

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А., Фролова М. А.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-113-144

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, рецепторы эстрогенов и прогестерона, мутация BRCA, Ki67, HER2

При планировании и проведении лекарственной терапии следует руководствоваться стремлением обеспечить всех больных максимально качественным и экономически доступным лечением. Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая онкомаммолога, медицинского онколога (химиотерапевта) и радиолога, а также по возможности морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии. Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификацию РМЖ осуществляют согласно системе TNM (7 издание, 2010 г.). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование (обозначается префиксом «С», от англ. «clinical») проводится на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое (определяется префиксом «р», от англ. «pathologic») — на основании заключения морфолога после изучения удалённых во время операции тканей. Патоморфологическое стадирование по значимости превосходит клиническое. Категории T и N, оцениваемые после неоадьювантной терапии, обозначаются префиксом «у»: «ус» — при клиническом стадировании или «ур» — при патоморфологическом стадировании, например, «урТ» или «урN».

Цитирование: Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 113–144

1.1. Клиническая классификация

1.1.1. Первичная опухоль (T)

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — нет признаков первичной опухоли

Tis (DCIS) протоковый рак in situ

Tis (LCIS) дольковый рак in situ

Tis (Paget) — рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком in situ (DCIS и/или LCIS) подлежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоциированную с раком Педжета, следует классифицировать на основании её размеров и характеристик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано.

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении

- T1mic — микроинвазия¹ ≤ 1 мм в наибольшем измерении
- T1a — опухоль >1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении
- T1b — опухоль >5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении
- T1c — опухоль >10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении

T2 — опухоль >20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении

T3 — опухоль >50 мм в наибольшем измерении

T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку² и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки)

- T4a — распространение на грудную стенку; инвазия грудных мышц без вовлечения в процесс элементов грудной стенки не должна классифицироваться как T4
- T4b — изъязвление и/или ипсилатеральные сателлитные кожные узелки и/или отёк (включая положительный симптом «лимонной корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака³

¹ Микроинвазия — распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани фокусом не более 1 мм в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению; использование суммы размеров отдельных фокусов для оценки категории T недопустимо. Наличие множественных фокусов микроинвазии должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

² Грудная стенка включает рёбра, межрёберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу и не включает грудные мышцы.

³ Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется эритемой и отёком кожи (положительный симптом «лимонной корочки») без чётко пальпируемого опухолевого узла. При патоморфологическом исследовании обычно обнаруживается присутствие опухолевых клеток в лимфатических сосудах кожи, хотя само по себе это не является необходимым и достаточным для установления диагноза «воспалительный рак». При отсутствии локализованного опухолевого узла и элементов опухоли в коже (по данным биопсии) используются клиническая категория T4d и патоморфологическая rTx. При оценке категории rT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4b и T4d, могут оцениваться как T1, T2 и T3, не влияя на стадирование.

- T4c — признаки, перечисленные в пп. T4a и T4b
- T4d — воспалительный (отечный) рак

1.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

Nx — состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (т.е. удалены ранее)

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — метастазы в ипсилатеральных смещаемых подмышечных лимфатических узлах I-II уровня

N2 — метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I-II уровня, спаянных или фиксированных между собой или с подлежащими тканями, либо клинически определяемые метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах при отсутствии клинически определяемого поражения подмышечных лимфатических узлов

- N2a — метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I-II уровня, спаянных или фиксированных между собой или с подлежащими тканями
- N2b — клинически определяемые метастазы только в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах при отсутствии клинически определяемого поражения подмышечных лимфатических узлов I-II уровня

N3 — метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах (III уровня) в сочетании или без метастазов в подмышечных лимфатических узлах I-II уровня, либо клинически определяемые метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с клинически определяемыми метастазами в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I-II уровня, либо метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов

- N3a — метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах
- N3b — метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах
- N3c — метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

1.1.3. Отдалённые метастазы (M)

M0 — нет признаков отдалённых метастазов

M1 — имеются отдалённые метастазы

1.2. Патоморфологическая классификация

1.2.1. Первичная опухоль (pT)

Принцип определения категории «Т» соответствует таковому для клинической классификации (см. раздел 1.1.).

1.2.2. Регионарные лимфатические узлы (pN)

Для определения категории pN необходимо выполнить подмышечную лимфаденэктомию (уровень I) в сочетании или без биопсии сентинальных лимфатических узлов. Если классификация основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она обозначается как (sn) (от англ. sentinel node), например pN1 (sn).

- pNx — недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены).
- pN0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не использовались.
- pN0 (I-) — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным гистологического и ИГХ исследований.
- pN0 (I+) — комплексы опухолевых клеток $\leq 0,2$ мм в регионарных лимфатических узлах (по данным гистологического и ИГХ исследований)
- pN1 — микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или метастазы во внутренних маммарных лимфатических узлах, выявленные при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов
 - pN1mic — микрометастазы ($>0,2$ мм, но $<2,0$ мм)
 - pN1a — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении
 - pN1b — метастазы во внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов
 - pN1c — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и во внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов
- pN2 — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутренних маммарных лимфатических узлов при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах
 - pN2a — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах с размерами, по крайней мере, одного комплекса опухолевых клеток $\geq 2,0$ мм
 - pN2b — клинически определяемое поражение внутренних маммарных лимфатических узлов при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

- pN3 — метастазы в ≥ 10 подмышечных лимфатических узлах; или в подключичных лимфатических узлах (III уровень); или в клинически определяемых ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с поражением ≥ 1 подмышечного лимфатического узла I–II уровня; или поражение ≥ 3 подмышечных лимфатических узлов и внутренних маммарных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов; или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах
 - pN3a — метастазы в ≥ 10 подмышечных лимфатических узлах с размерами, по крайней мере, одного комплекса опухолевых клеток $\geq 2,0$ мм или метастазы в подключичных лимфатических узлах (III уровень)
 - pN3b — метастазы в клинически определяемых ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с метастазами в ≥ 1 подмышечных лимфатических узлах или метастазы в ≥ 3 подмышечных лимфатических узлах и внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов
 - pN3c — метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

1.3. Степень дифференцировки ткани опухоли

Gx — степень дифференцировки невозможно установить

G1 — высокая степень дифференцировки ткани опухоли

G2 — умеренная степень дифференцировки ткани опухоли

G3 — низкая степень дифференцировки ткани опухоли

G4 — недифференцированная опухоль

1.4. Группировка рака молочной железы по стадиям

Группировка РМЖ по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка рака молочной железы по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1*	N0	M0
Стадия IB	T0, T1*	N1mic	M0
Стадия IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0

Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
*T1 включает T1mic			

2. РАННИЙ (ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ (ПЕРВИЧНО НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1. Диагностика

Диагноз РМЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза и осмотр;** осмотр включает бимануальную пальпацию молочных желез и лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдалённых метастазов;
- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;**
- **билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон;** МРТ молочных желез — по показаниям¹;
- **R-графию органов грудной клетки;** КТ / МРТ органов грудной клетки — по показаниям²;
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ / МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием** — по показаниям²;

¹ При BRCA-ассоциированном РМЖ, наличии имплантов в молочной железе, дольковом варианте, подозрении на мультицентричность/мультифокальность роста.

При местно-распространённом РМЖ (N+, размеры первичной опухоли ≥ 5 см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2 положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.

- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям²;
- **биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;**
- **определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;**
- **оценку функции яичников** (см. раздел 2.2.1.3, критерии менопаузы);
- консультацию медицинского генетика; определение мутаций BRCA1 /2 желательно выполнить:
 - при отягощённом семейном анамнезе;
 - пациенткам моложе 40 лет;
 - пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. В отдельных случаях, когда на первом этапе планируется оперативное лечение, биопсия опухоли может не выполняться; диагноз «рака молочной железы» в такой ситуации должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии).

При назначении неоадъювантной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 является обязательным; предпочтение отдаётся ИГХ методу. В отчёт об исследовании рецепторного статуса необходимо включить не только данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности окрашивания. Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удалённых тканей. При патоморфологическом исследовании удалённой опухолевой ткани должны быть определены:

- гистологический вариант опухоли;
- степень дифференцировки;
- состояние краёв резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 ИГХ методом; в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удалённой опухоли с учётом возможной гетерогенности опухоли;
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае предоперационной лекарственной терапии).

2.2. Лечение

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях РМЖ представлен на рис. 1.

2.2.1. РАННИЙ (ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

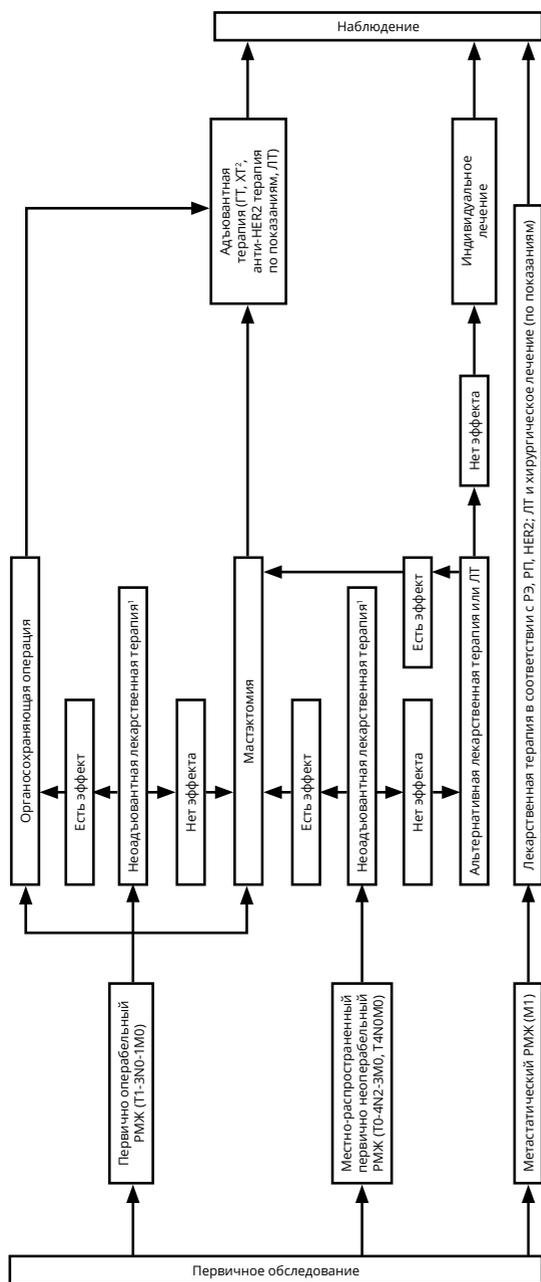
2.2.1.1. Общие принципы адъювантной лекарственной терапии

Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адъювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения больной. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

При опухолях небольших размеров (<0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной ГТ (при гормонозависимых опухолях) в такой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей.

План адъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов и стадии заболевания (табл. 2, 3). Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с ХТ, если таковая показана. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов ввиду высокого риска кардиотоксичности; адъювантная ХТ таксан-содержащими режимами должна проводиться одновременно с анти-HER2 терапией, если таковая показана. ГТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с продолжающейся анти-HER2 терапией (у больных с положительным HER2 статусом опухоли). ЛТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2 терапией. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим в полном объёме неоадъювантную ХТ. В тех случаях, когда план неоадъювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объёме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).



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

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

Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы.



Рисунок 2. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии рака молочной железы.

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Кi67 низкий¹ (<20%) • РП высокие² (>20%)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	<ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 отрицательный и наличие одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> – Кi67 высокий (>30%) – РП низкие (<20%)
Люминальный В (HER2 положительный)	<ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 положительный • Кi67 любой • РП любые
HER2 положительный (не люминальный)	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none"> • отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹ Значение Кi67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Кi67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, а $\geq 30\%$ – как высокое;

² Пороговым значением при определении РП считается 20%;

Таблица 3. Алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространённости рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный A	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> • большая степень распространения болезни: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4 поражённых метастазами регионарных лимфатических узлов; - $\geq T3$; • G3 В качестве ХТ рекомендуются режимы AC (4 курса) или DC (4 курса) (табл. 4)
Люминальный B (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ. Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): <ul style="list-style-type: none"> • при T1b-2N0: AC (4 курса) или DC (4 курса) (табл. 4); • при T3 или N+: ХТ антрациклинов и таксанами (4 курса AC \rightarrow 4 курса таксанов) (табл. 4)
Люминальный B (HER2 положительный)	ХТ + анти-HER2 терапия + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2 терапия не показаны. При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей ГТ) (табл. 5, 7) При T2-T4 (> 20 мм) или N+: антрациклины \rightarrow таксаны + анти-HER2 терапия (с последующей ГТ) (табл. 5, 7) При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH (6 курсов) (табл. 5)
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2 терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b (> 5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (табл. 5). При T1c-T4 (> 10 мм) или N+: антрациклины \rightarrow таксаны + анти-HER2 терапия (табл. 5, 7). При противопоказаниях к назначению антрациклинов рекомендуется режим DCH (6 курсов) (табл. 5)
Тройной негативный (протоковый)	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учётом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (табл. 8)

2.2.1.2. Адьювантная химиотерапия HER2-отрицательного рака молочной железы

Следует использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности; необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами. Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительнее еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте. Рекомендуемые режимы адьювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы

АС×4 ¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
АС×4→D×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
АС×4→P×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
АС×4→P×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
ДС×4 ^{2,3}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса

¹ Возможна замена доксорубина на эпирубин в равноэффективной дозе (соотношение равноэффективных доз доксорубина и эпирубина составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубина и доксорубина при использовании препаратов в равно эффективных дозах одинакова;

² Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима);

³ При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

2.2.1.3. Адьювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы

Адьювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает ХТ, анти-HER2 терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП). Рекомендуемые режимы адьювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

АС ¹ ×4→(D + трастузумаб ^{2,3})×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса одновременно с доцетакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.
АС ¹ ×4→(P + трастузумаб ^{2,3})×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений одновременно с паклитакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.
АС ¹ ×4→(P + трастузумаб ^{2,3})×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. одновременно с паклитакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

(P + трастузумаб) × 12 ⁴	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений одновременно с паклитакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.
(DC + трастузумаб) × 4 ^{4,5}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.
DCH × 6 ^{2,3,6}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб) × 4 ^{1,2,3}	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса; далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.
DCH × 6 ^{2,3,6}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,2,3,7}	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса; далее трастузумаб 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{2,3,6,7}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов; далее трастузумаб 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.

¹ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности.

² Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

³ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

⁴ Режим может быть использован при T1b (>5 мм, но ≤10 мм) и N0.

⁵ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима).

⁶ Режим может быть использован при противопоказаниях для назначения антрациклинов.

⁷ Режим может быть рекомендован больным, не получившим неоадьювантную терапию, при N≥2 и отсутствии в опухоли PЭ и PП; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес.

При использовании рекомендуемых режимов, предусматривающих введение трастузумаба одновременно с таксанами, минимальным объёмом адьювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным — в течение 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неоадьювантной терапии.

2.2.1.4. Адьювантная гормонотерапия рака молочной железы

Адьювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, проведения адьювантной ХТ или анти-HER2 терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (табл. 6, 7).

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адьювантной гормонотерапии рака молочной железы

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ²	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

¹ Могут использоваться независимо от функции яичников.

² Только для больных в менопаузе, в том числе достигнутой с помощью овариальной супрессии.

³ Только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адьювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

Вариант лечения	Примечания
Больные в менопаузе	
Тамоксифен 5 лет	
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия^{2,3,4} + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	Назначение овариальной супрессии целесообразно рассмотреть у пациенток молодого возраста (<40 лет) при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹ , особенно в случае сохранения функции яичников после нео-/адьювантной ХТ. В исследованиях SOFT и TEXT, овариальная супрессия в комбинации с тамоксифеном статистически значимо увеличила 8-летнюю безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с монотерапией тамоксифеном, а в комбинации с эксеместаном — только 8-летнюю безрецидивную выживаемость
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приёма тамоксифена; при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

Вариант лечения	Примечания
Больные в постменопаузе	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	При противопоказаниях к приёму тамоксифена; при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При противопоказаниях к приёму тамоксифена, при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения следует на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы

¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

² Оптимальная продолжительность овариальной супрессии с помощью аналогов ГРГ не определена; обычно назначается на срок 2–5 лет; в исследованиях по изучению роли овариальной супрессии в адъювантной ГТ длительность назначения аналогов ГРГ составляла 5 лет; **овариальная супрессия необходима в течение всего периода приёма ингибиторов ароматазы.**

³ При использовании с целью овариальной супрессии аналогов ГРГ необходимо контролировать уровень эстрадиола в сыворотке крови, особенно в случае назначения совместно с ингибиторами ароматазы.

⁴ У молодых женщин для достижения овариальной супрессии рекомендуется назначение аналогов ГРГ, подавляющих функцию яичников обратимо.

Тамоксифен может использоваться как у больных в постменопаузе, так и при сохранной функции яичников. Определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется. Следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

Ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным, достигшим стойкой постменопаузы, в том числе с помощью овариальной супрессии (см. критерии постменопаузы). Терапия 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 сердечнососудистой системы по сравнению с тамоксифеном. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны и сопоставимы по профилю токсичности.

Критериями постменопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:

- в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
- в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Аменорея, развившаяся в процессе или по окончании ХТ (нео-/адьювантной), не является достаточным признаком постменопаузы, и для оценки функции яичников необходимо определение ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 6):
 - вызывает обратимое подавление функции яичников;
 - не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; приём ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед. после первого введения аналогов ГРГ;
 - аналоги ГРГ вводятся ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое подавление функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое подавление функции яичников.

У молодых женщин, особенно не завершивших репродуктивную функцию, для достижения овариальной супрессии рекомендуется назначение аналогов ГРГ, подавляющих функцию яичников обратимо.

2.2.1.5. Остеомодифицирующие препараты в адьювантной терапии

Больным гормонозависимым РМЖ в постменопаузе (в т.ч. получающим овариальную супрессию) с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни могут быть назначены:

- бисфосфонаты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.) в течение 2 лет;
- витамин D 800 МЕ/сут. внутрь ежедневно + кальций 1500 мг/сут. внутрь ежедневно;
- контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год.

2.2.1.6. Неоадьювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очерёдность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неоадьювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ может быть назначена при HER2-положительном или тройном негативном фенотипе и позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект;
- 2) выявить больных с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа);
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить её в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

Неоадьювантная лекарственная терапия может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

- согласие больной на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должна быть обсуждена необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции; проведение неоадьювантной лекарственной терапии при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований;
- чёткие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе показано оперативное лечение с изучением характеристик удалённой опухоли;

Перед началом неоадьювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ в случае неоадьювантной лекарственной терапии представлен на рис. 3 и 4.

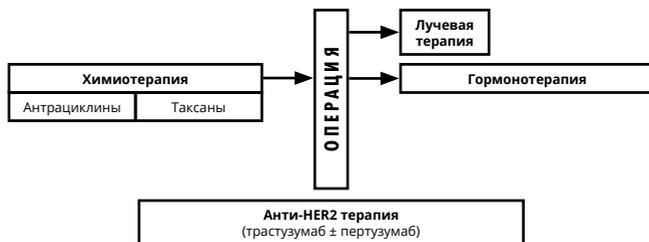
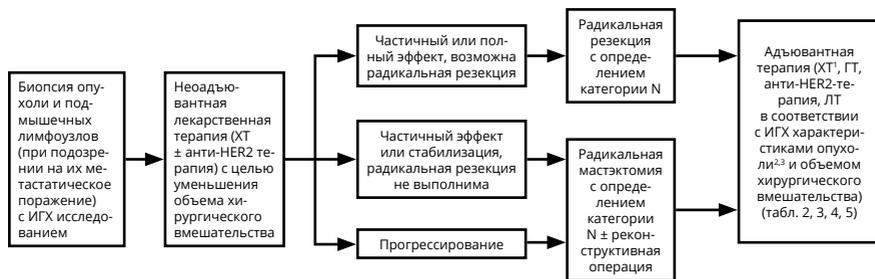


Рисунок 3. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадьювантной терапии.



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

² Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа.

³ Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.

Рисунок 4. Тактика лечения первично операбельного РМЖ (Т2N0M0, Т2N1M0, Т3N0M0, Т3N1M0) в случае неоадьювантной лекарственной терапии.

Режимы неоадьювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8. Основные принципы неоадьювантной лекарственной терапии:

- все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адьювантная ХТ, как правило, не назначается; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объёме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции;
- 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 осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения;
- при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не следует сокращать объём лечения менее, чем до 6–8 курсов.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
AC ¹ ×4→D×4	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
AC ¹ ×4→P×12	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
AC ¹ ×4→P×4	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
AC ¹ ×4→(D + карбо) ×4 ²	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
AC ¹ ×4→(P + карбо) ×12 ²	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 60 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC-2 в/в еженедельно, 12 введений
AC1×4→(P + карбо) ×4 ²	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
HER2-положительный	
AC ^{1,3} ×4→(D + трастузумаб) ^{4,5} ×4	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса одновременно с доцетакселом
AC ^{1,3} ×4→(P + трастузумаб) ^{4,5} ×12	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений одновременно с паклитакселом
AC ^{1,3} ×4→(P + трастузумаб) ^{4,5} ×4	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 4 курса одновременно с паклитакселом
DCH ×6 ⁶	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов
AC ^{1,3} ×4→(таксаны + трастузумаб ⁵ + пертузумаб) ⁴ ×4 ⁷	AC 1 раз в 3 нед., 4 курса → (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса
(DCH) ⁵ + пертузумаб) ×6 ⁷	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов

¹ Возможна замена доксорубина на эпирубицин в равно эффективной дозе (соотношение равно эффективных доз доксорубина и эпирубицина составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубицина и доксорубина при использовании препаратов в равно эффективных дозах одинакова.

² Режим может быть использован при тройном негативном фенотипе.

³ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности.

⁴ Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

⁵ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

⁶ Режим может быть использован при противопоказаниях для назначения антрациклинов.

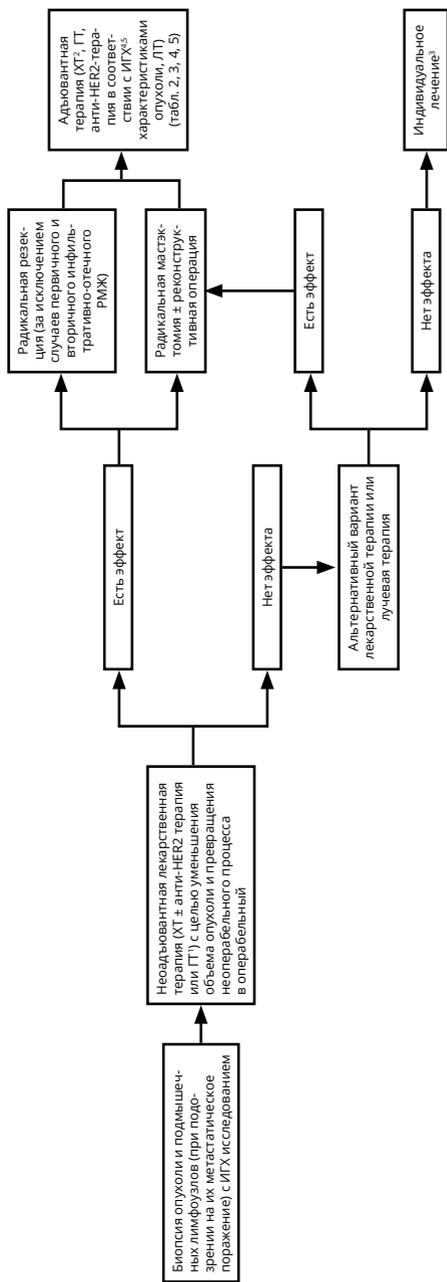
⁷ Режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или $\geq N1$.

2.2.2. Местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный рак молочной железы

Рак молочной железы T0–4N2–3M0, T4N0M0, в т.ч. инфильтративно-отёчная форма, является первично неоперабельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основной целью неоадьювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Тактика лечения местнораспространенного первично неоперабельного РМЖ представлена на рис. 3, 5.

Первичное обследование проводится в стандартном объёме (см. раздел 2.1), включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдалённых метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом.

Неоадьювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 8). Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадьювантная ГТ, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для неоадьювантной ГТ являются ингибиторы ароматазы.



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

² Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й-14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

³ Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

⁴ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа.

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

Рисунок 5. Тактика лечения местнораспространенного первично неоперабельного РМЖ (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).

Алгоритм назначения адъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объёме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);
- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями (см. раздел 2.2.1.4, табл. 6, 7);
- адъювантная анти-HER2 терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях:
 - больным, не получавшим неоадъювантную терапию, при N₂ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объёма лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в течение 12 мес.

2.2.3. Наблюдение после первичного лечения раннего и местно-распространённого рака молочной железы

Основной целью наблюдения является максимально ранее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы, так как это обеспечивает возможность радикального лечения. Наблюдение после первичного лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее — ежегодно. Рекомендуется ежегодно выполнять **двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца**. При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, лабораторное и инструментальное обследование (определение маркёров, R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) не рекомендуется.

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики. Рутинное (в отсутствие жалоб) выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (раздельное диагностическое выскабливание) не рекомендуется.

Следует обращать особое внимание на отдалённые 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 (1200–1500 мг/сут.), витамина D (400–800 МЕ/сут.) и бисфосфонатов (см. раздел 2.2.1.5.).

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

3. РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Диагностика

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 и рецидивных очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространённого РМЖ.

3.2. Лечение изолированных местных рецидивов

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли; см. раздел 2.1) и лечения (см. раздел 2.2). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии; выбор варианта лекарственной терапии должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние больного, в т.ч. остаточные явления токсичности ранее проведённого лечения. Рекомендуется:

- при тройном негативном фенотипе: адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов, если они назначались ранее);
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе: только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;
- при HER2-положительном фенотипе: ХТ + анти-HER2 терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП).

Следует рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения поражённой зоны.

Наблюдение после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном РМЖ.

3.3. Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учётом биологических маркёров (PЭ и PП, HER2, Ki67) и клиничко-анамнестических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые должны дополняться анти-HER2 терапией по показаниям. Системная терапия при необходимости может дополняться локальными видами лечения (лучевым и/или хирургическим). При метастазах в костях, особенно осложнённых болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение ОМА (см. соответствующий раздел «Рекомендаций»).

3.3.1. Гормонотерапия метастатического рака молочной железы

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют:

- быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;
- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- гормонорезистентные случаи.

Признаками висцерального криза являются:

- множественное метастатическое поражение внутренних органов;
- клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

Алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом РМЖ представлен на рис. 6.

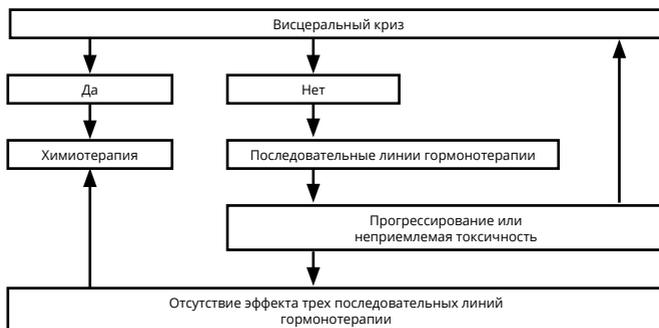


Рисунок 6. Алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

ГТ одной линии проводится до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий ГТ. Неэффективность трёх последовательных линий ГТ свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения ХТ. При выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников (пре- или постменопауза), предшествующую ГТ и её эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм ГТ больных в менопаузе представлен на рис. 7.

Больным с сохранной функцией яичников рекомендуется выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 2.2.1.4.) и назначить ГТ, рекомендованную больным в менопаузе. В отдельных случаях (например, при отказе больной от овариальной супрессии) могут быть назначены селективные модуляторы РЭ (рис. 7; табл. 9).

Одновременное использование ХТ и ГТ не рекомендуется.

Больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, может быть назначена ГТ ингибиторами ароматазы, тамоксифеном или фулвестрантом в сочетании или без анти-HER2 терапии.

Таблица 9. Рекомендуемые препараты и режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ²	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно
Антагонисты рецепторов эстрогенов ³	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
Фулвестрант + палбоциклиб ^{3,4}	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
Летрозол + палбоциклиб ^{3,5}	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед.
Летрозол + рибоциклиб ^{3,5}	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно + рибоциклиб 600 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Эксеместан + эверолимус ^{3,6}	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно
Прогестагены ³	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь ежедневно Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно

¹ Применяются с целью овариальной супрессии только у больных в пременопаузе; необходимо контролировать уровень эстрадиола в сыворотке крови, особенно в случае назначения совместно с ингибиторами ароматазы.

² Для больных в пременопаузе и постменопаузе.

³ Только для больных в менопаузе.

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

⁵ Для больных HER2-отрицательным РМЖ в качестве первой линии ГТ.

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

3.3.2. Химиотерапия метастатического рака молочной железы

ХТ показана следующим категориям больных:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза.

Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т.ч. адьювантной/неоадьювантной ХТ, если таковая проводилась. Если антрациклины не назначались ранее, то в первой линии следует отдать им предпочтение. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется. В табл. 10 представлены режимы ХТ, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ.

ХТ с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие серьезной токсичности. Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Антрациклиновые ¹
<ul style="list-style-type: none"> • АС: доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • ЕС: эпирубин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • FАС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • FЕС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубин 50–100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • САF: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.; • пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов); • доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 20 мг/м² в/в еженедельно; • эпирубин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел² 80 мг/м² в/в еженедельно; • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; • Nab паклитаксел 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Другие
<ul style="list-style-type: none"> • CMF: циклофосамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.; • капецитабин 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; • винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в неделю; • гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед.; • циклофосамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; • иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); • этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.

¹ Суммарная доза антрациклинов с учётом всех линий терапии, включая адъювантную, не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубина и 900 мг/м² для эпирубина.

² Рекомендуется еженедельное введение паклитаксела.

3.3.3. Анти-HER2 терапия метастатического рака молочной железы

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ГТ (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 11.

Таблица 11. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы

<p>Трастузумаб¹ 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 60 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; • паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно; • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; • винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед.; • капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.
<p>Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доцетаксел² 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.</p>

Трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.³

Лапатиниб³ 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.

Лапатиниб² 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно)

Лапатиниб² 1000 мг/сут. внутрь ежедневно + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед.

¹ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

² Увеличение количества курсов доцетаксела свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости.

³ Для больных, получавших трастузумаб.

3.4. Наблюдение за больными при метастатическом раке молочной железы

3.4.1. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения имеет целью оценить пользу проводимой терапии (эффект) и её возможные осложнения (токсичность) и внести необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.). Наблюдение включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования.

Оценку эффекта рекомендуется проводить после каждые 2–3 мес. ГТ и каждые 2–3 курсов ХТ с помощью 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 конкретной клинической ситуации. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьёзной токсичности;
- стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;
- прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения. При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии. Признаками прогрессирования являются:
 - появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);

- существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;
- ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения);
- немотивированная потеря веса (дифференцировать с токсичностью лечения);
- повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения);
- гиперкальциемия;
- появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке результатов сканирования костей следует иметь в виду, что процессы репарации метастазов в костях, начавшиеся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с ОМА), сопровождаются повышенным метаболизмом, что может создавать формальную картину прогрессирования за счёт появления на сканограммах новых очагов и увеличения накопления РФП в имевшихся очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

3.4.2. Наблюдение после окончания лечения

Больные с метастатическим процессом должны наблюдаться с частотой, позволяющей проводить максимально возможное паллиативное лечение, обеспечивающее контроль симптомов, наилучшее качество и максимальные сроки жизни.

4. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

4.1. Рак молочной железы у пациенток детородного возраста

Пациентки детородного возраста должны использовать надёжные средства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время после неё. На этапе обследования следует информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. При желании пациентки в будущем иметь детей желательна консультация врача-репродуктолога для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий (при потенциально излечимых стадиях РМЖ). Рекомендуются методами сохранения фертильности являются:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопас-

ность стимуляции суперовуляции у больных люминальным РМЖ не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аналогов ГРГ противоречивы. Методы вспомогательных репродуктивных технологий могут применяться только при наличии заключения онколога.

4.2. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ

При выявлении РМЖ у беременной женщины пациентка должна быть направлена в специализированное лечебное учреждение.