРМЖ.

Примечание: 1- для больных с нерезектабельным или метастатическим РМЖ с

низкой экспрессией HER2 (ИГХ+ или ИГХ2+/FISH/CISH-) при прогрессировании на химиотерапии или при развитии рецидива во время или в течение шести месяцев после завершения адъювантной химиотерапии по поводу рРМЖ.

Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костных структур

3. Бисфосфонаты:

- Золедроновая кислота 4 мг в/в, в течение 15 минут каждые 4 недели или каждые 3 месяца;
- Памидроновая кислота 90 мг в/в, в течение 2-4 ч каждые 4 недели или каждые 3 месяца.

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

4. Деносумаб

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

Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Аналоги ЛГРГ¹

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

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов²

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

Антагонисты рецепторов эстрогенов³

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

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)³

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

Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)³

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

Ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK4/6

- Абемациклиб 200 мг 2 раза в сутки ежедневно
- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
- Абемациклиб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
- Палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 недели + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла
- Палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 недели + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)^{3,4}
- Рибоциклиб 600 мг/сут. внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)³

- Рибоциклиб 600мг/сут внутрь в 1-21 дни, с интервалом 1 неделя + Летрозол 2,5 мг или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла ²

Прогестагены³

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

Примечание:

¹ - Только для больных в пременопаузе.

² - Для больных в пременопаузе и менопаузе.

³ - Только для больных в менопаузе.

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

«эксеместан + эверолимус».

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

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

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

Пременопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

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

Пременопаузальный возраст и HER2-позитивный тип

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

Постменопаузальный возраст и HER2-отрицательный тип

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

Постменопаузальный возраст и HER2-позитивный тип

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

Примечание:

¹ - Комбинация 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).

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

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

⁴ - *Для женщин в постменопаузе или женщин в пременопаузе, получавших агонисты ЛГРГ, с положительным гормональным статусом и HER2-негативным рецептором метастатического рака молочной железы, на фоне прогрессирования после предшествующей адъювантной или эндокринной терапии.*

⁵ - *Назначается после прогрессирования после предшествующей эндокринной терапии.*

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

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

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

- **Низкий риск:** пациенты с длительным безрецидивным периодом, положительными гормональными рецепторами, или только костным поражением, без поражения внутренних органов;
- Проведение гормонотерапии у менопаузальных больных ингибиторами ароматазы,
- При прогрессировании процесса больным назначаются антиэстрогены;
- При дальнейшем прогрессировании процесса III линия гормонотерапии – фулвестрант;
- При рефрактерности к фулвестранту переходят на химиотерапию;
- У женщин в пременопаузе при наличии 8 и более метастатических лимфатических узлов после завершения ПХТ и при достижении стабильного клинического эффекта, продолжающейся менструальной функции показано выключение функции яичников (агонисты рилизинг-гормонов ЛГГ или овариэктомия) с последующим назначением антиэстрогена до прогрессирования процесса;
- При гиперэкспрессии Her 2/neu (+3) или Her-2/neu (2+), подтвержденная ISH (амплификация +) в схему лечения химиотерапии включается трастузумаб. У больных с прогрессированием на таргетной терапии трастузумабом возможен переход на вторую линию таргетной терапии с включением лапатиниба 1250 мг/сут в комбинации с капецитабином или паклитакселом, при дальнейшем прогрессировании – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
- Для больных с люминальным В типом РМЖ рекомендовано таргетная терапия лапатинибом 1250 мг/сут в комбинации с гормональной терапией – ингибиторами ароматазы;
- При наличии костных метастазов при любых стадиях заболевания включение в схему лечения бисфосфонатов (памидроновая кислота, золедроновая кислота, деносуабу);
- При необходимости – подключение ЛТ. При наличии метастазов головного мозга:
- химиолучевая терапия с включением всех тропных препаратов, проникающих через ГЭБ, в т.ч. и темодала;
- больным РМЖ с изъязвленной опухолью, осложненной инфицированием, кровотечением, выполняется паллиативная мастэктомия с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

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

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

	пертузумаб	420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в	
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубин	50-60 мг/м ² , 1-й день, в/в	А
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметобол иты - антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2- 1 дни каждой недели, внутрь	А
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	тамоксифен	40 мг/сут, внутри	В
	торемифен	60 мг/сут. внутри	
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)	эверолимус	10 мг/сут. внутри	В
	эксеместан	25 мг/сут. внутри ежедневно	В
Прогестагены	медроксипрогест ерона ацетат	500 мг/сут. внутри	В
	мегестрола ацетат	160 мг/сут. внутри	
Ингибиторы циклин- зависимых киназ CDK4/6	абемациклиб	150 мг 2 раза в сутки	В
	рибоциклиб	600 мг внутри 1 раз/сут	
	палбоциклиб	125 мг внутри 1 раз/сут	
Антагонисты рецепторов эстрогенов	фулвестрант	500 мг в/м	В
	лапатиниб	1250 мг внутри 1 раз/сут	С
Аналоги ЛГРГ	трипторелин	3,75 мг в/м	С В
	гозерелин	3,6 мг п/к 1р/28 дн или 10,8 мг п/к 1р/12нед	
	бусерелин	3,75 мг в/м	
	лейпрорелин	3,75 мг в/м	
Ингибитор	летрозол	2,5 мг внутри	В

ароматазы третьего поколения (нестероидные)	анастрозол	1 мг/сут. внутрь	
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мгв/в 4- часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В В
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	А
Противоопухолевый антибиотик	эпирубицин	60–90 мг/м ² в/в в	А
Иммуноонкологические препараты	пембролизумаб	200мг в/в 1 раз в 21 день	А
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/		

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Таблица-34

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

Фармако- терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазо л /триметоприм	Внутривенное Внутрь	С
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Итраконазол	Внутрь	С
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	А

	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	В
	Амлодипин	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	С
	Тобрамицин	Внутривенное	С
	Фолиевая кислота	Внутрь	А
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	В
Скачать (ссылки)	https://www.rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

6. Хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение при метастатическом РМЖ

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

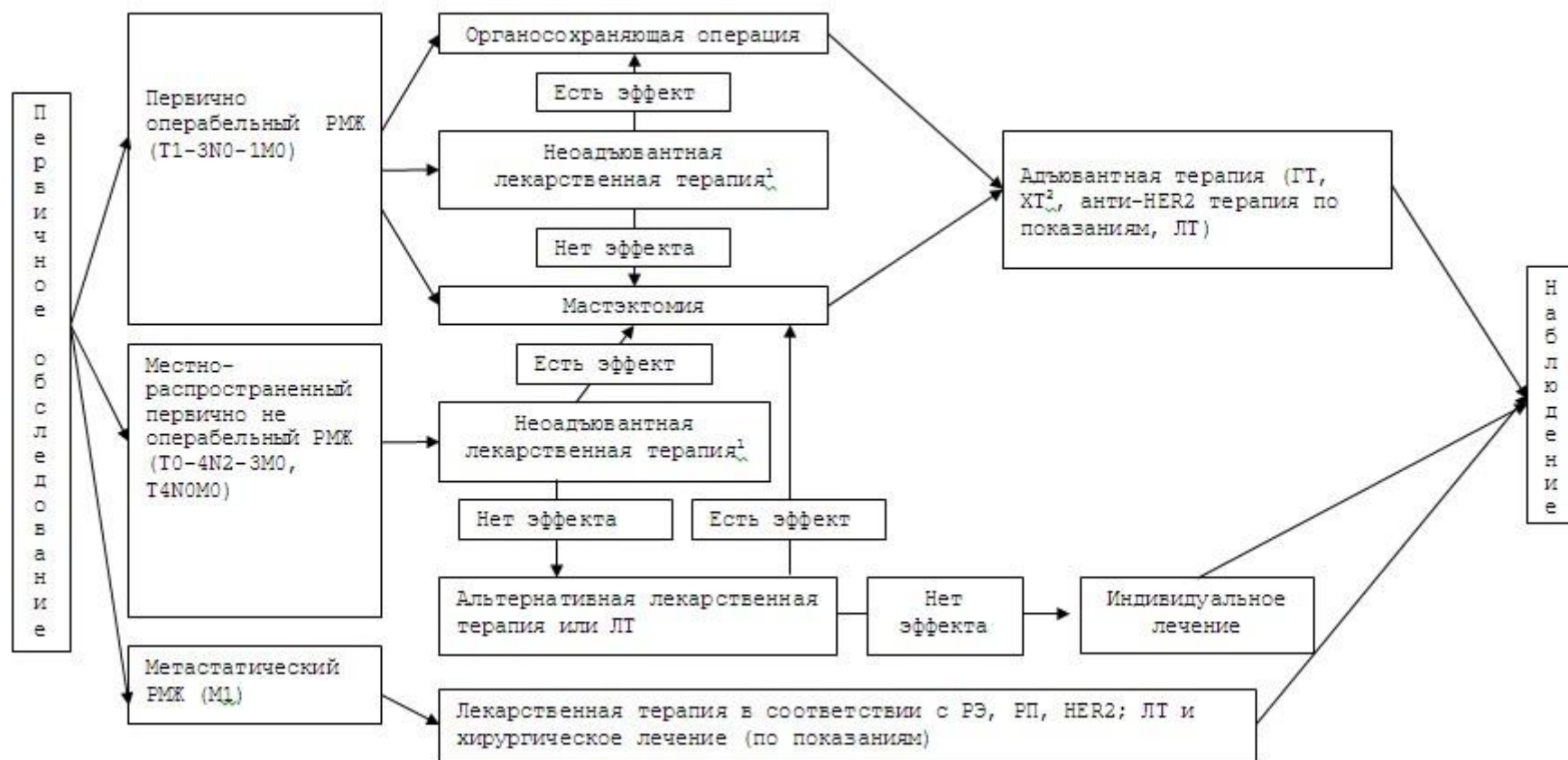
мозге);

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

Противопоказания к хирургическому лечению при РМЖ:

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

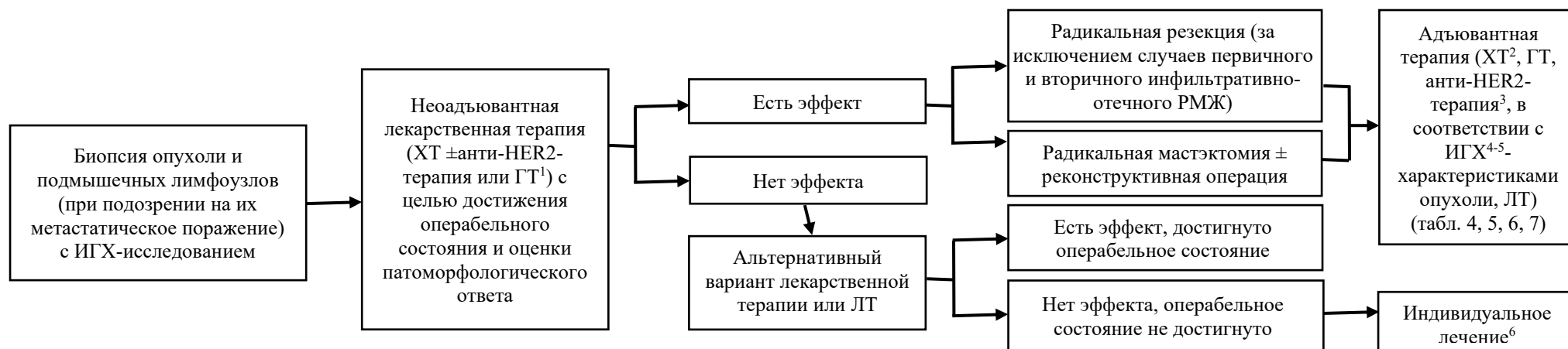
Рис. 6. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы.



³ неоадьювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадьювантная ХТ должна проводиться с использованием стандартных режимов (табл. 4, 5) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, Г-КСФ), при первично операбельном РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

⁴ адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадьювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином** (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

Рис. 7. Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ (стадия IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечная форма).



¹ Неoadъювантная ГТ может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

² Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м²/сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. (табл. 4).

³ Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).

⁴ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа, предпочтительно — по системе RCB.

⁵ Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

⁶ Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

7. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химиолучевой терапии по рака молочной железы, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Маммография, УЗИ молочных желез, периферических лимфоузлов, ОБП, ПМТ, КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6].

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

Всем пациентам с раком молочной железы, после 2 и 4 циклов паллиативной ХТ, после окончания паллиативного химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы паллиативного лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение опухолей для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале RECIST.

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности по шкале RECIST:

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

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Антиэметическая терапия

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов, Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90 % больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 36. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90%)	Цисплатин	Гексаметилмеламин

больных и более)	<p>Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м² Кармустин (BCNU) Дакарбазин</p> <hr/> <p>Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м² или • доксорубицин 60 мг / м² + – циклофосфамид 600 мг / м² . 2) Режимы на основе карбоплатина</p>	Прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	<p>Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа</p>	<p>Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб</p>
Низкий (рвота у 10– 30 %)	<p>(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин</p>	<p>Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб</p>

	Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м2 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаб
Минимальный (< 10% больных)	Блеомицин Бусульфан 2- Хлордеоксиаденозин Флюдарабин	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустанд
	Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб

ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную (7, 8).

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии,

менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

1. Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
2. Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.

3. Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.

4. Внести изменения в профилактическую терапию тошноты / рвоты на последующих циклах ХТ.

Антиэметики:

I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТЗ):

- Ондансетрон (УД - С)
- Гранисетрон (УД - С)
- Трописетрон (УД - С)
- Палонсетрон (УД - С)

II. Кортикостероиды: Дексаметазон (УД - С)

III. Антагонисты рецепторов NK1 :

- Апрепитант (УД - С)
- Фосапрепитант (УД - С)
- Ролапитант (УД - С)

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

- Оланзапин (УД - С) (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-НТ-, допаминовых и холинорецепторов).

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии и при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии.

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией при **высокоэметогенной однодневной химиотерапии** является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов NK1-рецепторов + антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с **умеренно эметогенным** потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон (табл 2,3) (9, 10).

Таблица 37. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX. Острая тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Высокий (АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

TPBX – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

5-НТЗ - антагонисты серотиновых рецепторов

DEX - дексаметазон

NK 1 - антагонисты рецепторов нейрокинаина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или Ролапитант.

DOP - антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палонсетрон является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

Таблица 38. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX. Отсроченная тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	DEX или (если APR 125мг для острой: (MCP+DEX) или (DEX+APR))
Высокий (АС)	Нет или (если APR 125мг для острой: APR+DEX)
Карбоплатин	Нет или (если APR 125мг для острой: APR)
Средний (не карбоплатин)	DEX можно использовать
Низкий	Профилактика не предусмотрена
Минимальный	Профилактика не предусмотрена

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

МСП - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 4 , при введении с ППК < 4 , является умеренноэметогенным препаратом.

Инъекция подкожного гранисетрона пролонгированного действия теперь включена в рекомендации по профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной ХТ.

Новая схема профилактики ТРВХ из четырех препаратов теперь включена в рекомендации по профилактике ТРВХ при высокоэметогенной ХТ (11, 12).

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:

пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланзапин.

пациентам, получающим карбоплатин содержащую химиотерапию, получающим высокоэметогенную химиотерапию, антагонисты рецепторов NK1 должны быть добавлены к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + dex).

Если пациенты получают комбинацию антрациклина и циклофосфамида, прием дексаметазона можно ограничить с первым днем химиотерапии.

рекомендуется начинать антиэметическую терапию с самой эффективной схемы, подходящей к химио- и радиотерапии, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента на менее эффективную антиэметическую терапию (13).

Таблица 39. Обновленные рекомендации ASCO 2017. Взрослые пациенты.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

* - дексаметазон и оланзапин нужно продолжать на 2-4 день

Таблица 40. Рекомендуемые дозы антогонистов серотониновых рецепторов (5-НТ) для острой тошноты и рвоты.

Препарат	Путь введения	Доза
Ондансетрон	в/в	8мг или 0,15мг/кг
	пероральный	16мг*
Гранисетрон	в/в	1 мг или 0,01мг/кг
	пероральный	2мг (или 1мг**)
Трописетрон	в/в	5мг
	пероральный	5мг
Палонсетрон	в/в	0,25мг
	пероральный	0,5мг

* В рандомизированных исследованиях был протестирован режим 8 мг два раза в день.

** Некоторыми панелистами доза 1 мг более предпочтительна

Таблица 41. Рекомендуемые дозы кортикостероидов (дексаметазон)*

Дексаметазон		Дозы и Кратность
Высокий риск	Острая рвота	20мг однократно (12мг когда используется апрепитант)**
	Отсроченная рвота	8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апрепитант)
Умеренный риск	Острая рвота	8 мг однократно
	Отсроченная рвота	8 мг ежедневно в течение 2-3 дней
Низкий риск	Острая рвота	4-8 мг один раз в день

* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

** Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апрепитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 42. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты NK1 Рецепторов	Дозы и кратность

Апрепитант* и фосапрепитант острая рвота	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант* и фосапрепитант отсроченная рвота	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии
Ролапитант	180мг внутрь однократно в день химиотерапии

* Апрепитант 165 мг, одна доза перед химиотерапией (не применяется на 2-3 день). Рекомендовано ЕМА и другими органами.

Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты

Наилучший подход для профилактики преждевременной рвоты это наилучший контроль над острой и отсроченной рвотой.

Психотерапия, особенно прогрессивное обучение мышечной релаксации, систематическая десенситизация и гипноз, могут быть использованы для лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Только бензодиазепины уменьшают частоту преждевременной тошноты и рвоты, но их эффективность имеет тенденцию к снижению при продолжающейся химиотерапии.

Колонистимулирующая терапия:

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при фебрильной нейтропении (ФН) изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1– 2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении.

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим,

эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови.

Таблица 43. Перечень препаратов Г-КСФ

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

Таблица 44. Показания для назначения колониестимулирующих факторов

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: <ul style="list-style-type: none"> ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ - для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости). ➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.
<p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p>	

Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (В63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Нв ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Нв в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Нв от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Нв ниже 80 г/л.

Таблица 45. Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа препарата	Препарат, рекомендованная доза
Эритропоэзстимулирующие препараты	Эпоэтин альфа
	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к
	12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к
	40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к

	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к
Препараты железа	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь

10. Список использованной литературы

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

11. Клинические рекомендации «Рак молочной железы АОР», 2021
<https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021>
12. Fujii O., Hiratsuka J., Nagase N. et al. Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer* 2008; 15(1):86–92;
13. Cortes J., Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5; 396 (10265):1817-1828.
14. Lala M., Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020; 131:68-75.
15. Marabelle A., Fakih M., Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumors treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10): 1353-1365
16. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / [И. В. Высоцкая и др.];- Москва : Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. - 126,
17. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. илл. 250 с.
18. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani, Sunil R; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012. 240 p.
19. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
20. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer. Hamm C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Nov 1 [Endorsed 2011 Oct 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-14 Version 2 education and information 2015. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>

21. ICRU Report 50 Journal of the ICRU Issued:1 November 1999; ICRU Report 83 Journal of the ICRU Vol 10, №1, 2010
22. Hussain M Cunnick GH Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Apr;37(4):279-89.
23. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170-8.
24. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast.* 2009 Jun;18(3):143-9
25. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):412-9.
26. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):812-25.
27. Fisher B., Anderson S., Bryant J. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Engl J Med* 2002;347:1233-124).
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S., McGale P. Et al Effect of radiotherapy after breast -conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials *Lancet* 2011; 378:1707-1716
29. Haviland JS.,Owen JL, Dewar Ja et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast-cancer:10-year follow-up results of two randomized controlled trials *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094
30. Bartelink H., Maingon P. и Portmans P. 20-year results of the randomized «boost» versus «no boost» EORTC 22881-10882 trial *The Lancet Oncol.* – 2015. – 16(1). – P. 47-46
31. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):235-40.
32. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a metaanalysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2013, 8:267

33. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004 Jan;6(1):53-61. Review.
34. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jan;42(1):28-38
35. Budach W, Matuschek C, Bölke E, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol.* 2015 Aug;191(8):623-33.
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. - 2016. - №4. Спецвыпуск 2. – С. 97-122.
37. Gradishar WJ et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016.
38. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 26: 1533–1546, 2015.
39. Paganì O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
40. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
41. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breastcancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
43. Hart CD, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 12.02.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
45. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen

to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.

46. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
47. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–5540.
48. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32(5s): abstr 1005.
49. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer CRUK/07/012). *Cancer Res Suppl* 2014; 75: S3-01.
50. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *JCO* 2009; 27: 1177-1183.
51. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *JCO* 1990; 8:1483-1496.
52. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352-22.
53. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9: 489-93.
54. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 258: 1663-1671.
55. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al, Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *JCO* 2006; 24: 5664-5671.

56. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A et al. Randomized phase III trial of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-814.
57. Romondi EH, Perez EZ, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
58. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group openlabel phase II study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
59. Tolaney S, Barry W, Dang C et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 372: 134-141
60. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women locally advanced, inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter open-label phase II trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
61. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with nodenegative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3948–3958.
62. Ribi K, Luo W, Francis P et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res Suppl* 2014; S3-09.
63. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015; 32(Suppl 15): #557.
64. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 11.03.
65. Viale G, Regan MM, Dell’Orto P et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1–98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2201–2207.
66. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trial. *Lancet* 2015. 386: 1353-1361.
67. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local/regional disease in women with operable breast cancer: findings from National

Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. JCO 1997; 15: 2483-2493.

68. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L. Preoperative chemotherapy in operable breast cancer. Lancet 1993; 341: 1485.
69. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. Br J Cancer 1997; 76: 1099–105.
70. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1275–81.
71. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164–72.
72. Allevi G, Strina C, Andreis D et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. Br J Cancer 2013; 108: 1587–1592.
73. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 167– 170.
74. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. Breast 2015; 24(Suppl 1): PG 8.02.
75. Goodwin PJ. Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. Breast 2015; 24(Suppl 1): PG 6.03.
76. Kuss JT, Muss HB, Hoen H et al: Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. Breast Cancer Res Treat 1997, 42:265-274.
77. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2000, 92:903-911.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.