

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: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-105-134

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 онкомамолога, 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.

I. 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 удаленных 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». Группировка РМЖ по стадиям представлена в табл. 1.

I.1. Клиническая классификация

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 // Локальные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 105–134.

I.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 ее 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 отек (включая положительный симптом «лимонной корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака³
- T4c – признаки, перечисленные в пп. T4a и T4b
- T4d – воспалительный (отечный) рак

I.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

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 ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу и не включает грудные мышцы.

³ Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется эритемой и отеком кожи (положительный симптом «лимонной корочки») без четко 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 pTx. При оценке категории pT 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.

N_x – 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

- N_{2a} – метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I–II уровня, спаянных или фиксированных между собой или с подлежащими тканями
- N_{2b} – 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

- N_{3a} – метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах
- N_{3b} – метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах
- N_{3c} – метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

1.1.3. Отдаленные метастазы (M)

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов

M₁ – имеются отдаленные метастазы

1.2. Патоморфологическая классификация

1.2.1. Первичная опухоль (pT)

Принцип определения категории «T» 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 иммуногистохимического 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, выявлен-

ными 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

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 T1* T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Стадия IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Стадия IIIA	T0 T1* T2 T3	N2 N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0 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 отдаленных метастазов;
- **общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня щелочной фосфатазы, кальция, глюкозы;**
- **билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон;** МРТ молочных желез – по показаниям¹;
- **Р-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;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления радиофармпрепарата – по показаниям²;
- **биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;**
- **определение в опухолевой ткани рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), HER2 и Ki67;**
- **оценку функции яичников** (см. раздел 2.2.1.3, критерии менопаузы);
- консультацию медицинского генетика; **определение мутаций BRCA1/2 показано:**
 - при отягощенном наследственном 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. Биопсия опухоли может не выполняться, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае

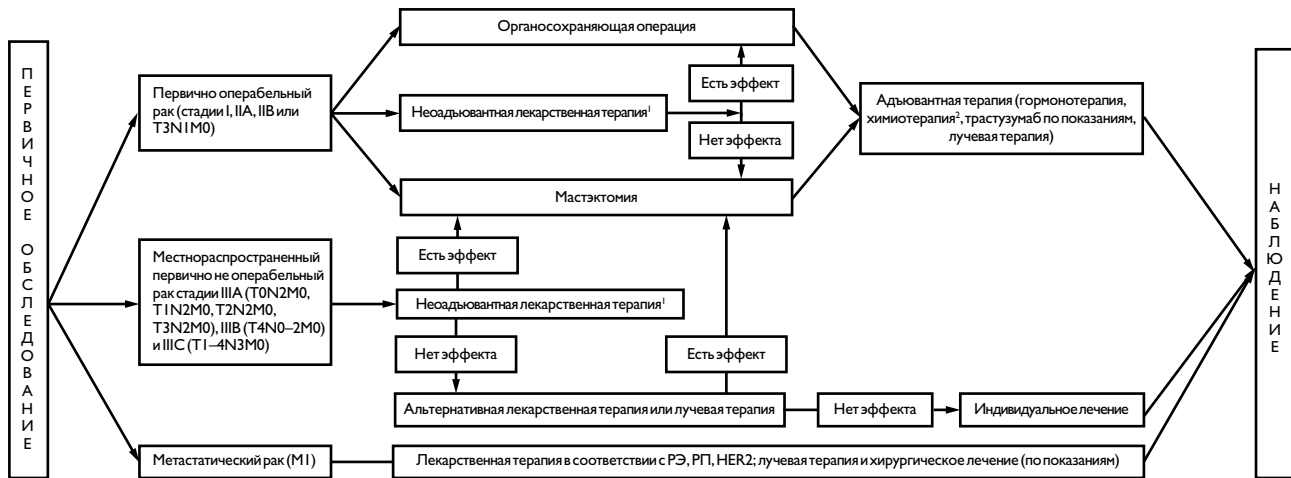
диагноз «рака молочной железы» должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии). При назначении предоперационной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 является обязательным; предпочтение отдается иммуногистохимическому (ИГХ) методу. В отчет об исследовании рецепторного статуса необходимо включить не только данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности окрашивания. 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 удаленных тканей. При патоморфологическом исследовании удаленной опухолевой ткани должны быть определены:

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

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

² При N+, больших размерах первичной опухоли (≥ 5 см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2 положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.



¹ Проведение неоадьювантной лекарственной терапии при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадьювантная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адьювантной терапии (табл. 4, 5), с обязательным соблюдением рекомендуемых доз и интервалов между курсами. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, ингибиторы ароматазы, колониестимулирующие факторы), при первично операбельном РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

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

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

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 ($\leq 0,5$ см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной гормонотерапии (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 (табл. 2, 3). Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапия (таксаны) может проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. Гормонотерапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и 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 методов адъювантной терапии представлена на рис. 2.



Рисунок 2. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии

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 • Ki67 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"> • Ki67 высокий (>30%) • РП низкие (<20%)
Люминальный В (HER2 положительный)	<ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные • HER2 положительный • Ki67 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 Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, $\geq 30\%$ – как высокое;

² Пороговым значением при определении РП считается 20%.

Таблица 3. Аджьювантная системная терапия в зависимости от молекулярно-биологического подтипа

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адьювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только гормонотерапия в большинстве случаев	Назначение адьювантной химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии) 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 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; - $\geq T3$; • III степень злокачественности. Если принято решение о назначении химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии), то в большинстве случаев можно ограничиться режимами АС или CMF (без таксанов) (табл.4).
Люминальный В (HER2 отрицательный)	Гормонотерапия + химиотерапия в большинстве случаев	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адьювантная гормонотерапия. Остальные больные: химиотерапия антрациклинами и таксанами в дополнение к гормонотерапии (табл.4).

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный В (HER2 положительный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия + гормонотерапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная гормонотерапия; химиотерапия и трастузумаб не показаны. При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна химиотерапия паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей гормонотерапией) (табл. 5). При T2-T4 (> 20 мм) или N+: антрациклины → таксаны + трастузумаб (с последующей гормонотерапией) (табл. 5). При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH (табл. 5).
HER2 положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b (> 5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможна химиотерапия паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (табл. 5). При T1c-T4 (> 10 мм) или N+: антрациклины → таксаны + трастузумаб (табл. 5). При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH (табл. 5).
Тройной негативный (протоковый)	Химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана; Производные платины могут быть включены в режим адъювантной химиотерапии у больных с доказанными мутациями гена BRCA (табл. 4).

2.2.1.2. Адъювантная (неоадъювантная) химиотерапия

При проведении адъювантной (неоадъювантной) химиотерапии следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной 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 предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной химиотерапии представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы

AC¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
ACx4 → D²x4	AC 1 раз в 3 нед., 4 цикла → гоцетаксел 75-100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла.

АС×4→Р×12	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
АС×4→Р×4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4→(D + карбо) ×4³	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4→(P + карбо) ×12³	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 60 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно, 12 введений
АС×4→(P + карбо) ×4³	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
СМF⁴	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрекат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов
DC^{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., 4 цикла

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

² При хорошей переносимости доцетаксела в дозе 75 мг/м² на последующих курсах доза препарата может быть увеличена до 100 мг/м² с обязательным профилактическим назначением **Г-КСФ (филаграстима)**.

³ При BRCA-ассоциированном РМЖ.

⁴ При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

⁵ С профилактическим назначением **Г-КСФ (филаграстима)**.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной химиотерапии HER2-положительного рака молочной железы

АС × 4 → (D¹ + трастузумаб^{2,3}) × 4	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел , 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб^{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
АС × 4 → (P + трастузумаб^{2,3}) × 4	АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 введения
(P + трастузумаб) × 12⁴	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ДСН × 6^{2,3,5,6}	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 циклов
FEC × 3 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 3^{1,7}	5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й день + эпирубицин 100 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., 3 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла

АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,7}	АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{5,6,8}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов

¹ При хорошей переносимости доцетаксела 75 мг/м² на последующих курсах доза препарата может быть увеличена до 100 мг/м² с обязательным профилактическим назначением Г-КСФ (филграстима).

² Введение трастузумаба начинается одновременно с таксанами (доцетакселом или паклитакселом). Длительность введения трастузумаба в составе неoadъювантной терапии должна составлять не менее 9–12 нед. Минимальная продолжительность введения трастузумаба с адъювантной целью составляет 12 недель (4 введения 1 раз в 3 нед. или 12 введений еженедельно), оптимальная продолжительность введения трастузумаба с адъювантной целью составляет 1 год (включая дооперационный этап).

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 При Т1b (>5 мм, но ≤10 мм) и N0.

⁵ При BRCA-ассоциированном РМЖ.

⁶ При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

⁷ Режим рекомендуется только в качестве неoadъювантной терапии при опухолях ≥T2 или ≥N1. Введение трастузумаба и пертузумаба начинается одновременно с доцетакселом.

⁸ Введение всех препаратов начинается одновременно. Режим рекомендуется только в качестве неoadъювантной терапии при опухолях ≥T2 или ≥N1.

2.2.1.3. Адъювантная (неoadъювантная) гормонотерапия

Адъювантная гормонотерапия показана всем больным с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2–статуса, проведения адъювантной химиотерапии или анти-HER2–терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в ≥ 1% клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима гормонотерапии зависит от функции яичников (табл. 6, 7).

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ²	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Экземестан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней <i>Лейпрорелин</i> 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 Аналоги ГРГ используются только у больных в пременопаузе при необходимости овариальной супрессии (ОС). Рекомендуется введение препаратов 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии в зависимости от функции яичников

Пременопауза	
Тамоксифен – 5 лет	
Тамоксифен – 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен – 5 лет → ингибиторы ароматазы – 5 лет	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
ОС ² + тамоксифен / ингибиторы ароматазы – 5 лет	При наличии показаний к проведению адъювантной химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии) и сохранной функции яичников после завершения химиотерапии
Менопауза	
Тамоксифен – 5 лет	
Ингибиторы ароматазы – 5 лет	При противопоказаниях к приему 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 – 5 лет	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 возраст ≤ 35 лет, сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии (см. «Критерии менопаузы»), Т3–4, поражение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов, III степень злокачественности; положительный HER2, высокий Ki67.

² ОС – овариальная супрессия; оптимальная продолжительность ОС не определена, обычно назначается на срок 2–5 лет; необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

Тамоксифен может использоваться как у больных в менопаузе, так и при сохранной функции яичников. Ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным, достигшим стойкой менопаузы (см. критерии менопаузы), в том числе с помощью овариальной супрессии. Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоэмболических 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. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равноэффективны.

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
 - от отсутствие химиотерапии, терапии тамоксифеном или торемифеном и ОС: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;

- в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адьювантной) аменорея не является достаточным 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 и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- 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; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 недель после первого введения аналогов ГРГ;
 - аналоги ГРГ вводятся ежемесячно;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. У молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГРГ, подавляющим функцию яичников обратимо.

2.2.1.4. Бисфосфонаты в адьювантной терапии

Большим гормонозависимым РМЖ в менопаузе (в т.ч. получающим овариальную супрессию) могут быть назначены бисфосфонаты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 6 мес. в течение 3–5 лет) как с целью профилактики остеопороза, так и с целью снижения риска рецидива болезни.

2.2.1.5. Неoadьювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неoadьювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;
- 2) улучшить прогноз в случае достижения полного патоморфологического ответа (по сравнению с большими, у которых не достигнут полный патоморфологический ответ), особенно при тройном негативном и HER2-положительном РМЖ;
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

Неoadьювантная лекарственная терапия может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

- согласие больной на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должна быть обсуждена необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
- доказанный инвазивный первично операбельный 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; проведение неoadьювантной лекарственной терапии при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований;
- четкие 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 удаленной опухоли;
- наличие факторов, свидетельствующих о высокой вероятности достижения полного патоморфологического ответа (тройной негативный фенотип, высокий Ki67, положительный HER2-статус, отсутствие РЭ и РП, высокая степень злокачественности).

Перед началом неoadьювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клиничко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. В качестве неoadьювантной лекарственной терапии используются те же методы (химиотерапия, гормонотерапия, анти-HER2-терапия), что и в адьювантной (табл. 3, 4, 5, 6).

Основные принципы неoadьювантной лекарственной терапии:

- следует использовать препараты и режимы с наибольшей ожидаемой эффективностью;
- все необходимые курсы химиотерапии рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если все запланированные курсы химиотерапии проведены до операции, адьювантная химиотерапия не назначается; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, то недостающие курсы проводятся после операции; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неoadьювантную химиотерапию антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная химиотерапия капецитабином (2000 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);
- 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 химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии менее чем до 6–8 курсов.

Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадьювантная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении неоадьювантной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы. Неоадьювантная химиотерапия при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в случае неоадьювантной лекарственной терапии при первично операбельном РМЖ представлен на рис. 3.

2.2.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы

РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечная форма, является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Основной целью лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Первичное обследование проводится в стандартном объеме (см. раздел «Диагностика»), включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом. Лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 3, 4, 5, 6). Тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 4.

2.2.3. Наблюдение после первичного лечения раннего и местнораспространенного рака молочной железы

Основной целью наблюдения является максимально раннее 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. Ежегодно

рекомендуется 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, рутинное лабораторное и инструментальное обследование (R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) не рекомендуется.

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

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 (1200–1500 мг/сут.) и витамина D (400–800 МЕ/сут.), а также остеомодифицирующих препаратов (бисфосфонаты, деносумаб) по показаниям.

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 PЭ, PП, 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 и местнораспространенного РМЖ.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения рецидивного и метастатического рака молочной железы

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в т.ч. с определением PЭ, PП, HER2 и Ki67 в рецидивной

опухоли) и лечения (см. раздел 2.2, посвященный адьювантной и неоадьювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной 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 PГ, HER2, Ki67) и клинико-анамнестических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые могут дополняться таргетной терапией по показаниям. При необходимости в дополнение к системной терапии могут проводиться локальные виды лечения (лучевой и хирургический). При метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение остеомодифицирующих препаратов (см. соответствующий раздел).

3.2.2. Гормонотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является гормонотерапия даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий гормонотерапии, а также 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.

Больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале химиотерапии, может быть назначена гормонотерапия (ингибиторами ароматазы) в сочетании с анти-HER2-препаратом (см. раздел 3.2.4.).

Гормонотерапия 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 гормонотерапии. Неэффективность трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии. При выборе варианта гормонотерапии следует учитывать функцию яичников, предшествующую гормонотерапию и ее эффективность, сопутствующую патологию. Алгоритм гормонотерапии больных в менопаузе представлен на рис. 5. Больным с сохранной функцией яичников могут быть назначены селективные модуляторы рецепторов эстрогенов или подавление функции яичников любым доступным способом в сочетании с гормонотерапией, рекомендованной больным

в менопаузе (рис. 5; табл. 8). Одновременное использование химио- и гормонотерапии не рекомендуется.

Таблица 8. Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней <i>Бусерелин</i> 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней <i>Лейпрорелин</i> 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.внутри ежедневно
Антагонисты рецепторов эстрогенов ³	<i>Фулвестрант</i> 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый мес. – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
Фулвестрант + палбоциклиб ^{3,4}	<i>Фулвестрант</i> 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.внутри в 1–21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол 1 мг/сут.внутри ежедневно <i>Летрозол</i> 2,5 мг/сут.внутри ежедневно
Летрозол + палбоциклиб ^{3,5}	<i>Летрозол</i> 2,5 мг/сут.внутри ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут.внутри в 1-21-й дни, интервал 1 нед.
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ³	Эксеместан 25 мг/сут.внутри ежедневно
Эксеместан + эверолимус ^{3,6}	Эксеместан 25 мг/сут.внутри ежедневно + эверолимус 10 мг/сут.внутри ежедневно
Прогестагены ³	Мегроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут.внутри ежедневно <i>Мегестрола ацетат</i> 160 мг/сут.внутри ежедневно

¹ Только для больных в пременопаузе.

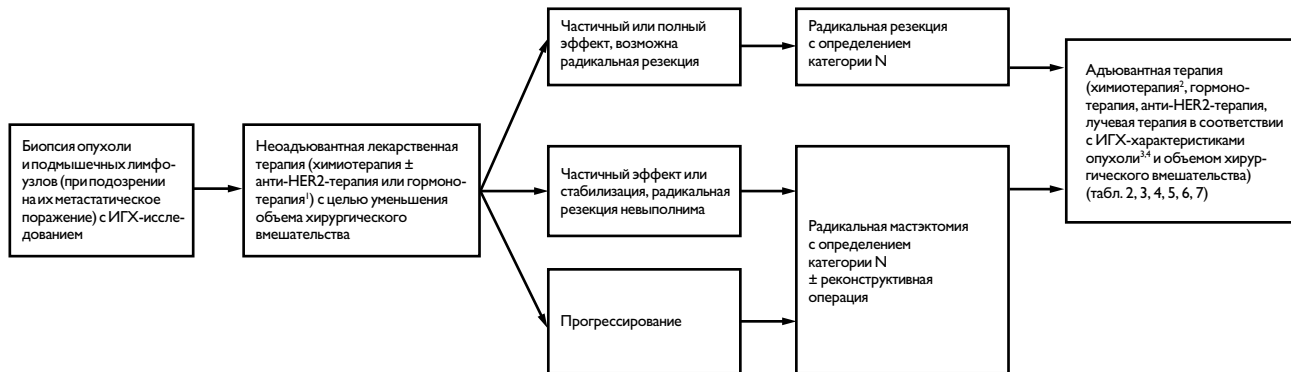
² Для больных в пременопаузе и менопаузе.

³ Только для больных в менопаузе.

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

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

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



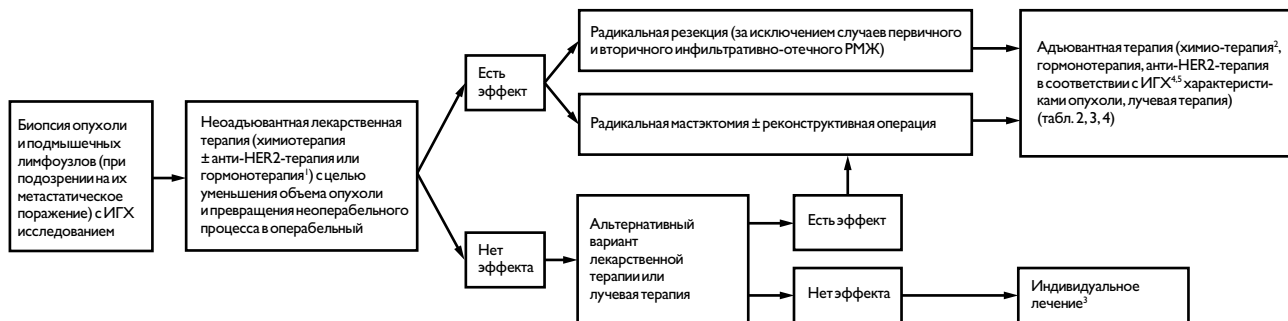
¹ Неoadjuвантная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

² Адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим неoadjuвантную химиотерапию в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия 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 неoadjuвантную химиотерапию антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адьювантная химиотерапия капецитабином (2000 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

³ Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа.

⁴ Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.

Рисунок 3. Тактика лечения первично операбельного РМЖ [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0)] в случае неoadjuвантной лекарственной терапии



¹ Неоадьювантная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

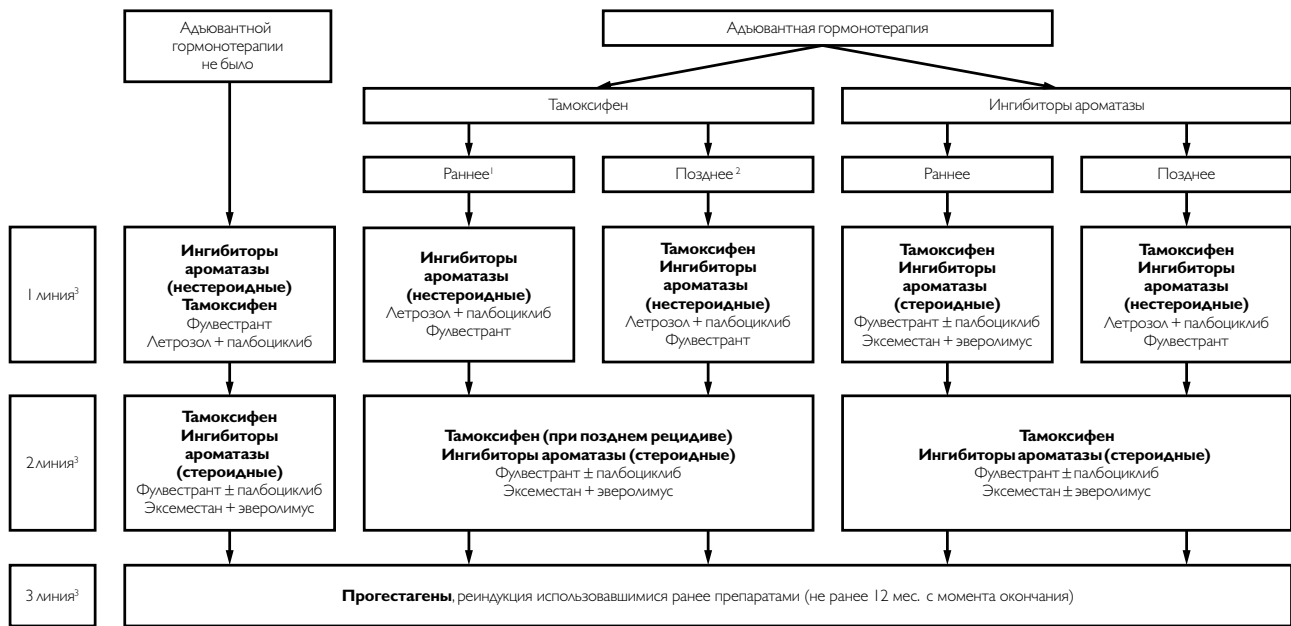
² Адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную химиотерапию в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде. Больным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

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



¹ ≤ 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии

² ≥ 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии

³ Вариант гормонотерапии зависит от предшествующего лечения и его эффективности

Рисунок 5. Алгоритм выбора терапии люминального РМЖ у больных в менопаузе в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности

3.2.3. Химиотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы

Химиотерапия показана следующим категориям больных:

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

Стандарта химиотерапии 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/неoadьювантной химиотерапии, 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 антрациклинсо-держающие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется. В табл. 9 представлены режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ.

Химиотерапия 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 химиотерапии, 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.

Таблица 9. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ

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: эпирубицин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • FAC: 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.; • FEC: 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубицин 50-100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • SAF: 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; • эпирубицин 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; • гоцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; • паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; • альбумин-связанный паклитаксел 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

Другие
<ul style="list-style-type: none"> • СМФ: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 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.; • циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); • иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; • этопозиг 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.

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

² Рекомендуется еженедельное введение паклитаксела.

3.2.4. Таргетная (анти-HER2) терапия

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). 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. 10.

Таблица 10. Режимы анти-HER2-терапии рецидивного и метастатического РМЖ

<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.; • 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. + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.</p>
<p>Трастузумаб-эманзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.²</p>
<p>Лапатиниб² 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.</p> <p>Лапатиниб² 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно).</p> <p>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.</p>

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 Для больных, получавших трастузумаб.

3.3. Наблюдение за больными при рецидивном и метастатическом раке молочной железы

3.3.1. Наблюдение в процессе лечения.

Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения имеет целью оценить пользу проводимой терапии (эффект) и ее 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 каждых 2-3 мес. гормонотерапии и каждых 2-3 курсов химиотерапии 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 серьезной 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 репарация метастазов в костях, начавшаяся в результате эффективной противоо-

пухоловой терапии (в сочетании с остеомодифицирующими агентами) и сопровождающаяся повышенным метаболизмом, может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на сканограммах новых очагов и увеличения накопления радиофармпрепарата в имевшихся очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

3.3.2. Наблюдение после окончания лечения

Наблюдение после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном РМЖ. 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 надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время после нее. Следует предупредить пациентку 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 деторождения в перспективе. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аналогов ГРГ противоречивы.

4.2. Рак молочной железы у беременных

4.2.1. Общие положения

Пациентка и ее родственники должны быть полностью информированы о возможных вариантах лечения и рисках для матери и плода. При отказе от сохранения беременности и решении начать лечение беременность может быть прервана на любом сроке с последующим обследованием и лечением в соответствии с общепринятыми стандартами. При желании пациентки (и ее семьи) сохранить беременность план обследования и лечения должен быть обсужден консилиумом в составе акушера-гинеколога, хирурга, химиотерапевта, психолога, генетика. Пациентка и ее родственники должны быть информированы о заключении консилиума. Тактика обследования и лечения определяется сроком беременности и особенностями заболевания (иммунофенотип опухоли, стадия).

4.2.2. Особенности диагностики

Первичное обследование беременной пациентки проводится после осмотра акушером-гинекологом и предоставления заключения о сроке беременности и функциональном состоянии плода. План обследования должен быть обсужден с пациенткой; применение методов с использованием рентгеновского излучения требует подписания информированного согласия. Обследование проводится до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

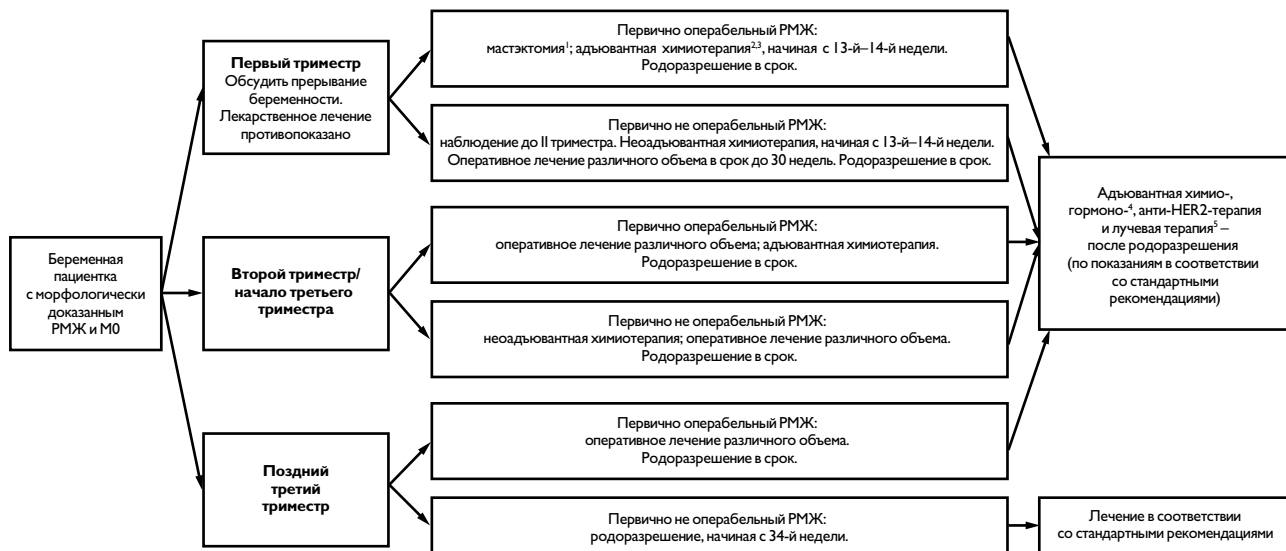
- **сбор анамнеза и осмотр;**
- **общий и биохимический анализы крови;**
- **ЭКГ, ЭХО-КГ (по показаниям);**
- **УЗИ молочных желез и регионарных зон;**
- **УЗИ брюшной полости и малого таза;**
- **билатеральную маммографию** (возможна при абдоминальной защите плода);
- **R-графию грудной клетки** (возможна при абдоминальной защите плода) –по показаниям;
- МРТ молочных желез без контрастирования (возможна по показаниям во II и III триместрах);
- МРТ органов грудной и брюшной полости без контрастирования (возможна по показаниям во II и III триместрах);
- КТ, радиоизотопное исследование костей, ПЭТ-КТ в период беременности противопоказано. Возможно выполнение МРТ без контрастирования для диагностики метастазов в костях;
- **биопсия опухоли с патоморфологическим и ИГХ исследованием опухолевой ткани** проводится на любом сроке беременности;
- **генетическое обследование** с определением возможных мутаций генов BRCA1/2, CHEK2 у всех беременных пациенток;
- консультация психолога – по показаниям.

4.2.3. Лечение

Общие принципы лечения РМЖ в период беременности сходны с таковыми в обычной практике, однако существует ряд ограничений для каждого метода в зависимости от срока беременности. До начала лечения пациентка должна быть информирована о плане лечения, его цели и рисках для матери и плода, а также должна подписать информированное согласие на лечение. После завершения беременности лечение проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. При выявлении РМЖ в III триместре беременности возможны преждевременные

роды, начиная с 34 недели с последующим стандартным противоопухолевым лечением. Тактика лечения РМЖ I-III стадий при беременности представлена на рис. 6.

При выявлении у беременной женщины РМЖ IV стадии необходимо оценить возможность вынашивания беременности и родоразрешения с учетом срока беременности, агрессивности опухоли и степени распространения заболевания. Например, при выявлении во II–III триместрах беременности РМЖ IV стадии с минимальными проявлениями болезни может быть начата химиотерапия с последующим родоразрешением в срок и дальнейшим лечением в соответствии со стандартными рекомендациями. При выявлении в I триместре беременности РМЖ IV стадии с массивным поражением внутренних органов, агрессивным течением необходимо приложить все усилия, чтобы убедить пациентку (и ее родных) в целесообразности прерывания беременности.



¹ Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии возможно при любом сроке беременности. Органосохраняющие операции возможны, начиная со II триместра по показаниям.

² Химиотерапия возможна, начиная с 13-й–14-й недели беременности, и должна быть завершена к 35-й–37-й неделе беременности. Могут использоваться стандартные режимы AC/EC, таксаны (предпочтительны еженедельные введения паклитаксела; данные о безопасности препарата при беременности ограничены), карбоплатин (при BRCA-ассоциированном РМЖ). Редукция доз и увеличение интервалов между курсами не требуется за исключением случаев специфической токсичности. Расчет дозы проводится с учетом фактического веса больной на момент лечения.

³ Анти-HER2-терапия противопоказана при беременности.

⁴ Гормонотерапия противопоказана при беременности.

⁵ Лучевая терапия противопоказана при беременности.

Рисунок 6. Тактика лечения рака молочной железы I–III стадий у беременных