



Российское общество онкоммаммологов <http://www.breastcancersociety.ru/>
Russian Association of Oncological Mammology <http://breastcancergroup.net/>

Клинические рекомендации ROOM по неoadъювантной и адъювантной терапии РМЖ /
RAOM clinical guidelines on neoadjuvant and adjuvant breast cancer therapy
<http://www.bcguidelines.ru/>

Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ /
RAOM clinical guidelines on metastatic breast cancer treatment
<http://www.abcguidelines.ru>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN SITU*

Клинические рекомендации Российского общества
онкоммаммологов
(Проект)

Diagnosis and treatment
of breast cancer *in situ*

Russian Association of Oncological Mammology clinical guidelines
(Project)

Д.м.н., член правления ROOM **В.В. Семиглазов**,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 68

MD, member of the RAOM board **V.V. Semiglazov**,
Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;
6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;
N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center,
Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement,
Saint Petersburg 197758, Russia

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ROOM

В.Ф. Семиглазов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, президент Российского общества онкомамологов (ROOM)

Г.М. Манихас, д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный врач Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», вице-президент ROOM

И.В. Высоцкая, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член правления ROOM

В.А. Горбунова, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. академика Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления ROOM

Р.М. Палтуев, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, исполнительный директор ROOM

В.И. Апанасевич, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией ядерной медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, член правления ROOM, председатель регионального отделения ROOM Приморского края

Е.В. Артамонова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления ROOM

Н.С. Бесова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления ROOM

А.А. Божок, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, профессор кафедры пластической и реконструктивной хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ведущий онкомамолог российско-финской клиники «Скандинавия», ученый секретарь и член правления ROOM

В.И. Владимиров, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», председатель Пятигорского регионального отделения RUSSCO, член правления ROOM

Э.К. Возный, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», президент Московского общества химиотерапевтов, член правления ROOM

Г.А. Дашиян, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член правления ROOM

С.М. Демидов, д.м.н., профессор, заведующим кафедрой онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкомамологии МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург), член правления ROOM, председатель Свердловского регионального отделения

М.В. Ермощенко, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, член правления ROOM

А.Д. Зикиряходжаев, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, член правления РООМ

Н.А. Захарова, д.м.н., врач-онколог (маммолог), профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУВО Ханты-Мансийского АО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», член правления РООМ

А.Х. Исмагилов, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии и реабилитации в онкологии Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO), член правления РООМ, председатель РООМ Республики Татарстан

М.М. Константинова, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, член правления РООМ

Л.И. Корытова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по клинической радиологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, член правления РООМ

П.В. Криворотько, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, член правления РООМ

А.Г. Кудайбергенова, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член правления РООМ

А.Ф. Лазарев, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, член правления РООМ, председатель регионального отделения Алтайского края

В.П. Летягин, д.м.н., профессор, хирург-онколог высшей категории, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения № 5 опухолей молочных желез НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России», член правления РООМ

Л.В. Манзюк, д.м.н., профессор, заведующая отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России», член РООМ

А.Г. Манихас, д.м.н., врач I категории, хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», член правления РООМ, председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ

Е.А. Маслокова, к.м.н., врач-радиотерапевт, научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, член правления РООМ

Р.В. Орлова, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом клинической онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, член правления РООМ

Н.И. Переводчикова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления РООМ

К.М. Пожарисский, д.м.н., профессор, академик РАЕН, научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, врач-патологоанатом высшей категории, член Международной академии патологии, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов и правления РООМ

С.М. Портной, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ

Н.А. Савёлов, к.м.н., врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, заведующий патологоанатомическим отделением ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления РООМ

В.В. Семглазов, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член правления РООМ

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, член правления РООМ, председатель Томского регионального отделения РООМ

Д.Л. Стряжковский, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления РООМ

Э.Э. Топузов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, член правления РООМ

О.П. Трофимова, д.м.н., профессор, врач высшей категории (рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение), ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления РООМ

В.А. Хайленко, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления РООМ

О.Л. Чагунава, к.м.н., врач высшей категории, онколог, маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», врач-хирург, онколог-маммолог, член правления РООМ

Ю.С. Шатова, ведущий научный сотрудник отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, член правления РООМ, председатель регионального отделения РООМ Ростовской области

С.А. Шинкарев, д.м.н., главный онколог Липецкой области, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», член правления РООМ, председатель Липецкого регионального отделения РООМ

RAOM EXPERT BOARD

V.F. Semiglazov, MD, professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; head of the Scientific Department of Tumors of the Reproductive System and Scientific Department of Breast Tumors at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Oncological Mammology (RAOM)

G.M. Manikhas, MD, Honored Doctor of the Russian Federation; head of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education at the Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head Doctor of the Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary, Vice President of the RAOM

I.V. Vysotskaya, MD, professor of the Department of Oncology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

V.A. Gorbunova, MD, professor; head of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

R.M. Paltuev, PhD, senior researcher at the Scientific Department of Breast Tumors of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; executive director of the RAOM

V.I. Apanasevich, MD, professor of the Department of Oncology and Beam Therapy at the Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; head of the Laboratory of Nuclear Medicine at the Far Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of Russia; board member of the RAOM, head of the Primorsky Regional Division of the RAOM

E.V. Artamonova, MD, leading researcher at the Department of Inpatient Chemotherapy (day patient facility) of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

N.S. Besova, PhD, senior researcher at the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

A.A. Bozhok, MD, oncologist of the highest qualification category, plastic surgeon, professor of the Department of Plastic and Reconstructive Surgery at the Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncology); leading oncomammologist of the Russian-Finnish Clinic Scandinavia; academic secretary and board member of the RAOM

V.I. Vladimirov, MD, professor, Excellent Worker of Public Health of Russian Federation, head of the Day Inpatient Facility of the Pyatigorsk Oncological Dispensary (Sverdlovsk Region); head of the Pyatigorsk Division of the RUSSCO; board member of the RAOM

E.K. Vozniy, MD, professor, head of the Department of Chemotherapy of the Moscow City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow Healthcare Department; President of the Moscow Society of Chemotherapists, board member of the RAOM

G.A. Dashyan, MD, leading researcher at the Department of Breast Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

S.M. Demidov, MD, professor, head of the Department of Oncology and Medical Radiology at the Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; Honored Doctor of the Russian Federation; head of the Department of Oncomammology at the Ekaterinburg City Clinical Hospital No. 40; board member of the RAOM, head of the Sverdlovsk Regional Division of the RAOM

M.V. Ermoschenkova, PhD, researcher at the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of Breast and Skin of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

A.D. Zikiryakhodzhaev, MD, head of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of Breast and Skin at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

N.A. Zakharova, MD, oncologist-mammologist, professor of the Department of Oncology, Radiodiagnosis, and Beam Therapy at the Khanti-Mansiysk State Medical Academy of the Khanti-Mansiysk Autonomous Area-Ugra; board member of the RAOM

A.Kh. Ismagilov, MD, professor of the Department of Oncology and Surgery at the Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; leading researcher at the Department of Reconstructive Surgery of the Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; President of the International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IASCO); board member of the RAOM, head of the Tatarstan Division of the RAOM

M.M. Konstantinova, MD, professor, assistant director of clinical care, Head Doctor at the A.V. Vishnevskiy Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

L.I. Korytova, MD, professor, Honored Scientist of the Russian Federation; assistant director of clinical radiology at the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

P.V. Krivorotko, MD, head of the Department of Breast Tumors, leading researcher at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; professor of the Department of Oncology at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

A.G. Kudaybergenova, PhD, senior researcher at the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; pathologist at the Pathology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

A.F. Lazarev, Head Doctor at the Altai Regional Oncological Dispensary, director of the Altai branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; head of the Department of Oncology at the Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM, head of the Altai Division of the RAOM

V.P. Letyagin, professor, oncological surgeon of the highest qualification, Honored Scientist of the Russian Federation; chief scientist at the Surgical Department No. 5 of Breast Tumors of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

L.V. Manzyuk, MD, professor, head of the Department of Inpatient Chemotherapy (day patient facility) of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

A.G. Manikhas, MD, doctor of the I category, surgeon, oncologist, head of the 1st Surgical (Mammology) Department of the Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; board member of the Saint Petersburg Regional Division of the RAOM

E.A. Maslukova, PhD, radiotherapist, researcher at the Department of Beam Therapy in Oncological Diseases of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

R.V. Orlova, MD, professor of the Department of Oncology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; professor of the Department of Hospital Surgery with a course of Oncology of the Medical Faculty at the Saint Petersburg State University; leading researcher at the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

N.I. Perevodchikova, MD, professor, leading researcher at the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

K.M. Pozharisskiy, MD, professor, pathologist of the highest qualification, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; scientific advisor at the Immunohistochemistry Laboratory at the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; member of the International Academy of Pathology; Presidium member of the Russian Society of Pathologists; board member of the Saint Petersburg Association of Pathologists and RAOM

S.M. Portnoy, leading researcher at the Surgical Department No. 8 of Tumors of Female Reproductive System of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM, head of the Moscow Division of the RAOM

N.A. Savyolov, PhD, leading specialist in immunohistochemical and ISH diagnosis at the Department of Pathology of the Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; board member of the RAOM

V.V. Semiglazov, MD, head of the Department of Oncology at the Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; leading researcher at the Department of General Oncology of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

E.M. Slonimskaya, MD, professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of the Department of General Oncology at the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Medical Research Center RAS; professor of the Oncological Department at the Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM, head of the Tomsk Regional Division of the RAOM

D.L. Stroyakovskiy, PhD, head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; board member of the RAOM

E.E. Topuzov, MD, professor, head of the Department of Hospital Surgery at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

O.P. Trofimova, MD, professor, doctor of the highest category (X-ray endovascular diagnosis and treatment), leading researcher at the Laboratory of Interventional Radiology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM

V.A. Khaylenko, MD, professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, leading researcher at the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; member of the RAOM

O.L. Chagunova, PhD, Head Doctor at the Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, surgeon, oncologist-mammologist, board member of the RAOM

Yu.S. Shatova, leading researcher at the Department of Bone, Skin, Soft Tissue, and Breast Tumors No. 1 of the Rostov Scientific Research Oncological Institute, Ministry of Health of Russia; board member of the RAOM, head of the Rostov Regional Division of the RAOM

S.A. Shinkarev, MD, Head Doctor at the Lipetsk Oncological Dispensary; board member of the RAOM, head of the Lipetsk Regional Division of the RAOM

Одна из первоочередных задач Российского общества онкоммаммологов (РООМ) – разработать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ), в которых учтен международный опыт и при этом учтена доступность использования во всех регионах Российской Федерации, чтобы все российские специалисты были в курсе последних диагностических и лечебных стратегий.

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах:

- Панели экспертов Сан-Галлена (2011, 2013),
- совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи – 2012»,
- совета экспертов РООМ (2013),
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (2014) и ESMO (2011),

а также на результатах крупных международных рандомизированных исследований, проходящих при участии российских онкологических центров.

В рекомендациях учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ, проведенного:

- в ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Наши рекомендации базируются на методиках, доступных к использованию на всей территории Российской Федерации, схемы лечения и препараты даны в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России, лекарственная терапия представлена с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также неодинаковой ситуации с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию (болезнь каждой пациентки имеет свои особенности), но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

**Общероссийская общественная организация
«Российское общество онкоммаммологов» (РООМ)**
Президент РООМ – член-корр. РАН, проф. **В.Ф. Семиглазов**
Вице-президент РООМ – член-корр. РАН, проф. **Г.М. Манихас**
Исполнительный директор РООМ – к. м. н. **Р.М. Палтуев**

One of the first and foremost tasks of the Russian Association of Oncological Mammology (RAOM) is to develop clinical guidelines on diagnosis and treatment of breast cancer taking into account international experience. The guidelines must also be applicable in all regions of the Russian Federation allowing all Russian specialist to be informed about the latest strategies of diagnosis and treatment.

These clinical guidelines are based on the following consensus documents:

- St. Gallen Expert Panel (2011, 2013),
- Expert Panel of the IX International Conference "White Nights – 2012",
- Expert Panel of the RAOM (2013),
- International consensus on treatment of metastatic breast cancer ABC 1,
- NCCN (2014) and ESMO (2011) practical guidelines,

as well as the results of large international randomized studies conducted in partnership with Russian oncological centers.

The guidelines take into account the results of the analysis of a cumulative database on breast cancer treatment methods performed at

- N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia,
- Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary.

Our guidelines are based on methods that are available everywhere in the Russian Federation, treatment schemes and drugs are presented in accordance with the marketing authorization of the Ministry of Health of Russia, drug therapy takes into account biological subtypes of breast cancer, different courses of the disease as well as nonuniform situation with drug availability in various regions of the Russian Federation.

Obviously, such materials cannot serve as a direct guide for action (every patient's disease is different), but they can lend a helping hand to a doctor striving to treat patients according to the latest achievements of modern oncology.

**All-Russian non-governmental organization
Russian Association of Oncological Mammology**
President of the RAOM, corresponding member of the RAS, Prof. **V.F. Semiglazov**
Vice-President of the RAOM, corresponding member of the RAS, Prof. **G.M. Manikhas**
Executive Director of the RAOM **R.M. Paltuev, PhD**

Результатом широкого внедрения программ маммографического скрининга явилось значительное увеличение частоты выявления неинвазивных форм рака молочной железы (РМЖ). Среди неинвазивных эпителиальных опухолей более чем в 80 % случаев клиницисты сталкиваются с **протоковым раком *in situ*** (DCIS).

Карцинома *in situ* (CIS) является формой рака, представленной пулом злокачественных эпителиальных клеток, не вовлекающих в процесс базальную мембрану, но потенциально способных к инвазии. Экспрессия рецепторов эстрогенов, генов *p53*, *HER-2/neu*, циклина D и уровень генетической нестабильности могут достигать пика уже при CIS. Это свидетельствует о том, что большинство генетических ступеней в своем развитии опухоль проходит до инвазивного этапа. В этом смысле CIS мало чем отличается от инвазивного РМЖ. Однако до сих пор остается неясным, какие факторы определяют инвазивный потенциал DCIS, так как не все ее случаи, даже высокой степени злокачественности или $HER2^+$, в конечном счете заканчиваются развитием инвазивного рака.

Истинная CIS, как и инвазивный рак, является гетерогенным, но относительно благоприятным заболеванием при условии правильного подхода к ее диагностике и лечению. Несмотря на схожесть многих морфогенетических параметров, эти заболевания отличаются по течению, прогнозу и ответу на локальные и системные методы воздействия.

Современная стратегия ведения больных с DCIS включает широкий спектр лечебных мероприятий, основным из которых является хирургическое вмешательство. Объем операций варьирует от секторальной резекции до мастэктомии. Органосохраняющие операции нередко сочетаются с лучевой и гормонотерапией. Такое разнообразие вариантов лечения обусловлено не только клинико-морфологической гетерогенностью DCIS, но и, как указывалось, отсутствием надежных факторов, определяющих инвазивный потенциал и, соответственно, прогноз CIS.

Наиболее эффективным методом лечения CIS по-прежнему остается хирургическое вмешательство.

Мастэктомия при истинной CIS сопровождается практически 100 % безрецидивной и общей выживаемостью. До настоящего времени нет убедительных рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности мастэктомии и органосохраняющих операций при DCIS, тем не менее первая остается «стандартом», с которым сопоставляют остальные методы лечения.

Показаниями к мастэктомии являются:

1) большой размер опухоли (более 5 см), не позволяющий выполнить органосохраняющую операцию радикально;

2) мультицентричная или мультифокальная форма DCIS при относительно малом размере молочной железы;

3) пограничный размер опухоли и невозможность проведения лучевой терапии (ЛТ), например, из-за сопутствующей патологии или предыдущей ЛТ на грудную клетку по поводу другого заболевания.

В настоящее время широко применяются кожесохраняющие мастэктомии, которые по показателям общей выживаемости не уступают обычной мастэктомии. Но вероятность рецидива при подобных операциях увеличивается, так как могут сохраняться резидуальные ткани железы в проекции кожного лоскута. Риск рецидива снижается при уменьшении толщины лоскута. Однако уменьшение толщины лоскута может осложниться его некрозом, что связано с нарушением кровоснабжения кожи. По данным S. Timbrell и соавт. [1], фактором риска рецидива при подкожной мастэктомии, помимо позитивного хирургического края, является молодой возраст женщин с ER-негативными формами DCIS. Как правило, рецидив (чаще инвазивный) возникает у пациенток с агрессивным типом опухоли (высокая степень злокачественности, $HER2^+$, ER⁻).

Органосохраняющее лечение. Многие исследования указывают на то, что при CIS общая выживаемость после сохраненных и радикальных операций практически идентична. В результате, в последние годы все больше больных при определенных показаниях получают органосохраняющее лечение. Однако возрастает вероятность возникновения рецидива при уменьшении объема операции. При проведенном в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России патоморфологическом исследовании препаратов после операций по поводу рецидивов после сохраненного лечения в 58 % случаев выявлено наличие не CIS, а потенциально угрожающего жизни инвазивного рака. Это говорит о необходимости оценки факторов риска развития местного рецидива при планировании органосохраняющего лечения. Проанализировано множество факторов, и лишь некоторые из них (степень гистологической злокачественности, размер опухоли, ширина резекции и возраст) имели наибольшее прогностическое значение.

Степень гистологической злокачественности. Является признанным морфологическим прогностическим маркером при инвазивном раке и наряду с наличием некроза используется и в классификации протоковых форм CIS. В его основу положены размер и строение ядра. В исследованиях показано, что частота местного рецидивирования резко возрастает при CIS промежуточной и высокой степеней злокачественности после экономных иссечений. Необходимо отметить, что при выполнении сегментарной резекции и квадрантэктомии местные рецидивы регистрируются редко

и не зависят от степени злокачественности, т. е. данный фактор теряет свою прогностическую значимость при увеличении ширины краев резекции.

Размер первичной опухоли (характер роста). Размер является одним из важных факторов риска развития местных рецидивов при минимальном инвазивном и инвазивном РМЖ. Доказано, что увеличение размера опухоли сопровождается увеличением частоты рецидивов при сохранных операциях. По данным М. Lagios и соавт. [2], увеличение размера опухоли при CIS с 15 до 40 мм сопровождается удвоением количества рецидивов (25,5 и 57 % соответственно).

Наибольшее количество местных рецидивов фиксируется при наличии дополнительных микрофокусов опухоли, т. е. при мультифокальном (мультицентричном) росте, когда сложно измерить истинный объем опухоли и определить адекватные края резекции с достаточным (>1 см) отступлением от ее края. Именно из-за недооценки хирургом того, что CIS зачастую распространяется за пределы ее клинически и макроскопически определяемых краев, значительно увеличивается риск местного рецидива.

Ширина резекции. Статус краев резекции. Шириной резекции считают расстояние от края опухоли до границы хирургического препарата. По данным М. Lagios и соавт. [2] и М. J. Silverstein [3], увеличение ширины краев резекции от 1 до 10 мм приводит к снижению частоты местного рецидивирования практически в 5 раз (с 42 до 8,3 %). М. Silverstein [4] утверждает, что при достаточной ширине резекции (10 мм и более) размер опухоли и степень гистологической злокачественности практически не влияют на риск развития местного рецидива.

Метаанализ рандомизированных исследований эффективности лечения DCIS (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG), показал, что у пациентов с позитивными краями резекции, несмотря на проведенную ЛТ, удваивался риск возникновения местных рецидивов по сравнению с пациентами с негативными краями (10-летняя частота рецидивов – 24 % против 12 %) и приблизительно у 50 % наблюдались инвазивные рецидивы [5].

По данным исследования К. J. Van Zee и соавт. [6], у 1266 пациентов, которым по поводу DCIS провели только операцию, 10-летняя частота местных рецидивов зависела от ширины краев резекции: при их ширине более 10 мм она составляла 16 %, при ширине 2,1–10 мм – 23 %, при ширине более 0, но менее 2 мм – 27 % и при позитивных краях – 41 %.

В метаанализе, проведенном М. L. Marinovich и соавт. [7], выполнена оценка влияния ширины края резекции (0,1 мм против 2 мм, 3 или 5 мм и 10 мм) на прогноз. В исследовании участвовали 7883 пациента со средним периодом наблюдения 6,5 года. В исследовании не было обнаружено существенных различий

в частоте местных рецидивов при ширине краев резекции – 2; 3; 5 и 10 мм ($p > 0,40$), выявлен рост частоты рецидивов при ширине резекции менее 2 мм. В этой модели прогнозируемая 10-летняя вероятность развития местного рецидива для негативных краев резекции (2 мм) равнялась 10,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,3–16,0) в сравнении с 8,5 % при 3 или 5 мм (95 % ДИ 3,6–18,9) и 11,7 % при крае резекции в 10 мм (95 % ДИ 6,7–19,4).

В результате в соответствии с рекомендациями Общества хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology, SSO), Американского общества радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) и Американского общества клинической онкологии (ASCO), основанными на метаанализе 20 исследований [8], допустимая ширина резекции при выполнении органосохраняющих операций при DCIS составляет не менее 2 мм при условии проведения послеоперационной ЛТ. Увеличение ширины резекции не приводит к достоверному улучшению результатов лечения. Ширина краев резекции менее 2 мм сопровождается ростом частоты местных рецидивов. При позитивных краях резекции ЛТ не позволяет достоверно снизить частоту местных рецидивов. По мнению экспертов, следование таким рекомендациям позволит уменьшить число неоправданных повторных операций, улучшить косметические результаты лечения, а также снизить затраты на терапию. Оптимальная ширина резекции при выполнении только сохранной операции без адъювантного лечения пока не определена, но должна быть не менее 2 мм.

Существуют определенные трудности в оценке краев резекции. В частности, при оккультной мультицентричности отсутствие опухоли в крае резекции не говорит об отсутствии очагов CIS в оставшейся молочной железе. Кроме того, нередко встречаются технические ограничения оценки края резекции. Например, в условиях *ex vivo*, когда препараты сокращаются из-за отсутствия окружающей поддерживающей ткани, края резекции искусственно изменяются. Кроме того, краситель может проникать в более глубокие слои препарата, что создает значительные проблемы в определении истинной локализации края резекции. Наконец, расстояние от опухоли до красителя на любом 1 срезе может не соответствовать расстоянию в целом хирургическом препарате. «Адекватный» край резекции на одном срезе может стать позитивным при исследовании дополнительных или более глубоких секций препарата. Существуют 2 самых распространенных метода оценки краев резекции: секционирование перпендикулярно окрашенной поверхности (для определения расстояния от опухоли до красителя) и исследование поверхности «бритых» краев (где наличие любой остаточной опухоли в «бритом» крае говорит о том, что он позитивен). Хотя преимуществом

«бритого» метода считается более тщательное исследование поверхности края резекции, известным его недостатком является более высокая частота обнаружения ложной позитивности краев резекции, которые фактически негативны при перпендикулярном методе исследования. Это в свою очередь может привести к ненужной реэксцизии или даже мастэктомии [9].

Эффективность секционирования операционного препарата может варьировать: даже полная последовательная вырезка позволяет оценить лишь малую часть поверхности края резекции (<1 %). Вместе эти исследования подчеркивают существенную вариабельность оценки края резекции вне зависимости от используемой методики.

Возраст больных. Результаты ряда исследований показали, что на риск развития местного рецидива влияет и возраст. У женщин 40 лет и моложе выявлено достоверное увеличение частоты развития местных рецидивов по сравнению со старшей группой. Скорее всего это связано с преобладанием у молодых женщин DCIS высокой степени гистологической злокачественности и комедонекроза. В исследовании К. Kim и соавт. [10] больные, которым проведено органосохраняющее лечение без ЛТ, стратифицированы в 2 группы по возрасту: не более 50 лет и более 50 лет. При 6-летнем наблюдении в старшей возрастной группе местных рецидивов не зарегистрировано, а у больных 50 лет и младше частота рецидивов составила 1,2 % при ширине края резекции >1 см и 13,1 % при ширине <1 см. Таким образом, ширина резекции является одним из наиболее важных факторов, влияющих на риск рецидива заболевания. Несмотря на увлечение сверхэкономными операциями, при макроскопически видимой опухоли ширина резекции должна быть не менее 1 см, при отсутствии видимых границ необходимо все внимание сосредоточить на патоморфологическом исследовании краев резекции. Оптимальная ширина резекции, оцененная при патоморфологическом исследовании, должна быть не менее 2 мм.

Подмышечная лимфаденэктомия. У больных с DCIS, особенно при небольших, маммографически выявленных опухолях, подмышечная лимфаденэктомия, как правило, не проводится, так как количество occultных инвазивных карцином, сопровождающихся метастазированием в аксиллярные лимфатические узлы, не превышает 1–3 %. Больным, которым показана мастэктомия (при пальпируемом поражении, высокой степени гистологической злокачественности и диффузной микрокальцификации, т. е. при высоком риске микроинвазии), в последнее время выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов (sentinel node biopsy).

При DCIS с микроинвазией в 10 % случаев выявляются метастазы в подмышечных лимфатических

узлах, поэтому целесообразно выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Лучевая терапия. Результаты исследований эффективности послеоперационной ЛТ больных с DCIS, полученные в настоящее время, достаточно противоречивы.

В рамках Национального хирургического адьювантного проекта по опухолям молочной железы и кишечника (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP – протокол B-17) было проведено проспективное исследование роли ЛТ при органосохраняющем лечении пациентов с DCIS: 818 больным выполняли либо только сохранные операции, либо сохранные операции с последующей ЛТ. В результате было зарегистрировано значительное снижение частоты развития местных рецидивов, в особенности рецидивов с инвазивным компонентом среди больных, подвергшихся послеоперационной лучевой терапии. Восемилетняя частота рецидивирования после сохранных операций равнялась 27 %, после сохранных операций с послеоперационным облучением – 12 %, а через 10 лет (август 1999 г.) этот показатель составил 31 и 13 % соответственно. Полученные данные позволили NSABP рекомендовать проведение послеоперационной ЛТ всем больным с DCIS, которым планируется выполнение сохранных операций [11].

Однако приблизительно для 30–40 % больных с DCIS, которым выполняются органосохраняющие операции, последующая ЛТ, как и мастэктомия, является избыточной. Поэтому в ряде работ делается акцент на тщательном подборе больных, у которых вероятность дополнительного положительного эффекта ЛТ высокая.

M. Lagios [2] в своем исследовании попытался оценить эффективность ЛТ при DCIS с учетом факторов риска развития местных рецидивов. Автор отметил значительную эффективность ЛТ при DCIS высокой степени гистологической злокачественности, но не обнаружил никакого преимущества ЛТ при низкой степени гистологической злокачественности. ЛТ оказала положительный эффект в группе больных с DCIS высокой степени гистологической злокачественности при ширине края резекции 10 и 1–9 мм (частота рецидивов 0 % и 29 % соответственно против 8,3 % и 40,5 % без ЛТ), при ширине края более 10 мм ЛТ не влияла на прогноз.

L. Hughes и соавт. [12] (протокол № 5194 Восточной объединенной онкологической группы США – Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG 5194, 2009 г.) проанализировали эффективность широкого иссечения DCIS без адьювантной ЛТ. В исследование были включены больные с DCIS низкой и промежуточной степенями злокачественности размером не более 2,5 см (I группа) и высокой степенью злокачественности

размером не более 1 см (II группа), с шириной резекции более 3 мм. При среднем времени наблюдения в 6,2 года в I группе и 6,7 года во II группе зарегистрированы местные рецидивы в 6,1 и 15,3 % случаев соответственно. Результаты исследования указывают на достаточно высокую частоту местных рецидивов у больных с DCIS высокой степени злокачественности, что свидетельствует о неадекватности одного лишь экономного иссечения даже при минимальном размере (<10 мм) опухоли. В I группе отмечена низкая частота выявления местных рецидивов, что не требует проведения дополнительных лечебных мероприятий. Однако этот факт, по мнению авторов, может быть доказан только после более длительного наблюдения за этой группой пациентов. В 2015 г. представлены данные о 12-летней частоте развития рецидивов [13]. Местный рецидив выявлен у 14,4 % пациентов с DCIS низкой степени злокачественности, размером не более 2,5 см и 24,6 % при DCIS высокой степени злокачественности, размером до 1 см. Однако частота рецидивов существенно не различалась при краях резекции менее 5; 5–9 или 10 мм ($p = 0,85$).

Полученные в данной работе результаты инициировали 2 сравнительных исследования, посвященных эффективности дистанционной ЛТ и брахитерапии у больных, подвергшихся органосохраняющим операциям. Критерии включения в исследования были абсолютно идентичны критериям, использованным в протоколе ECOG 5194 [12]. S. Motwani и соавт. [14], используя дистанционную ЛТ в адьювантном режиме, отмечают снижение частоты местных рецидивов (при среднем периоде наблюдения в 6,9 года) в обеих группах: в I группе – 1,5 % по сравнению с 6,1 % в ECOG 5194, во II – 2,0 и 15,3 % соответственно. Таким образом, дистанционная ЛТ уменьшила вероятность развития рецидива более чем на 70 % в обеих группах. При этом число билатеральных опухолей в этих исследованиях было одинаковым.

В работе S. Goyal и соавт. (в рамках исследования Mammosite Registry Trial) [15] относительно небольшая группа пациентов ($n = 70$) в течение 5–7 дней подвергалась брахитерапии на ложе опухоли. При среднем сроке наблюдения в 52,7 мес (0–88,4), с учетом критериев и отдаленных результатов исследования ECOG 5194, в I и II группах зарегистрированы местные рецидивы в 0 и 5,3 % случаев соответственно. Частота рецидивов в общей группе больных вне зависимости от размера опухоли, степени злокачественности и состояния краев резекции в данном исследовании не превышала 3 %. Учитывая хорошие результаты лечения, а также короткий, удобный для больных курс лечения, авторы предлагают более детально исследовать и чаще использовать данную методику, которая, возможно, расширит показания к органосохраняющим операциям.

Практически все исследования, сравнивающие комбинированное лечение с одним только хирургическим демонстрируют явное снижение частоты местных рецидивов при проведении адьювантной ЛТ, хотя это преимущество у больных с прогностически благоприятными признаками остается сравнительно небольшим и спорным. В частности, в работе K. Kim [10], о результатах которой было написано выше, в группе больных старше 50 лет (с сохраненным лечением без последующей ЛТ) с шириной резекции более 1 см частота рецидивов при 6-летнем наблюдении составила 0 %. M. Lagios проанализировал влияние ширины краев резекции на эффективность ЛТ. Частота местных рецидивов при ширине хирургического края 10 мм или более равнялись 4,5 % без ЛТ и 5 % в группе с ЛТ [2].

Учитывая незначительный эффект ЛТ у определенной группы пациентов, вопрос о ее целесообразности требует дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях.

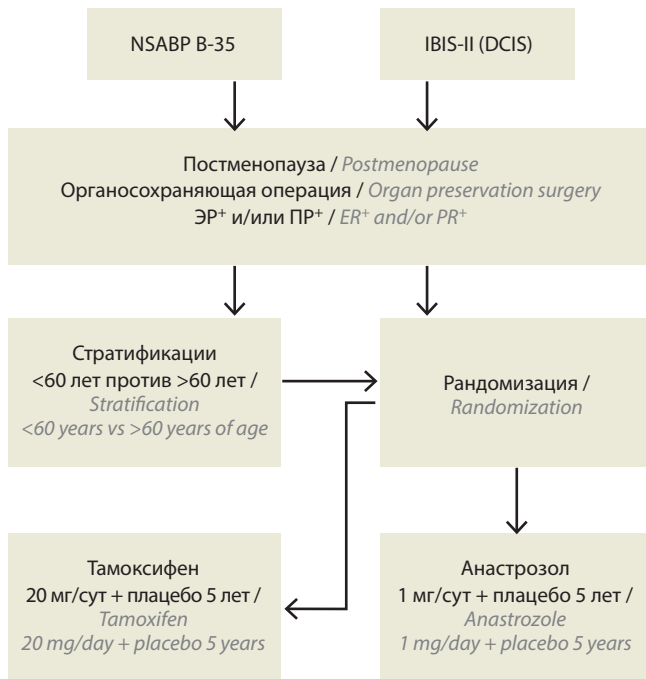
Адьювантная терапия. Адьювантная цитотоксическая терапия у больных с DCIS не проводится.

Если у пациентки, которой проведена операция по поводу предполагаемой DCIS, обнаруживаются инвазивный фокус, то последующее лечение должно соответствовать терапии больных с установленной патологической стадией и биологическим подтипом РМЖ.

Иначе дело обстоит с гормональным лечением. Рандомизированные клинические испытания, проведенные В. Fisher в проекте NSABP, показали, что назначение тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет больным с DCIS после сохранной операции и ЛТ снижает частоту инвазивных рецидивов в той же молочной железе [16]. Кроме того, гормонотерапия существенно снижает частоту возникновения как инвазивных, так и неинвазивных ER-позитивных опухолей в контрлатеральной молочной железе, не влияя на частоту выявления ER-негативных опухолей.

В проекте при 15-летнем наблюдении частота местных рецидивов в группе лампэктомиа + ЛТ + плацебо достигала 17,4 % у пациентов с позитивными краями резекции и 7,4 % у пациентов с негативными краями. При добавлении тамоксифена частота рецидивов при позитивных краях достигла 11,5 %, а при негативных – 7,5 % [17]. Таким образом, тамоксифен снижает риск местного рецидива у пациентов с позитивными краями резекции и не влияет на риск рецидива при негативных. Назначение препарата не изменяет показателей общей выживаемости.

Кооперативное исследование UK/ANZ (Великобритания, Австралия и Новая Зеландия) не выявило существенного эффекта гормонотерапии у больных, подвергавшихся ЛТ, что, видимо, связано с исключением из исследования пациентов с позитивными краями [18], хотя по последним обновленным данным



Программы исследования эффективности адъювантного режима ингибиторов ароматазы при DCIS. NSABP B-35 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-35) – Национальный хирургический адъювантный проект по опухолям молочной железы и кишечника, протокол B-35; IBIS-II (Integrated Biomarkers and Imaging Study II) – исследование комплексного взаимодействия биомаркеров и визуализации – 2, DCIS – протоковый рак in situ; ЭР⁺ – эстрогеновая позитивность; ПР⁺ – прогестероновая позитивность

Programs of effectiveness evaluation for adjuvant regimen of aromatase inhibitors in DCIS. NSABP B-35 is National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-35; IBIS-II is Integrated Biomarkers and Imaging Study II, DCIS stand for ductal carcinoma in situ; ER⁺ stands for estrogen receptor positive; PR⁺ stands for progesterone receptor positive

выявлено снижение риска развития неинвазивного рецидива низкой и промежуточной степеней злокачественности.

В исследовании комплексного взаимодействия биомаркеров и визуализации IBIS-II (Integrated Biomarkers and Imaging Study II) [19] и проекте NSABP B-35 [20] оценена роль ингибиторов ароматазы (анастрозола) у постменопаузальных больных DCIS, которым проводили сохранные операции с ЛТ или без нее. Цель исследований – определить промежуток времени от момента рандомизации до выявления рака (рецидива или нового случая) и оценить общую выживаемость и качество жизни (см. рисунк).

По данным проекта NSABP B-35 показатели 10-летней безсобытийной выживаемости оказались лучше в группе анастрозола по сравнению с тамоксифеном (83 и 78 % соответственно). Однако преимущество

анастрозола зарегистрировано только у больных в постменопаузе моложе 60 лет [20]. Не выявлено существенного влияния гормонотерапии на риск развития инвазивного рака в ипсилатеральной молочной железе, однако зарегистрировано снижение данного риска в контрлатеральной железе с наибольшей достоверностью в группе анастрозола.

В проекте IBIS-II при 10-летнем наблюдении не выявлено достоверных отличий показателей безрецидивной выживаемости между группами больных с терапией тамоксифеном или анастрозолом (частота рецидивов 7,3 и 6,6 % соответственно). Однако обнаружено существенное преобладание инвазивных ЭР⁺HER2⁻ рецидивов при терапии тамоксифеном по сравнению с анастрозолом [19]. Кроме того, зарегистрировано снижение риска контрлатерального РМЖ. В данном проекте не было стратификации по возрасту.

Гормонотерапия не влияет на показатели общей выживаемости, но позволяет снизить риск рецидива при позитивных краях, а также риск развития опухоли в контрлатеральной молочной железе. Однако такой вид лечения не снижает риск рецидива в ипсилатеральной железе у больных, которым выполнена адекватная операция с негативными хирургическими краями и проведена ЛТ. Кроме того, гормонотерапия нередко сопровождается серьезными побочными эффектами, которые могут приводить к инвалидизации больных. Таким образом, при назначении гормонотерапии больным с DCIS необходимо учитывать объем предшествующего лечения, а также возможные негативные последствия эндокринотерапии, особенно у больных с сопутствующей патологией.

Лечение больных с рецидивами после органосохраняющего лечения. При инвазивном рецидиве лечение соответствует лечению инвазивного РМЖ аналогичной стадии.

Лечение неинвазивного рецидива зависит от первоначального лечения. Если опухоль у больной подвергалась только локальному иссечению, то методами выбора являются реэксцизия, реэксцизия и ЛТ или мастэктомия. Если же проводилась ЛТ, то при наступлении рецидива, как правило, выполняется мастэктомия.

Наблюдение. Все больные, подвергшиеся лечению по поводу DCIS, нуждаются в наблюдении на протяжении всей жизни. Маммография и УЗИ ежегодно выполняются всем больным при проведении им органосохраняющего лечения, причем в первые 2 года после лечения – каждые 6 мес. Клиническое обследование больных в течение первых лет также должно выполняться каждые 6 мес, а затем ежегодно. Другие дополнительные методы диагностики имеют относительные показания.

Дольковая карцинома *in situ* (LCIS) выявляется обычно случайно — при биопсии, проводимой по поводу какого-либо доброкачественного заболевания молочной железы. LCIS (в отличие от DCIS) обычно не выявляется при пальпации, не характеризуется выделениями из сосков и, как правило, не имеет отчетливой маммографической симптоматики. Такой характерный рентгенологический симптом DCIS, как микрокальцификация, при LCIS встречается крайне редко. Морфологическая интерпретация также может быть затруднена, так как в процесс нередко вовлекаются как ацинусы долек, так и терминальные отделы протоков, поэтому при гистологическом исследовании нелегко отличить LCIS от DCIS или от атипичической дольковой гиперплазии. LCIS наиболее часто встречается у женщин в репродуктивном возрасте (90 %) или, что реже, у женщин в постменопаузальном периоде, получающих заместительную гормональную терапию. Пик выявления LCIS приходится на возраст 45 лет.

По данным американского регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), с 1978 по 1998 г. отмечено четырехкратное увеличение частоты выявления LCIS [21]. Такие показатели связаны в большей степени с широким распространением маммографического скрининга, что привело к увеличению числа эксцизионных биопсий и числа случайных хирургических находок. Однако не исключен и рост заболеваемости в популяции из-за широкого распространения заместительной гормональной терапии.

Первоначально LCIS рассматривалась как предшественник инвазивного рака, так как нередко выявлялась одновременно с инвазивной дольковой карциномой. Однако в результате дальнейших эпидемиологических исследований было установлено, что риск развития инвазивного рака не так высок, как ожидалось, а сама LCIS растет медленно и может ассоциироваться с инвазивным раком как в пораженной, так и в контрлатеральной молочной железе. В результате LCIS рассматривается многими в качестве не предшественника инвазивного рака, а скорее индикатора повышенного риска развития инвазивного РМЖ любого типа.

Однако некоторые исследования указывают на наибольшую частоту выявления инвазивного рака (долькового и неспецифического) именно в области предшествующей биопсии по поводу LCIS. В большей степени это касается плеоморфного ее варианта. При классическом варианте LCIS инвазивный рак в большинстве случаев имеет другую локализацию (в том числе и в контрлатеральной железе). Эти находки указывают на то, что LCIS все же может быть как индикатором повышенного риска инвазивного рака, так и предшественником инвазивного долькового рака. При этом риск перехода в инвазию при LCIS

ниже, чем при DCIS, и варьирует от 4 до 36 % [22] с преимущественным переходом в инвазивный дольковый рак.

Частота выявления LCIS при эксцизионной биопсии не превышает 5 % и составляет приблизительно 3 % при трепанобиопсии. Однако в последнем случае диагноз LCIS, установленный на основании результатов морфологического исследования биоптатов, не всегда является точным и окончательным. В ряде исследований указано, что при последующей эксцизионной биопсии в 25–31 % случаев может выявляться DCIS и инвазивный рак [23, 24]. Риск выявления (при доказанной LCIS) инвазивного рака в контрлатеральной молочной железе возрастает при длительном наблюдении: с 14 % при 10-летнем наблюдении до 18 % — при 25-летнем. Риск развития инвазивного рака при LCIS в ипсилатеральной железе зависит от возраста. При выявлении LCIS у женщин моложе 40 лет частота обнаружения инвазивного рака при 25-летнем наблюдении не превышает 8,3 %, тогда как у женщин после 60 лет она возрастает до 25 %.

В настоящее время выделяют 2 основные формы LCIS: классическую и ее разновидность — плеоморфную. Плеоморфный вариант характеризуется высокой степенью геномной нестабильности в отношении как амплификаций, так и делеций, а также низкой частотой экспрессии рецепторов эстрогенов и высокой частотой экспрессии HER2. Морфологически этот вариант отличается высокой степенью пролиферативной активности, а также наибольшей частотой некрозов. Это биологически агрессивный вариант LCIS, который, по мнению ряда авторов, нуждается в широком иссечении до негативных краев, что, однако, требует изучения. Плеоморфный вариант в настоящее время считается в большей степени предшественником развития инвазивного РМЖ и в меньшей — индикатором (маркером) риска возникновения инвазивного рака. По своим биологическим характеристикам и клиническому течению данный вариант находится ближе к DCIS.

Клиническое течение LCIS зачастую бессимптомное — отсутствуют пальпаторные и рентгенологические признаки. Однако плеоморфный вариант LCIS нередко сопровождается комедонекрозом и, следовательно, формированием кальцинатов, которые хорошо визуализируются при маммографии.

LCIS склонна к мультицентрическому и билатеральному поражению молочных желез. При обнаружении LCIS при биопсии одного из участков молочной железы вероятность выявления других фокусов в оставшейся части железы превышает 50 %, а вероятность обнаружения фокусов LCIS в противоположной железе приближается к 50 %.

При отсутствии признаков инвазии частота метастатического поражения подмышечных лимфоузлов

при LCIS не превышает 1–2 % [25]. Обнаружение этих метастазов является скорее результатом недиагностированного фокуса оккультной инвазии.

Лечение LCIS. До сих пор остается открытым вопрос, касающийся тактики лечения при выявлении LCIS при трепанобиопсии. В таких случаях риск обнаружения сопутствующего LCIS инвазивного рака оценить очень сложно, и он варьирует, по данным ряда небольших исследований, от 4 до 50 %. В одном из таких исследований в 3 из 10 случаев LCIS при дальнейшем оперативном вмешательстве выявлена инвазия. Все случаи имели дольковую структуру. Эти находки подтвердили необходимость выполнять эксцизионную биопсию (т.е. секторальную резекцию молочной железы) в случае выявления при трепанобиопсии LCIS.

По мнению большинства авторов, обнаружение LCIS при сохранной операции по поводу предполагаемого доброкачественного процесса не требует дополнительного хирургического вмешательства. Такое мнение основано на том, что органосохраняющие операции при инвазивном дольковом раке с положительными краями в виде классического варианта LCIS не сопровождаются увеличением риска местного рецидива. При плеоморфном варианте LCIS позитивные края теоретически могут увеличивать риск рецидива. В некоторых исследованиях выявлены единичные рецидивы при позитивных или близких (менее 1 мм) краях. Риск рецидива в данных небольших ретроспективных исследований варьировал от 3,8 до 19,0 %. Однако убедительных достоверных доказательств, что позитивные края при плеоморфном варианте LCIS существенно увеличивают риск рецидива, пока явно недостаточно. В отличие от классического варианта LCIS при плеоморфном варианте необходимо выполнять оперативное вмешательство (по крайней мере эксцизионную биопсию), так как более чем в 50 % (0–65 %) случаев в области первичной биопсии обнаруживается DCIS или инвазивный рак, которые и будут определять прогноз заболевания [26]. При этом примерно в половине случаев приходится проводить мастэктомию, так как при таком варианте рака *in situ* сложно, а иногда и невозможно достичь негативных хирургических краев из-за диффузного роста опухоли и мультифокальности (в том числе в виде очагов инвазивного рака).

Таким образом, существует 2 пути ведения больных с LCIS: либо наблюдение в течение жизни

(что касается прежде всего классического варианта LCIS), либо хирургическое вмешательство. Целью наблюдения является наиболее ранняя диагностика инвазивной карциномы (в том числе в контрлатеральной железе), а оперативное вмешательство скорее преследует цели профилактические, чем лечебные. Причем экономные операции типа эксцизионной биопсии (секторальной резекции) не имеют успеха, так как риск развития инвазивной карциномы в дальнейшем остается прежним. Наиболее радикальной (профилактической) операцией является двусторонняя мастэктомия. Однако эффективность хирургического лечения при плеоморфном варианте LCIS еще требует изучения. В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения не поддерживают широкое применение объемных операций при плеоморфном варианте LCIS с учетом хорошего эффекта у данной группы больных профилактической эндокринотерапии.

ЛТ и системное лечение при отсутствии признаков инвазии при LCIS не проводятся, хотя терапия тамоксифеном, скорее всего, была бы эффективной. Назначение тамоксифена, по данным NSABP P-1, снижает риск развития инвазивного рака по сравнению с плацебо на 49 % в общей группе и на 56 % в группе пациентов с LCIS в анамнезе [27]. В настоящее время недостаточно данных, касающихся прямого сравнения эффективности билатеральной мастэктомии и химиопрофилактики антиэстрогенами с динамическим наблюдением. Поэтому вопрос о выполнении билатеральной мастэктомии обсуждается с больной, получившей от лечащего врача все сведения о величине риска развития РМЖ и возможных вариантах его предотвращения, включая и химиопрофилактику.

В заключение следует отметить, что в мире накопился огромный опыт как диагностики, так и лечения CIS. Во многих странах предложены стандарты лечения данной патологии. Однако до сих пор неизвестен молекулярный профиль тех вариантов CIS, которые не обладают инвазивным потенциалом, не прогрессируют и, следовательно, требуют лишь наблюдения. В любом случае CIS с прогностической точки зрения является относительно благоприятным заболеванием. Однако успех терапии во многом зависит от выбора адекватного лечения, который основан прежде всего на тщательной оценке всех известных к настоящему времени критериев прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Timbrell S., Al-Himdani S., Shaw O. et al. Comparison of local recurrence after simple and skin-sparing mastectomy performed in patients with ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1071–6. DOI: 10.1245/s10434-016-5673-6. PMID: 27837296.
2. Lagios M.D. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive

- transformation. *Cancer Letters* 1995;90(1):97–102. PMID: 7720048.
3. Silverstein M.J. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. P. 363–364.
 4. Silverstein M.J. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annu Rev Med* 2000;51:17–32. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.17. PMID: 10774450.
 5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Correa C., McGale P., Taylor C. et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:162–77. DOI: 10.1093/jncimonographs/igq039. PMID: 20956824.
 6. Van Zee K.J., Subhedar P., Olcese C. et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015;262(4):623–31. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001454. PMID: 26366541.
 7. Marinovich M.L., Azizi L., Macaskill P. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3811–21. DOI: 10.1245/s10434-016-5446-2. PMID: 27527715.
 8. Morrow M., Van Zee., Solin L. et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology – American Society of Clinical Oncology consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016;34(33):4040–6. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3573. PMID: 27528719.
 9. Guidi A.J., Connolly J.L., Harris J.R. et al. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer* 1997;79(8):1568–73. PMID: 9118040.
 10. Kim K., Jung S.Y., Shin K.H. et al. Recurrence outcomes after omission of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: a multi-center, retrospective study in Korea (KROG 16-02). *Cancer Res Treat* 2017;162:77–83. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8560. PMID: 19826126.
 11. Fisher E.R., Dignam J., Tan-Chiu E. et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17. *Cancer* 1999;86(3):429–38. PMID: 10430251.
 12. Hughes L.L., Wang M., Page D.L. et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5319–24. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8560. PMID: 19826126.
 13. Solin L.J., Gray R., Hughes L.L. et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3938–44. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8588. PMID: 26371148.
 14. Motwani S.B., Goyal S., Moran M.S. et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG Study 5194. *Cancer* 2011;117:1156–62. DOI: 10.1002/cncr.25623. PMID: 21381008.
 15. Goyal S., Vicini F., Beitsch D. et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite Registry trial with Intergroup Study E5194. *Cancer* 2011;117(6):1149–55. DOI: 10.1002/cncr.25615. PMID: 21381007.
 16. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993–2000. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9. PMID: 10376613.
 17. Wapnir I.L., Dignam J.J., Fisher B. et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478–88. DOI: 10.1093/jnci/djr027. PMID: 21398619.
 18. Houghton J., George W.D., Cuzick J. et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95–102. PMID: 12867108.
 19. Forbes J.F., Sestak I., Howell A. et al. IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0. PMID: 26686313.
 20. Margolese R.G., Cecchini R.S., Julian T.B. et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X. PMID: 26686957.
 21. Li C.I., Anderson B.O., Daling J.R. et al. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(3):259–68. PMID: 12353815.
 22. Carder P.J., Shaaban A., Alizadeh Y. et al. Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis. *Histopathology* 2010;57(3):472–8. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03634.x. PMID: 20727019.
 23. Brown K. Breast cancer chemoprevention: risk-benefit effects of the antioestrogen tamoxifen. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1(3):253–67. PMID: 12904141.
 24. Chuba P.J., Hamre M.R., Yap J. et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5534–41. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.038. PMID: 16110014.
 25. Rosen P.P. Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma. *Cancer* 1980;46(5):1289–306. PMID: 6260331.
 26. Flanagan M.R., Rendi M.H., Calhoun K.E. et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: radiologic-pathologic features and clinical management. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4263–9. DOI: 10.1245/s10434-015-4552-x. PMID: 25893410.
 27. Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371–88. PMID: 9747868.

Поступила в редакцию: 10.07.17 г. Поступила в печать 25.07.2017 г.