

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

I. ДИАГНОСТИКА

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и содержать следующие мероприятия:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- R-графию грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- сканирование костей + R-графия зон накопления РФП;
- трепанобиопсию или core-биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани^{1, 2};

1 патоморфологический диагноз устанавливается с помощью трепанобиопсии или пункционной биопсии и должен быть получен до всех видов лечебных воздействий. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование;

2 трепанобиопсия или core-биопсия опухоли может не выполняться, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае патоморфологическое исследование с описанием гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции и определение ER/PgR, HER-2/neu и Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани;

- определение рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), HER-2/neu и Ki67^{2, 3};
- оценку менструального статуса;
- генетическое обследование (мутация BRCA1/2) при отягощенном наследственном анамнезе, а также у лиц молодого возраста.

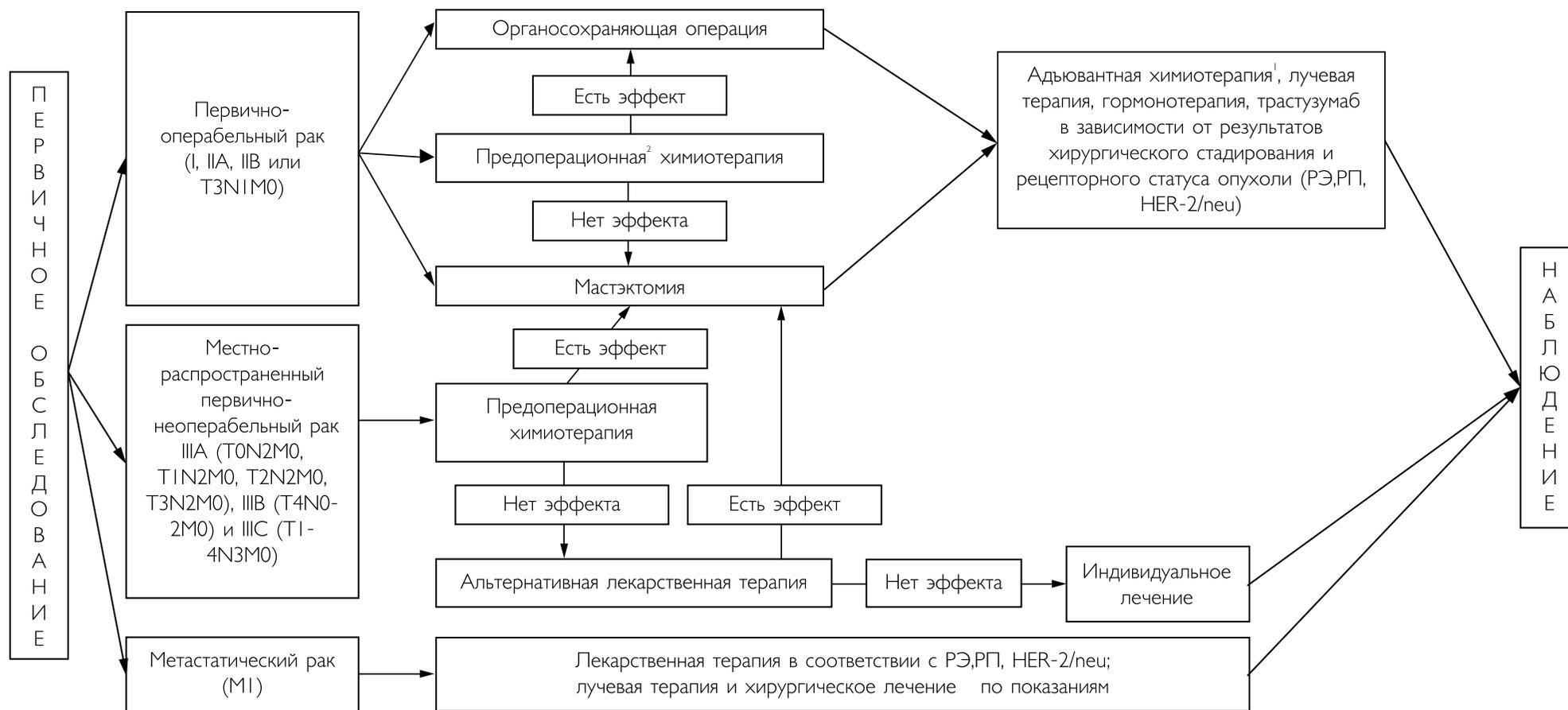
При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-ое издание 2010).

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая хирурга, медицинского онколога (химиотерапевта) и радиолога, а также по возможности морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии. Необходимо оценить возможность наследственного рака и дать соответствующие рекомендации родственникам. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях рака молочной железы представлен на рис. 1.

3 определение в опухоли уровня экспрессии ER и PgR является обязательным; предпочтение отдается иммуногистохимическому (ИГХ) методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании клеток, положительных по ER и PgR, и интенсивности окрашивания (метод DC. Allred). Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER-2/neu и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном (++) результате ИГХ анализа HER-2/neu следует провести определение амплификации гена HER2 методом in situ гибридизации (FISH или CISH). При отсутствии ресурсов для определения Ki67 возможно использование характеристики «степень злокачественности».

Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях рака молочной железы.



¹ у больных, получивших предоперационную химиотерапию, назначение адъювантной химиотерапии следует рассмотреть при наличии жизнеспособных клеток в подмышечных лимфоузлах в сочетании с другими признаками высокого риска рецидива, особенно при отрицательных РЭ/РП и высокой экспрессии HER-2/neu.

² предоперационная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адъювантной терапии (табл. 2), с обязательным соблюдением дозовых и временных параметров. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение адекватной первичной (предоперационной) химиотерапии (таксанами, трастузумабом), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

2.1. ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1.1. СИСТЕМНАЯ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ) АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

План адъювантной системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов:

люминальному А:

высокий уровень ER (+) и PgR (+) в сочетании с HER-2/neu (-) и низким (<14%) Ki67;

люминальному В: ER

(+)/ и/или PgR (+)/HER-2/neu (+);

ER (+)/ и/или PgR (+)/HER-2/neu (-) и высокий Ki67

HER-2/neu (+): ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (+);

базальноподобному: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (-)

Адъювантная системная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности адъювантной терапии являются экспрессия ER/PgR и HER-2/neu статус. Опухоли с определяемой ($\geq 1\%$ клеток) экспрессией ER и/или PgR рассматриваются как гормоночувствительные. Опухоли без экспрессии ER и PgR рассматриваются как гормононечувствительные.

Больные с гормоночувствительными опухолями должны получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте (люминальный А вариант) или в комбинации с химиотерапией (люминальный В вариант) (табл. 1). Больные с гормонорезистентными опухолями должны получать химиотерапию и не должны получать гормонотерапию. В дополнение к гормонотерапии или химиотерапии больным с высокой экспрессией или амплификацией HER-2/neu должна быть назначена адъювантная терапия трастузумабом. В каждом случае при выборе адъювантной терапии должны учитываться ожидаемая польза, возможные побочные эффекты и предпочтение больной. Алгоритм планирования системной адъювантной терапии представлен в табл. 1.

Таблица 1. Выбор метода адъювантной системной терапии в зависимости от биологического типа опухоли.

Биологический подтип	Вариант терапии	Комментарии
Люминальный А	Только эндокринная терапия	Возможно проведение химиотерапии в отдельных случаях высокого риска рецидива (например, при большом количестве пораженных подмышечных лимфоузлов)
Люминальный В [HER-2/neu (-)]	Эндокринная терапия ± химиотерапия (для большинства больных)	Назначение химиотерапии, а также ее вариант могут зависеть от уровня рецепторов, факторов риска, а также предпочтений больной
Люминальный В [HER-2/neu (+)]	Химиотерапия + анти-HER2 терапия + эндокринная терапия	Нет данных в пользу отказа от химиотерапии в этой группе
HER-2/neu (+) (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия	Больные с очень маленьким риском рецидива (pT1a и N0) без системной терапии
Тройной негативный (протоковый)	Химиотерапия	
Особые гистологические типы: <ul style="list-style-type: none"> • гормоночувствительный (криброзный, тубулярный, муцинозный) • гормононечувствительный (апокринный, медуллярный, аденокистозный, метапластический) 	Эндокринная терапия Химиотерапия	Медуллярный и аденокистозный варианты могут не требовать адъювантной химиотерапии (при N0)

Рис. 2. Последовательность назначения различных видов адъювантной терапии.



2.1.2. ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия должна начинаться в течение ближайших 3-4 недель после операции и предшествовать гормонотерапии и лучевой терапии. Факторами, свидетельствующими о необходимости адъювантной химиотерапии, являются высокая степень злокачественности, высокий пролиферативный потенциал (высокий уровень Ki67), отсутствие или низкий уровень гормональных рецепторов, положительный HER-2/neu статус, а также «тройной негативный» вариант инвазивного РМЖ, т.е. все биологические подтипы, за исключением люминального А. Наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах само по себе не является показанием к назначению адъювантной химиотерапии, хотя при поражении более 3 лимфоузлов большинство авторов считают проведение адъювантной химиотерапии необходимым даже при высокой гормонозависимости опухоли.

Люминальный А вариант наименее чувствителен к химиотерапии. При люминальном В и HER-2/neu положительном вариантах в схему лечения должны включаться как антрациклины, так и таксаны. При тройном негативном варианте целесообразно также включение в схему алкилирующих агентов (циклофосфамид).

Интенсификация доз химиопрепаратов, а также использование гемопозитических факторов роста для предотвращения редукции доз или сокращения интервалов между циклами не рекомендуется. Стандартные режимы адъювантной химиотерапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Режимы адъювантной химиотерапии.

FAC*	5-фторурацил 500 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в, №6 1 раз в 3 недели
CAF	циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь 1-14 дни + доксорубин 30 мг/м ² в 1 и 8 дни, 5-фторурацил 500 мг/м ² в 1 и 8 дни, №6 1 раз в 4 недели
AC	доксорубин 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в, 1 раз в 3 недели
ACx4→Dx4	AC №4 1 раз в 3 нед. → доцетаксел 75 мг/м ² №4 1 раз в 3 недели
ACx4→Px12	AC №4 1 раз в 3 нед. → паклитаксел 80 мг/м ² №12 1 раз в неделю
CMF*	циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-14 дни + метотрексат 40 мг/м ² в 1 и 8 дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в 1 и 8 дни, №6 1 раз в 4 недели
DC**	доцетаксел 75 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в №4-6 1 раз в 3 недели

* возможна замена доксорубина на эпирубин в равно эффективной дозе (соотношение равно эффективных доз доксорубина и эпирубина составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубина при использовании в равно эффективной дозе равна кардиотоксичности доксорубина);

** при противопоказаниях для назначения антрациклинов

2.1.3. ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Больные в пре- и постменопаузе с гормоночувствительными опухолями должны получать адъювантную гормонотерапию в течение как минимум 5 лет. Адъювантная гормонотерапия должна начинаться после завершения адъювантной химиотерапии, если таковая показана, и может сочетаться с введением трастузумаба и лучевой терапией (рис. 2). Адъювантная гормонотерапия имеет особенности в зависимости от функции яичников.

АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 5 лет;
- 2) овариальная супрессия:
 - a. не рекомендуется в качестве дополнения или альтернативы адьювантной системной терапии (химиотерапии, гормонотерапии или их сочетанию) за исключением отдельных случаев, когда необходимая адьювантная системная терапия (химиотерапия/гормонотерапия) по тем или иным причинам (противопоказания, отказ больной) проводиться не будет;
 - b. может быть рекомендована в сочетании с ингибиторами ароматазы отдельным больным, имеющим противопоказания к приему тамоксифена;
 - c. для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:
 - i. хирургический (билатеральная овариоэктомия); вызывает необратимое подавление функции яичников;
 - ii. лучевой; вызывает необратимое подавление функции яичников;
 - iii. лекарственный (аналоги гонадотропин-рилизинг гормона: гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед., лейпролеин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы;
 - iv. оптимальный метод овариальной супрессии не определен;
- 3) ингибиторы ароматазы в монотерапии противопоказаны в связи с возможным стимулирующим влиянием на функцию яичников.

АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ В МЕНОПАУЗЕ

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариоэктомия в анамнезе или
- возраст ≥ 60 лет, или
- возраст < 60 лет + аменорея в течение ≥ 12 мес. в отсутствии терапии тамоксифеном/торемифеном или овариальной супрессии + постменопаузальный уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола, или
- возраст < 60 лет в процессе терапии тамоксифеном/торемифеном + постменопаузальный уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения LHRH-агонистами/антагонистами невозможна. При сохранной функции яичников на момент начала химиотерапии (адьювантной) аменорея не является достоверным признаком достижения менопаузы и, для назначения ингибиторов ароматазы, необходима овариальная супрессия или регулярная оценка функции яичников с помощью определения ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Адьювантная гормонотерапия больных в менопаузе может проводиться с помощью следующих лекарственных препаратов:

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 5 лет или
- 2) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) per os ежедневно в течение 5 лет или
- 3) режимы «переключения»:
 - a. тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 2-3 лет, далее – ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) per os ежедневно в течение 2-3 лет или
 - b. ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) per os ежедневно в течение 2-3 лет, далее – тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 2-3 лет.

Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6. Больные, получающие тамоксифен, должны наблюдаться гинекологом с регулярным определением толщины эндометрия с помощью УЗИ с целью профилактики гиперплазии/рака эндометрия.

Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существующих исходно или возникших на фоне приема последнего. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также больных молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адъювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани с целью профилактики остеопороза.

Не существует каких-либо факторов, свидетельствующих о большей эффективности тамоксифена или ингибиторов ароматазы, в том числе такие параметры как N+, высокий Ki67 и гиперэкспрессия/амплификация HER-2/neu не являются критериями выбора в пользу ингибиторов ароматазы. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, экземестан) равно эффективны.

ТРАСТУЗУМАБ

Больным с гиперэкспрессией (3+) или амплификацией HER-2/neu, в том числе при pT1b, но не при pT1a/pN0 показано назначение трастузумаба.

Трастузумаб вводится 1 раз в 3 недели в дозе 6 мг/кг (первая доза—8 мг/кг). Минимальная продолжительность назначения трастузумаба составляет 12 недель (4 введения), максимальная—1 год (17 введений). Трастузумаб должен вводиться одновременно с химиотерапией (одновременно с таксанами, но после антрациклинов) (табл. 3). Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ<50%).

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом.

АСx4→Dx4 + трастузумаб	АС №4 1 раз в 3 недели → доцетаксел 75 мг/м ² №4 1 раз в 3 недели + трастузумаб 8→6 мг/кг 1 раз в 3 недели №4-17
АСx4→Px12 + трастузумаб	АС №4 1 раз в 3 недели → паклитаксел 80 мг/м ² №12 1 раз в 3 недели + трастузумаб 8→6 мг/кг 1 раз в 3 недели №4-17
DCH*+ трастузумаб	доцетаксел 75 мг/м ² + карбоплатин АUC6 №6 1 раз в 3 недели + трастузумаб 8→6 мг/кг 1 раз в 3 недели №4-17

* при противопоказаниях для назначения антрациклинов

2.1.4. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичная (предоперационная) химиотерапия при первично операбельном раке молочной железы [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2-3N0-1M0), IIIA (T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции]:

- 1) показана с целью выполнения органосохраняющей операции;
- 2) позволяет улучшить прогноз у отдельных категорий больных (тройной негативный и HER-2/neu положительный варианты), достигших полной морфологической регрессии;
- 3) дает возможность оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае неэффективности.

Перед началом предоперационной системной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением ER/PgR, HER-2/neu и Ki67. Кроме того, необходимо, провести полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни (раздел «Первичное обследование»).

Общие принципы выбора предоперационной системной терапии аналогичны таковым при адъювантном лечении (табл. 1). В целом в качестве предоперационной/индукционной химиотерапии используются те же схемы, что и в адъювантной. Необходимо проведение, по крайней мере, 6 циклов химиотерапии в течение 4-6 месяцев.

У больных с гиперэкспрессией HER-2/neu должен быть рассмотрен вопрос о включении трастузумаба в режим предоперационной терапии, однако, как и в случае адъювантной терапии, следует избегать одновременного использования трастузумаба и антрациклинов по причине высокого риска кардиотоксичности. Использование двойной анти-HER-2 блокады (трастузумаб + лапатиниб) не рекомендуется.

Назначение предоперационной химиотерапии при гормонозависимых опухолях с низким пролиферативным потенциалом (люминальный А вариант) не рекомендуется.

Для того чтобы избежать неоправданной токсичности, необходимо как можно раньше получить объективную и точную информацию об эффективности предоперационной лекарственной терапии. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6-9 недель. При получении «быстрого» (в результате 2-4 циклов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии менее 6 циклов.

Предоперационная химиотерапия должна проводиться с помощью стандартных режимов, используемых в адъювантной терапии (табл. 2, 3) с обязательным соблюдением дозовых и временных параметров. В случае отсутствия достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение адекватной первичной (предоперационной) химиотерапии (таксанов, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном раке молочной железы представлен в табл. 4.

Адъювантная системная терапия больных, получавших предоперационную химиотерапию, проводится в соответствии со стандартами адъювантной терапии и назначается в зависимости от биологического подтипа опухоли.

2.2 МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ (ПЕРВИЧНО-НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ)

Стадия IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0) и IIIB (T4N0-2M0) и IIIC (T1-4N3M0) требует первичного обследования, включая дополнительные диагностические процедуры (раздел «Первичное обследование»).

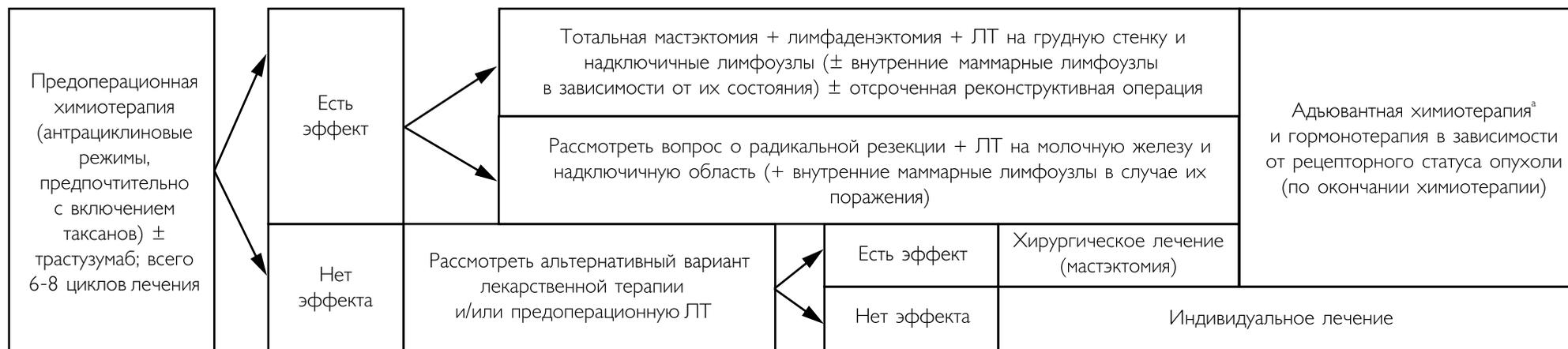
Тактика лечения местно-распространенного РМЖ представлена в табл. 5.

Таблица 4. Тактика лечения при первично-операбельном раке молочной железы [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIIB (T2-3N0-1M0), IIIA (T3N1M0)] в случае предоперационной химиотерапии.



^a должна быть рассмотрена при наличии жизнеспособных клеток в подмышечных лимфоузлах в сочетании с другими признаками высокого риска рецидива, особенно при отрицательных ER/PgR и высокой экспрессии HER-2/neu. При HER-2/neu (+) опухолях адъювантное назначение таксанов и/или трастузумаба должно быть рассмотрено во всех случаях, когда эти препараты не назначались предоперационно.

Таблица 5. Тактика лечения при местно-распространенном первично-неоперабельном раке молочной железы [клинические стадии IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0-2M0) и IIIC (T1-4N3M0)].



а должна быть рассмотрена при наличии жизнеспособных клеток в подмышечных лимфоузлах в сочетании с другими признаками высокого риска рецидива, особенно при отрицательных ER/PgR и высокой экспрессии HER-2/neu. При HER-2/neu (+) опухолях адъювантное назначение таксанов и/или трастузумаба должно быть рассмотрено во всех случаях, когда эти препараты не назначались предоперационно

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

После завершения локальной и системной адъювантной терапии женщины без признаков болезни подлежат динамическому наблюдению, включающему регулярные осмотры и обследование с помощью методов инструментальной визуализации молочной железы, а при необходимости – других диагностических методик.

Наблюдение после завершения лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб каждые 6 месяцев – в течение первых 3 лет, каждые 12 месяцев – в течение последующих лет, включая общий и биохимический анализы крови. Следует 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. Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D. Женщины, получающие тамоксифен, должны ежегодно осматриваться гинекологом.

Двухсторонняя (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральная маммография должна выполняться ежегодно.

Клиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, R-графия/КТ/МРТ органов грудной клетки, УЗИ/КТ/МРТ печени, сканирование костей) при отсутствии симптомов не рекомендуется.

2.3. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЛИ РЕЦИДИВ БОЛЕЗНИ

2.3.1. ОБСЛЕДОВАНИЕ

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скинтиграфических методов с выполнением общего и биохимического анализов крови.

Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением ER, PgR, HER-2/neu и Ki67 должно выполняться во всех слу-

чаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также в метастатических очагах во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ.

2.3.2. СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА

Оценка степени распространения болезни и факторов риска, учитываемых при планировании терапии метастатического РМЖ, предполагает выполнение следующих процедур:

- сбор данных анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение состояния функции яичников;
- общий осмотр, оценка общего состояния, определение показателей крови: общего анализа крови, оценки функции печени и почек, уровня кальция;
- для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости; по показаниям – КТ/МРТ соответствующих зон;
- при наличии симптомов – сканирование костной системы с подтверждением с помощью R-графии, по показаниям – КТ/МРТ;
- КТ и/или МРТ центральной нервной системы – по показаниям.

2.3.3. ЛЕЧЕНИЕ

Терапия изолированных местно-регионарных рецидивов с целью излечения должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых адьювантных методов.

Лечение метастатической болезни обычно включает химио- и/или гормонотерапию в сочетании с таргетными препаратами или без таргетных препаратов. Единого стандарта лекарственной терапии метастатического РМЖ не существует. Выбор метода лечения базируется на информации о молекулярно-биологических характеристиках опухоли (ER/PgR, HER-2/neu, маркеры пролиферации), оценке факторов риска, а также клинико-анамнестических особенностях больного (табл. 6, 7).

Таблица 6. Факторы риска, учитываемые при выборе метода лечения метастатического рака молочной железы.

Связанные с особенностями болезни	Связанные с особенностями пациента
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, HER-2/neu)	Функция яичников
Распространенность опухолевого процесса (количество метастазов и их локализация)	Общее состояние и сопутствующая патология
Необходимость быстрого достижения противоопухолевого/симптоматического эффекта	Социально-экономические и психологические факторы
	Доступность терапии в регионе проживания

Таблица 7. Выбор метода лекарственной терапии диссеминированного РМЖ в зависимости от особенностей болезни.

Клинические факторы	Химиотерапия	Гормонотерапия
Течение	Агрессивное	Индолентное
Симптомы	Выражены	Отсутствуют или выражены слабо
Локализация метастазов и их количество	Множественное поражение внутренних органов	Преимущественное поражение лимфоузлов, мягких тканей, костей
Возраст, функция яичников	Молодой возраст, пременопауза	Пожилой и старческий возраст, менопауза
Содержание ER и/или PgR	Отсутствие или низкий уровень	Высокий уровень ER и/или PgR
Безрецидивный период после первичного лечения	Короткий (<12 мес.)	Длительный (>12 мес.)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адъювантная не эффективна	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адъювантная эффективна
HER-2/neu	Положительный	Отрицательный
Ki67	Высокий	Низкий

Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. При метастатической болезни показано назначение химиотерапии или гормонотерапии в зависимости от экспрессии ER/PgR.

Лучевая терапия может использоваться в качестве составной части паллиативного лечения.

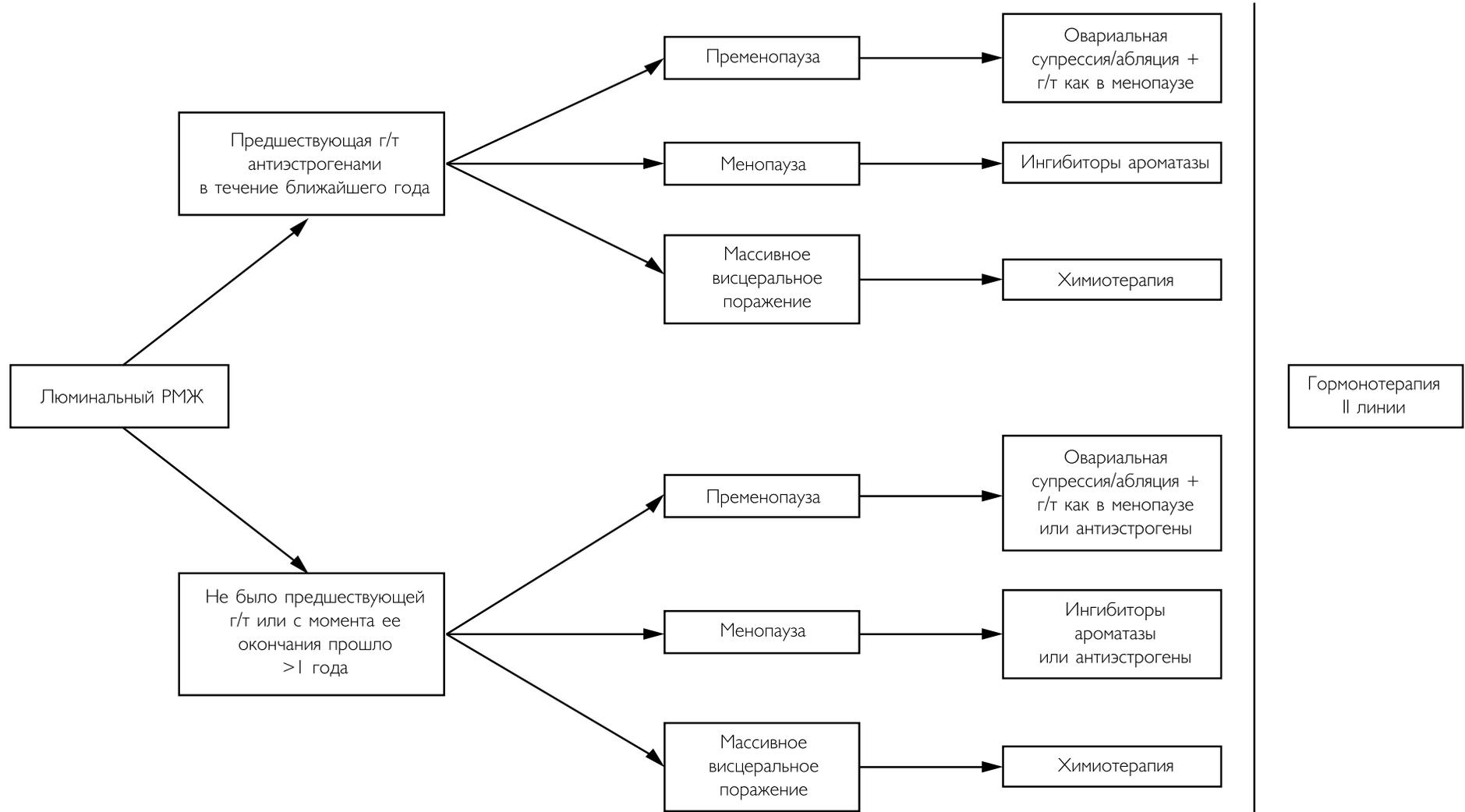
При единичных ограниченных метастатических очагах может рассматриваться их хирургическое удаление.

При литических метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение бисфосфонатов.

2.3.4. ГОРМОНОТЕРАПИЯ ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гормонотерапия является стандартом первой линии терапии распространенного гормонозависимого РМЖ [люминальные (ER и/или PgR положительные) опухоли] (табл. 7, 8) за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с недостаточной гормоночувствительностью опухоли (низкий уровень рецепторов). Положительный HER-2/neu статус не является противопоказанием для гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER-2/neu отрицательными опухолями. Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую гормонотерапию, если таковая проводилась (например, адъювантно), функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли. В настоящее время не имеется фактов, обосновывающих рациональность комбинированного использования тамоксифена и овариальной супрессии. «Поддерживающая» гормонотерапия, назначаемая непосредственно после химиотерапии, т.е. в отсутствии признаков прогрессирования, не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения. Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется. При гиперэкспрессии/амплификации HER-2/neu показано назначение анти-HER-2 терапии. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии представлен на рис. 3.

Алгоритм выбора гормонотерапии I линии люминального РМЖ в зависимости от функции яичников.
Рис. 2.



БОЛЬНЫЕ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

Адьювантная терапия тамоксифеном не проводилась или после ее отмены прошло более 1 года:

- тамоксифен 20 мг/сут. ± овариальная супрессия или
- овариальная супрессия + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут.; или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Са⁺⁺ и вит. D).

Адьювантная терапия тамоксифеном в течение ближайшего года:

- овариальная супрессия + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Са⁺⁺ и вит. D).

Дальнейшие линии гормонотерапии после овариальной супрессии не отличаются от таковых у больных в менопаузе и будут рассмотрены ниже.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ В МЕНОПАУЗЕ

Адьювантная терапия тамоксифеном/ингибиторами ароматазы не проводилась или после ее отмены прошло более 1 года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Са⁺⁺ и вит. D) или
- тамоксифен 20 мг/сут.

Адьювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Са⁺⁺ и вит. D).

Если ингибиторы ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол, экземестан) не использовались в адьювантной терапии или с момента их отмены прошло >1 года, то в первой линии гормонотерапии метастатического РМЖ следует отдать им предпочтение. Тамоксифен остается приемлемым вариантом гормонотерапии первой линии, если он не назначался адьювантно или с момента его отмены прошло >1 года. Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6.

Вторая линия гормонотерапии у больных в менопаузе может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использовались ранее), фулвестрант, прогестины в зависимости от того, какие препараты использовались ранее (табл. 8). Рекомендации относительно оптимальной последовательности назначения эндокринных препаратов,

в частности после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы третьего поколения отсутствуют. Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности.

Больным с очевидными признаками резистентности к гормонотерапии следует назначить химиотерапию или предложить участие в клинических исследованиях.

Таблица 8. Гормонотерапия, рекомендуемая при метастатическом раке молочной железы.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен 20 мг/сут. Торемифен 60-120 мг/сут.
Антагонисты рецепторов эстрогенов	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1 и 15 дни)
LHRH-аналоги	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 4 недели; бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели, лейпролеин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели.
Третье поколение ингибиторов ароматазы	Нестероидные: анастрозол 1 мг/сут., летрозол 2,5 мг/сут. Стероидные: экземестан 25 мг/сут.
Прогестины	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут., мегестрола ацетат 160 мг/сут.

2.3.5. ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Химиотерапия показана тем категориям больных диссеминированным РМЖ, у которых:

- тройной негативный рак молочной железы [ER (-), PgR (-), HER2 (-)];
- HER-2/neu положительный рак молочной железы;
- люминальный рак молочной железы, резистентный к гормонотерапии.

В табл. 9 представлены наиболее часто используемые при РМЖ режимы химиотерапии. Стандарта химиотерапии первой линии диссеминированного рака молочной железы нет. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность адьювантной химиотерапии, если таковая про-

водилась (табл. 6). Если антрациклины не назначались ранее, то в I линии следует отдать им предпочтение. В большинстве случаев последовательное использование цитостатиков равно эффективно комбинированной химиотерапии в отношении сроков жизни, при этом монотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни. В связи с этим при отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста предпочтение следует отдать последовательному назначению препаратов в монотерапии.

Химиотерапия с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и с помощью методов инструментальной

диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности и должна подбираться индивидуально для каждого пациента. Длительная стабилизация при минимальной токсичности должна расцениваться как положительный эффект лечения и не является основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима.

Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии химиотерапии. Высокодозная химиотерапия вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Таблица 9. Химиотерапевтические режимы, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ.

Безантрациклиновые	<ul style="list-style-type: none"> • CMF: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-14 дни + метотрексат 40 мг/м² в 1 и 8 дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 4 нед.; • капецитабин 2,5 г/м² per os 1-14 дни каждые 3 нед.; • капецитабин 2 г/м² per os 1-14 дни + винорельбин 25 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 3 нед.; • винорельбин 25 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 3 нед.; • иксабепилон 40 мг/м² в 1 день + капецитабин 2 г/м² 1-14 дни каждые 3 нед. (при резистентности к таксанам и антрациклинам); • иксабепилон 40 мг/м² в монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); • этопозид 100 мг/сут. внутрь 1-10 дни каждые 3 нед.
Антрациклиновые	<ul style="list-style-type: none"> • AC: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в каждые 3 нед.; • EC: эпирубицин 75 мг/м² в 1 день + циклофосфамид 600 мг/м² в 1 день каждые 3 нед.; • FAC: 5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в/в каждые 3 нед.; • FEC: 5-фторурацил 500 мг/м² в 1 день + эпирубицин 50-100 мг/м² в 1 день + циклофосфамид 500 мг/м² в 1 день каждые 3 нед.; • CAF: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь 1-14 дни + доксорубин 30 мг/м² в 1 и 8 дни, 5-фторурацил 500 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 4 нед.; • пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² 1 раз в 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов); • доксорубин 60-75 мг/м² каждые 3 нед. или 20 мг/м² еженедельно; • эпирубицин 60-90 мг/м² каждые 3 нед.;
Таксановые	<ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 80 мг/м² еженедельно; • доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед.; • паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно; • доцетаксел 75 мг/м² в 1 день + капецитабин 2 г/м² 1-14 дни каждые 3 нед.;
Режимы с анти-HER-2 препаратами	<ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 80 мг/м² в 1,8, 15 дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в 1,8,15 дни каждые 4 нед. + трастузумаб 2 мг/кг* еженедельно; • доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг** каждые 3 нед.; • капецитабин 2 г/м² 1-14 дни каждые 3 нед. + лапатиниб 1250 мг/сут. ежедневно

* первая доза 4 мг/кг;

** первая доза 8 мг/кг;

2.3.6. АНТИ-HER-2 ТЕРАПИЯ

Больные HER-2/neu положительным РМЖ должны получать анти-HER-2 терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). В качестве первой линии рекомендуется трастузумаб (если он не назначался с адьювантной целью) в сочетании с химиотерапией или гормонотерапией (при люминальном В варианте РМЖ). Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом. При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химиотерапевтического режима или переход на лапатиниб. Стандартные режимы химио- и анти-HER-2 терапии представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 10. Стандартные режимы анти-HER-2 терапии.

Трастузумаб	<ul style="list-style-type: none"> • 8 мг/кг (первая доза), далее – 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.; • 4 мг/кг (первая доза), далее – 2 мг/кг еженедельно
Лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> • 1250 мг/сут. ежедневно в комбинации с капецитабином; • 1500 мг/сут. ежедневно в комбинации с ингибиторами ароматазы;

2.3.7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 месяцев гормонотерапии и 2-3 циклов химиотерапии. Эффективность оценивается на основании данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

2.3.8. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение за больными после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном раке молочной железы. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.