

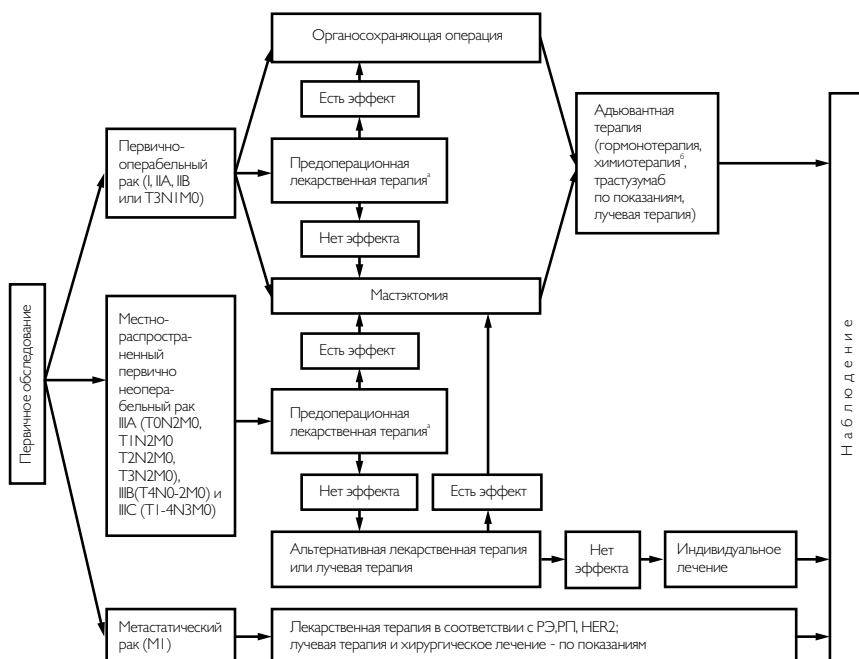
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

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.

Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ (подробнее – см. соответствующие разделы).



- а** предоперационная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адьювантной терапии (табл. 3), с обязательным соблюдением дозовых и временных параметров. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, ингибиторы ароматазы, колониестимулирующие факторы), у больных первично операбельным РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение;
- б** адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В тех случаях, когда предоперационная химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает:

- 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);
 - билатеральная маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
 - R-графия 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;
 - радиоизотопное исследование скелета + R-графия зон накопления РФП;
 - биопсия опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани^{а, б};
 - определение рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), HER2 и Ki67^{б, в};
 - оценка функции яичников;
 - генетическое обследование (мутация BRCA1/2) при отягощенном наследственном анамнезе, а также у лиц молодого возраста.
- а** патоморфологический диагноз устанавливается с помощью 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;
- б** 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 РЭ/РП, HER2 и Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани;

- в** определение в опухоли уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдается иммуногистохимическому (ИГХ) методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выделяют следующие биологические подтипы РМЖ:

- люминальный А
- люминальный В
- с гиперэкспрессией HER2 (не люминальный)
- базальноподобный.

Для определения биологического подтипа РМЖ в повседневной практике рекомендуется использовать суррогатные клинико-патологические маркеры: РЭ, РП, HER2, Ki67 (табл. 1). Генный анализ (21-генная панель), если доступен, следует использовать только при определении показаний для назначения химиотерапии у больных люминальным РМЖ с N0 и отрицательным HER2 статусом.

АДЬЮВАНТНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Адювантная лекарственная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (табл. 1). Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности лекарственной терапии являются экспрессия РЭ и РП (предсказывают эффективность гормонотерапии) и HER2 статус (предсказывает эффективность анти-HER2 терапии). Опухоли с определяемой ($\geq 1\%$ клеток) экспрессией РЭ и РП считаются чувствительными к гормонотерапии, опухоли без экспрессии РЭ и РП считаются не чувствительными к гормонотерапии. Опухоли с гиперэкспрессией HER2 или амплификацией HER2 считаются чувствительными к анти-HER2 терапии. Универсального теста для определения чувствительности РМЖ к химиотерапии, в том числе по отношению к конкретным препаратам, не существует. К факторам, предсказывающим эффективность химиотерапии, относятся высокая степень злокачественности опухоли, высокий пролиферативный потенциал (высокий уровень Ki67), отсутствие или низкий уровень РЭ и РП, положительный HER2 статус, а также тройной негативный вариант инвазивного РМЖ.

Таблица 1. Биологические подтипы рака молочной железы.

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение	Примечание
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> РЭ и РП положительные HER2 отрицательный Ki67 < 20% показатель низкого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен) 	Умеренная или высокая экспрессия РП может служить дополнительным суррогатным признаком принадлежности опухоли к люминальному А подтипу
Люминальный В	HER2 отрицательный: <ul style="list-style-type: none"> РЭ положительные и HER2 отрицательный и, по крайней мере, наличие одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> Ki67 ≥ 20% РП низкие или отрицательные показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен) HER2 положительный: <ul style="list-style-type: none"> РЭ положительные и HER2 положительный любой Ki67 любые РП 	Высокие значения Ki67 и низкая экспрессия или отсутствие РП могут свидетельствовать о принадлежности опухоли к люминальному В подтипу
С гиперэкспрессией HER2	HER2 положительный (не люминальный) <ul style="list-style-type: none"> гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация HER2 РЭ и РП отрицательные 	
Базальноподобный	Тройной негативный (протоковый) <ul style="list-style-type: none"> РЭ, РП и HER2 отрицательные 	В 80% случаев тройные негативные РМЖ являются базальноподобными. Некоторые случаи с низким уровнем РЭ могут относиться к нелюминальным подтипам по данным генно-экспрессионного анализа. Тройной негативный РМЖ включает также некоторые особые гистологические подтипы, например, аденокистозный

Больные с экспрессией РЭ и РП в опухоли должны получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте или в дополнение к химиотерапии. Больные с отсутствием экспрессии РЭ и РП в опухоли должны получать химиотерапию и не должны получать гормонотерапию. В дополнение к химиотерапии и (или) гормонотерапии больным с гиперэкспрессией HER2 или амплификацией HER2 должна быть назначена адъювантная анти-HER2 терапия трастузумабом. Гетерогенность экспрессии HER2, а также полисомия 17 хромосомы не влияют на решение о назначении анти-HER2 терапии. Алгоритм планирования адъювантной лекарственной терапии представлен в табл. 2.

Таблица 2. Выбор варианта адъювантной лекарственной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли.

Биологический подтип	Вариант адъювантной терапии	Комментарии
Люминальный А	Как правило, только эндокринная терапия. При назначении химиотерапии могут быть использованы режимы CMF, AC/FAC/CAF, а также режимы с таксанами	Химиотерапия может быть назначена отдельным больным. Относительными показаниями для назначения химиотерапии являются: <ul style="list-style-type: none"> • 3 степень злокачественности; • значительная степень распространения болезни (вовлечение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов, первичная опухоль $\geq T3$); • молодой возраст (< 35 лет); • показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен); • предпочтения больной
Люминальный В (HER2 отрицательный)	Эндокринная терапия – для всех больных; химиотерапия – для большинства больных. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Назначение химиотерапии, а также ее вариант зависит от уровня рецепторов, факторов риска, а также предпочтений больной
Люминальный В (HER2 положительный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия + эндокринная терапия. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Нет данных о целесообразности отказа от химиотерапии при этом подтипе опухоли
HER2 положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Анти-HER2 терапия показана при $\geq T1b$ или N+
Тройной негативный (про-токовый)	Химиотерапия. Оптимальный химиотерапевтический режим не определен. Целесообразно использование режимов химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов	Использование бевацизумаба, производных платины, гемцитабина, капецитабина не рекомендуется. Значение интенсифицированных режимов химиотерапии не определено
Особые гистологические типы: <ul style="list-style-type: none"> • чувствительные к гормонотерапии (криброзный, тубулярный, муцинозный) • не чувствительные к гормонотерапии (апокринный, медуллярный, аденокистозный, метастатический) 	Эндокринная терапия Химиотерапия	Аденокистозный и медуллярный варианты могут не требовать адъювантной химиотерапии (при N0)

Адьювантная лекарственная терапия должна начинаться с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапия может проводиться одновременно с анти-HER2 терапией, если таковая показана. Гормонотерапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с анти-HER2 терапией. Лучевая терапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с гормонотерапией и анти-HER2 терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адьювантной терапии представлена на рис. 2.

Рисунок. 2. Рекомендуемая последовательность различных видов адьювантной терапии.



ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия должна начинаться в течение ближайших 3-4 недель после операции и предшествует гормонотерапии и лучевой терапии. Наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах само по себе не является показанием к назначению адьювантной химиотерапии, хотя при поражении 4 и более лимфоузлов большинство авторов считают проведение адьювантной химиотерапии необходимым даже при высокой чувствительности опухоли к гормонотерапии. Принадлежность опухоли к тому или иному биологическому подтипу не влияет на выбор химиотерапевтического режима. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии.

FAC ^a	5-фторурацил 500 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед, 6 циклов
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 1 раз в 4 нед, 6 циклов
AC	доксорубин 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед, 4-6 циклов
ACx4→D ^c x4	Режим AC 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75-100 мг/м ² 1 раз в 3 нед, 4 цикла
ACx4→Px12	AC 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² ежедневно 12 введений
CMF ^a	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 1 раз в 4 нед, 6 циклов
DC ^a	доцетаксел 75 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед, 4-6 циклов

- a** 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;
- б** при использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов;
- в** при противопоказаниях для назначения антрациклинов

Назначение интенсифицированных режимов химиотерапии (с профилактическим назначением колониестимулирующих факторов) может быть рассмотрено при РМЖ с высокой пролиферативной активностью. Высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми гемопоэтическими клетками не рекомендуется.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Больные с экспрессией РЭ и РП 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.

Адъювантная гормонотерапия больных с сохранной функцией яичников:

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 5 лет; у отдельных больных, у которых функция яичников на момент окончания 5-летнего приема тамоксифена остается сохранной, прием тамоксифена может быть продлен еще на 5 лет (при наличии факторов высокого риска рецидива) (в общей сложности – 10 лет);
- 2) выключение функции яичников:

- a. не рекомендуется в качестве дополнения или альтернативы адъювантной системной терапии (химиотерапии, гормонотерапии или их сочетанию);
 - b. может быть рекомендовано в отдельных случаях:
 - когда необходимая адъювантная системная терапия (химиотерапия/гормонотерапия) по тем или иным причинам (противопоказания, отказ больной) проводиться не будет;
 - в сочетании с ингибиторами ароматазы в отдельных случаях (при противопоказаниях к приему тамоксифена);
 - возраст <40 лет
 - c. для выключения функции яичников могут быть использованы следующие методы:
 - хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
 - лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников;
 - лекарственный (аналоги ГРГ: гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, гозерелин в дозе 10,8 мг 1 раз в 3 мес., бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед., лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги ГРГ назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы;
 - оптимальный метод выключения яичников не определен;
- 3) ингибиторы ароматазы в монотерапии противопоказаны в связи с возможным стимулирующим влиянием на функцию яичников. Могут быть использованы только в сочетании с выключением функции яичников в отдельных случаях, при противопоказаниях к назначению тамоксифена.

Адъювантная гормонотерапия больных в менопаузе:

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет в отсутствие терапии тамоксифеном или торемифеном и супрессии функции яичников: аменорея в течение ≥ 12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ, ЛГ и эстрадиола;
- возраст < 60 лет в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения аналогами ГРГ невозможна. При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адъювантной) аменорея не является достоверным признаком достижения менопаузы и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью

любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Адьювантная гормонотерапия больных в менопаузе может проводиться с помощью следующих режимов гормонотерапии:

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. per os ежедневно в течение 5 лет;
- 2) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) per os ежедневно в течение 5 лет.
- 3) режимы «переключения»:
 - a. ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 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 (в общей сложности не менее 5 лет) или
 - b. 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 эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) per os ежедневно в течение 2-3 лет (в общей сложности не менее 5 лет).

Продление адьювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы еще на 5 лет может быть рассмотрено у больных с N+, если:

- в качестве первоначальной гормонотерапии использовался тамоксифен, особенно, если больные достигли стойкой менопаузы к моменту окончания 5-летнего приема тамоксифена;
- в качестве первоначальной терапии был использован режим «переключения», и срок приема ингибиторов ароматазы составляет менее 5 лет.

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

Использование ингибиторов ароматазы в монотерапии и в составе режимов «переключения», а также пролонгированная гормонотерапия ингибиторами ароматазы улучшает безрецидивную выживаемость. При включении ингибиторов ароматазы в режимы адьювантной гормонотерапии рекомендуется по возможности использовать их на первом этапе (последовательность «ингибитор ароматазы → тамоксифен»), особенно у больных с неблагоприятным прогнозом. Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существующих изначально или возникших на фоне приема последнего. Монотерапия тамоксифеном является адекватным вариантом адьювантной гормонотерапии

для определенной категории больных с благоприятными прогностическими признаками.

Монотерапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоемболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также больных молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адьювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани с целью профилактики остеопороза. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны.

ТРАСТУЗУМАБ

Больным с гиперэкспрессией HER2 или амплификацией HER2, в том числе при \geq T1b или pN+, показано назначение трастузумаба. Трастузумаб вводится 1 раз в 3 нед. в дозе 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно в дозе 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг). Стандартная продолжительность лечения трастузумабом составляет 1 год (17 введений). При отсутствии достаточных материальных ресурсов рекомендуется не менее 4 введений трастузумаба в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельных введений в дозе 2 мг/кг, назначаемых одновременно с таксанами. Введение трастузумаба рекомендуется начинать одновременно с химиотерапией (одновременно с таксанами, но после антрациклинов) (табл. 4). Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда ($ФВ_{лж} < 50\%$). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда ($ФВ_{лж}$) с периодичностью 1 раз в 3 мес.

Таблица 4. Режимы адьювантной химиотерапии с трастузумабом.

АСx4→D ³ x4 + трастузумаб	АС 1 раз в 3 нед. 4 курса → доцетаксел 75-100 мг/м ² 1 раз в 3 нед. 4 курса + трастузумаб 8→6 мг/кг 1 раз в 3 нед. в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с доцетакселом
АСx4→Px12 + трастузумаб	АС 1 раз в 3 нед. 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно 12 введений + трастузумаб 4→2 мг/кг еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с паклитакселом
DCH ⁶ + трастузумаб	(доцетаксел 75 мг/м ² + карбоплатин AUC6) 1 раз в 3 нед. 6 курсов + трастузумаб 8→6 мг/кг 1 раз в 3 нед. в течение 1 года. Введение доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба начинается одновременно

^a при использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов;

^b при противопоказаниях для назначения антрациклинов

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично операбельным РМЖ [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции], у которых имеются показания к проведению адъювантной терапии. При первично операбельном РМЖ время проведения лекарственной терапии (до операции или после операции) не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию;
- 2) улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с неполной морфологической регрессией) у больных РМЖ с тройным негативным и HER2 положительным (не люминальным) подтипами. Наличие остаточной опухоли при люминальном A и HER2 положительном люминальном B подтипах имеет меньшее прогностическое значение;
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае неэффективности.

Перед началом предоперационной лекарственной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. Кроме того, необходимо, провести полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни (см. раздел «Первичное обследование»). В качестве предоперационной лекарственной терапии могут использоваться те же методы (химиотерапия, гормонотерапия, анти-HER2 терапия), что и в адъювантной. В целом предоперационная лекарственная терапия осуществляется по тем же правилам, что и адъювантная (табл. 2).

При назначении предоперационной химиотерапии должны использоваться стандартные режимы, использующиеся в адъювантной терапии (табл. 3), с обязательным соблюдением доз и интервалов между курсами. Все положенные курсы химиотерапии рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. Если все запланированные курсы проведены предоперационно, адъювантная химиотерапия не назначается независимо от степени лечебного патоморфоза. Если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, то недостающие курсы проводятся после операции. Назначение предоперационной химиотерапии при опухолях с высокой экспрессией РЭ и РП и низким пролиферативным потенциалом (люминальный A вариант) не рекомендуется. Больным в менопаузе с люминальным A подтипом РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.

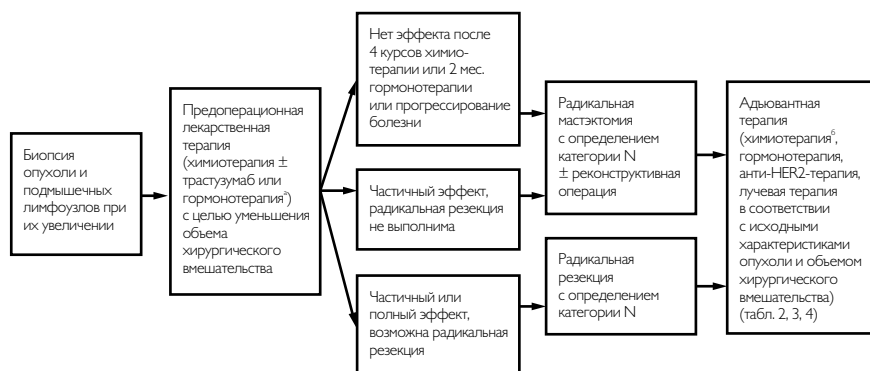
При HER2-положительном РМЖ предоперационная лекарственная терапия должна включать трастузумаб, который целесообразно вводить одновременно с химиопрепаратами (табл. 4). Продолжительность лечения трастузумабом на дооперационном этапе должна составлять, по крайней мере, 9 недель. Использование двойной анти-HER-2 блокады вне рамок клинических исследований 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 6-8 недель. Оценку эффекта следует производить с помощью физикального осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2-4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии менее 6 курсов.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ представлен в табл. 5

Таблица 5. Тактика лечения первично-операбельного РМЖ [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0)] в случае предоперационной лекарственной терапии.

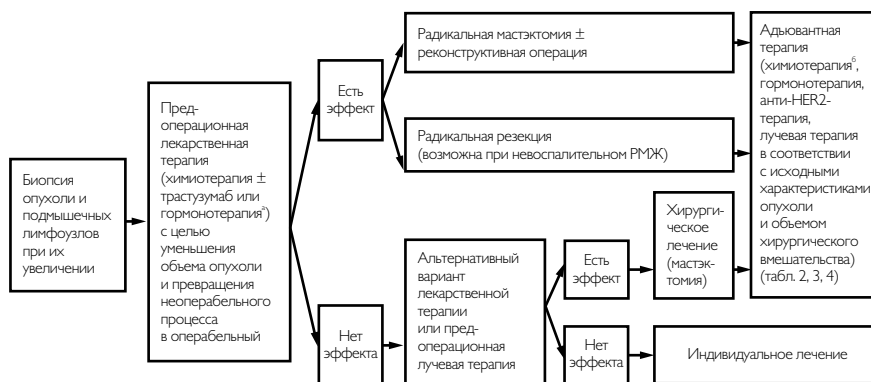


- а предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ
 б адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПЕРВИЧНО НЕ ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РМЖ стадий IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) и IIIC (T1-4N3M0) является первично не операбельным. Основной целью предоперационной лекарственной терапии при первично не операбельном РМЖ является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Первичное обследование проводится в стандартном объеме, включая дополнительные диагностические процедуры (см. раздел «Первичное обследование»), позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом. Предоперационная лекарственная терапия при первично не операбельном РМЖ проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ представлена в табл. 6.

Таблица 6. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ [клинические стадии IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0-2M0) и IIIC (T1-4N3M0)].



- а** предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ
- б** адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

После завершения адьювантной 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 мес. – в течение первых 3 лет, каждые 12 мес. – в течение последующих лет, включая общий и биохимический анализы крови.

Ежегодно рекомендуется выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию, R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости.

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 осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 6 мес. с УЗИ органов малого таза и измерением толщины эндометрия.

Выполнение радиоизотопного исследования скелета, КТ, МРТ, ПЭТ, при отсутствии симптомов не рекомендуется.

РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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 РЭ, РП, HER2 и Ki67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ.

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА

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

- сбор данных анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение функции яичников;
- общий осмотр, оценка общего состояния, определение показателей крови: общий анализ крови, оценка функции печени и почек, уровень 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.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых адъювантных методов (см. раздел, посвященный адъювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (PЭ и PП, HER2, Ki67), факторов риска и клинико-анамнестических особенностей больного. Лечение метастатической болезни обычно включает химио- и (или) гормонотерапию, которые должны дополняться таргетной терапией по показаниям (табл. 7, 8).

Таблица 7. Факторы риска, учитываемые при выборе метода лечения метастатического РМЖ.

Связанные с особенностями болезни	Связанные с особенностями пациента
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, HER2)	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 8. 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, менопауза	Пожилый и старческий возраст, менопауза
Содержание РЭ и РП	Отсутствие или низкий уровень	Высокий уровень РЭ и РП
Безрецидивный период после первичного лечения	Короткий (<12 мес.)	Длительный (>12 мес.)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адьювантная не эффективна	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адьювантная эффективна
HER2	Положительный	Отрицательный
Ki67	Высокий	Низкий

Лекарственная терапия может дополняться локальными видами лечения – лучевым (при метастазах в костях с болевым синдромом, угрозе переломов костей, сдавлении спинного мозга, метастазах в головном мозге) и хирургическим (при единичных ограниченных метастатических очагах во внутренних органах у больных с благоприятными прогностическими признаками).

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

ГОРМОНОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гормонотерапия является стандартом терапии распространенного РМЖ, чувствительного к гормонотерапии (люминальные А и В опухоли), за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с низкой экспрессией РЭ и РП (табл. 7, 8). Положительный HER2 статус не является противопоказанием для гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER2-отрицательными опухолями. Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую гормонотерапию, если таковая проводилась (например, адьювантно), 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 отсутствие признаков

прогрессирования, не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения. Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется. При HER2-положительных опухолях показано назначение анти-HER2 терапии. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии представлен на рис. 3.

Рисунок 3. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии люминального РМЖ в зависимости от функции яичников и особенностей адъювантной гормонотерапии.



* при люминальном B подтипе с положительным HER2 статусом лечение необходимо дополнить анти-HER2 терапией

Больные с сохранной функцией яичников

Если адъювантной терапии тамоксифеном не проводилось или после его отмены прошло более 1 года:

- тамоксифен 20 мг/сут. ± выключение функции яичников или
- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.]

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.]

Дальнейшие линии гормонотерапии после выключения функции яичников не отличаются от таковых у больных в менопаузе и будут рассмотрены ниже.

Больные в менопаузе

Если адъювантной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы не проводилось или после их отмены прошло более 1 года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес. или
- тамоксифен 20 мг/сут.

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.

Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы проводилась в течение ближайшего года:

- тамоксифен 20 мг/сут. или
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес. или
- ингибиторы ароматазы со сменой нестероидного препарата (летрозол, анастрозол) на стероидный (эксеместан) и наоборот.

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. 9). У больных HER2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов, в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови гормонотерапия второй линии ингибиторами ароматазы может быть дополнена ингибитором m-TOR эверолимусом (10 мг/сут. внутрь ежедневно). Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности.

Таблица 9. Гормонотерапия, рекомендуемая при метастатическом РМЖ.

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)
ГРГ-аналоги	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 4 нед.; бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед., лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения	Нестероидные: анастрозол 1 мг/сут., летрозол 2,5 мг/сут. Стероидные: эксеместан 25 мг/сут.
Прогестины	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут., мегестрола ацетат 160 мг/сут.

Прогрессирование болезни в результате трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии

ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Химиотерапия показана следующим категориям больных диссеминированным РМЖ:

- тройной негативный РМЖ [РЭ(-), РП(-), HER2(-)];
- HER2-положительный РМЖ;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии.

В табл. 10 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 адъювантной химиотерапии, если таковая проводилась. 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 10. Химиотерапевтические режимы, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ.

<p>Безантрациклиновые</p> <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 + винорелбин 25 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 3 нед. • гемцитабин 800 – 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждые 4 нед. • винорелбин 25 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 3 нед; • метрономный режим: циклофосфамид 50 мг/сут. per os ежедневно + метотрексат по 2,5 мг per os × 2 раза в день × 2 дня в 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); • эрибулин 1,4 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни каждые 3 нед; • этопозид 100 мг/сут. внутрь 1-10 дни каждые 3 нед.
<p>Антрациклиновые</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в каждые 3 нед; • EC: эпирубин 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 + эпирубин 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; • эпирубин 60-90 мг/м² каждые 3 нед.
<p>Таксановые</p> <ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 80 мг/м² еженедельно; • паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед • доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед; • паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно; • альбумин-связанный паклитаксел 100-150 мг/м² в 1, 8 и 15 дни или 260 мг/м² в 1 день каждые 3 нед; • доксорубин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед; • доксорубин 50 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед; • доцетаксел 75 мг/м² + капецитабин 950 мг/м² в дни 1-14 каждые 3 нед; • гемцитабин 1250 мг/м² в 1 и 8 дни + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед;
<p>Режимы с анти-HER2 препаратами</p> <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. + лопатиниб 1250 мг/сут. ежедневно

* первая доза 4 мг/кг;

** первая доза 8 мг/кг

АНТИ-HER2 ТЕРАПИЯ

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2 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 анти-HER2 терапии представлены в табл. 11.

Таблица 11. Стандартные режимы использования анти-HER-2 препаратов.

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 2 г/м²/сут. 1-14 дни каждые 3 нед.; • 1500 мг/сут. ежедневно в комбинации с ингибиторами ароматазы (летрозолом 2,5 мг/сут. ежедневно); • 1000 мг/сут. ежедневно в комбинации с трастузумабом 2 мг/кг еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг) или 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. (нагрузочная доза 8 мг/кг)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 мес. гормонотерапии и 2-3 курсов 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.

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.