ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-09

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, рецепторы эст- рогенов и прогестерона, мутация BRCA, Ki67, HER2

При планировании и проведении лекарственной терапии следует руковод- ствоваться стремлением обеспечить всех больных максимально качественным и экономически доступным лечением. Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта) и врача-радиотерапевта, а также по возможности пато- морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и си- стемные методы терапии. Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональ- ную и социальную сферы. При невозможности проведения рекомендован- ных методов лечения (наличие противопоказаний) необходимо составить индивидуальный план лечения. Общими противопоказаниями являются случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования РМЖ.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-классификацию AJCC (8-ое издание, 2017 г.). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование (обозначается префиксом «с», от англ. «clinical») проводится на основании ре- зультатов 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 Т и N,

**Цитирование:** *Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюлян- дин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокаче- ственные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).09*

оцениваемые после неоадъювантной терапии, обозначаются префиксом «y»:

«ус» — при клиническом стадировании или «yp» — при патоморфологическом стадировании, например, «ypT» или «ypN».

## Клинико-патологическая классификация

### Первичная опухоль (Т) — клиническая и патологическая классификация

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категории Т | Критерии Т | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки опухоли | |
| Т0 | Нет признаков первичной опухоли | |
| Тis (DCIS) | Протоковая карцинома *in situ* | |
| Тis (Педжета) | Рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/ или раком *in situ* (DCIS) под- лежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоцииро- ванную с раком Педжета, следует классифицировать на основании ее размеров и характери- стик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано | |
| T1 | Опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении | |
| Т1mic | Mикроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении |
| Т1а | Опухоль > 1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении |
| Т1в | Опухоль > 5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении |
| Т1с | Опухоль > 10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении |
| Т2 | Опухоль > 20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении | |
| ТЗ | Опухоль > 50 мм в наибольшем измерении | |
| Т4 | Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/ или кожу (изъязвление или макроскопические узелки); изолированная инвазия дермы не классифи- цируется как T4 1 | |
| Т4а | Распространение на грудную стенку; инвазия или тесное прилегание к грудным мышцам в отсутствие вовлечения в процесс элементов грудной стенки не класси- фицируется как T4a |
| Т4b | Изъязвление и/ или ипсилатеральные макроскопические сателлитные узелки и/ или отек кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака |
| Т4с | Признаки T4a и T4b |
| Т4d | Воспалительный рак |

***1*** *Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу и не включает грудные мышцы.*

### Регионарные лимфатические узлы (N)

##### Клиническая классификация (сN) 1

|  |  |
| --- | --- |
| Категории cN | Критерии cN |
| cNx | Состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (удалены ранее) |
| cN0 | Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным клинического осмотра и обследования |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категории cN | Критерии cN | |
| cN1 | Метастазы в смещаемых ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней | |
| cN1mi | Микрометастазы (комплексы около 200 клеток с наибольшим размером более 0,2 мм, но менее 2 мм) |
| cN2 | Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам, или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах  в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов | |
| cN2a | Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уров- ней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам |
| cN2b | Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышеч- ных лимфатических узлов |
| сN3 | Mетастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах в соче- тании или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни)  или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфати- ческих узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни)  или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах (независимо от со- стояния подмышечных и внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов) | |
| cN3a | Mетастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах |
| cN3b | Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни) |
| cN3c | Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах |

***1*** *Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтвержде- ния метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкогоигольной аспирацион- ной/ core-биопсии (f).*

##### Патологическая классификация (pN) 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категории pN | Критерии pN | |
| рNx | Состояние лимфатических узлов не может быть оценено (не удалены для патологического исследования или удалены ранее) | |
| pN0 | Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют или имеются только изолирован- ные опухолевые клетки | |
| pN0 (i+) | Только изолированные опухолевые клетки (скопления опухолевых клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении) в лимфатических узлах |
| pN0 (mol+) | Позитивный молекулярный ПЦР тест; изолированные опухолевые клетки не определяются |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категории pN | Критерии pN | |
| pN1 | Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/ или микро- или макрометастазы в клинически негативных внутренних маммарных (парастернальных) лимфа- тических узлах, выявленные с помощью БСЛУ | |
| pN1mi | Микрометастазы (скопления около 200 клеток более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в наи- большем измерении) |
| pN1a | Метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении |
| pN1b | Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) сенти- нальных лимфоузлах, исключая изолированные опухолевые клетки |
| pN1c | Признаки pN1a и pN1b |
| pN2 | Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое пораже- ние ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов | |
| pN2a | Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопле- ние опухолевых клеток ≥ 2 мм) |
| pN2b | Клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов (± микроскопическое подтверждение) при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов |
| pN3 | Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах  или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (пара- стернальных) и подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни)  или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макроскопическим поражением по данным БСЛУ ипсилатеральных клинически интактных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов  или поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов | |
| pN3a | Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах |
| pN3b | pN1a или pN2a в сочетании с cN2b (клинически определяемым поражением вну- тренних маммарных (парастернальных) лимфоузлов)  или pN2a в сочетании с pN1b |
| pN3c | Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах |

***1*** *Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтвержде- ния метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкогоигольной аспирацион- ной/ core-биопсии (f) соответственно (без последующего удаления лимфоузлов).*

### Отдаленные метастазы (М)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категории М | Критерии М | |
| сМ0 1 | Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов | |
| cM0 (i+) | Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов  в сочетании с наличием опухолевых клеток или комплексов опухолевых клеток размером не более 0,2 мм, определяемых микроскопически или с помощью молекулярных технологий в крови, костном мозге или иных не регионарных тканях при отсутствии клинических симптомов или признаков метастазов |

|  |  |
| --- | --- |
| Категории М | Критерии М |
| cM1 | Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуа- лизации |
| pM1 | Любой гистологически доказанный метастаз в отдаленном органе или метастаз в нере- гионарных лимфоузлах размером более 0,2 мм |

***1*** *Категория сМ0 не требует подтверждения с помощью методов визуализации.*

## Клиническая (анатомическая) классификация

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Категория T | Категория N | Категория M | Стадия |
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1 | N0 | M0 | IA |
| T0 | N1mi | M0 | IB |
| T1 | N1mi | M0 |
| T0 | N1 | M0 | IIA |
| T1 | N1 | M0 |
| T2 | N0 | M0 |
| T2 | N1 | M0 | IIB |
| T3 | N0 | M0 |
| T0 | N2 | M0 | IIIA |
| T1 | N2 | M0 |
| T2 | N2 | M0 |
| T3 | N1 | M0 |
| T3 | N2 | M0 |
| T4 | N0 | M0 | IIIB |
| T4 | N1 | M0 |
| T4 | N2 | M0 |
| Любая Т | N3 | M0 | IIIC |
| Любая Т | Любая N | M1 | IV |

* 1. **Гистологическая степень злокачественности опухоли (G)**

|  |  |
| --- | --- |
| Категория G | Критерии G |
| Gx | Категория G не может быть определена |
| G1 | Низкая степень злокачественности (благоприятный вариант), 3–5 баллов по шкале SBR 1 |
| G2 | Умеренная степень злокачественности (промежуточный вариант), 6–7 баллов по шкале SBR |
| G3 | Высокая степень злокачественности (неблагоприятный вариант), 8–9 баллов по шкале SBR |

***1*** *SBR — шкала Scarff– Bloom– Richardson, Ноттингемская модификация.*

# РАННИЙ (ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ)

**И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ (ПЕРВИЧНО НЕ ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

## Диагностика

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

* выяснение жалоб и сбор анамнеза с целью выявления клинико-анамнести- ческих особенностей пациента и заболевания, а также факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения;
* общий осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию внутренних орга- нов, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания;
* общий (клинический) анализ крови развернутый;
* биохимический общетерапевтический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), почек (мочевина, креатинин), уровень глюкозы, кальция;
* исследование свертывающей системы крови (коагулограмма);
* общий (клинический) анализ мочи;
* билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; МРТ молочных желез — по показаниям 1;
* R-графию органов грудной клетки; КТ / МРТ органов грудной клетки — по показаниям 2;
* УЗИ органов брюшной полости и малого таза; КТ / МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям 2;
* радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и / или КТ / МРТ зон накопления РФП — по показаниям 2;
* биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
* определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;
* исследование уровня ФСГ и общего эстрадиола в сыворотке крови для оценки функции яичников 3 (см. раздел 2.2.1.5, «Критерии менопаузы»);

***1*** *Показаниями к выполнению МРТ молочных желез являются возраст до 30 лет, наличие герминальных мутаций BRCA1 / 2, высокая рентгенологическая плотность молочных желез, наличие имплантатов молоч- ных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования, наличие доль- кового рака in situ.*

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

***3*** *При гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций.*

* консультацию медицинского генетика с определением герминальных мутаций BRCA1 / 2 методом ПЦР при следующих показаниях:
  + отягощенный семейный анамнез (наличие у близких родственников РМЖ в возрасте ≤ 50 лет, РМЖ у мужчины, рака яичников, метастати- ческого рака предстательной железы, рака поджелудочной железы);
  + пациенты моложе 45 лет;
  + пациенты моложе 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
  + первично множественный РМЖ;
  + РМЖ у мужчин.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии пер- вичной опухоли, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. Для адекватного клинического стадирования и определения оптимальной тактики лечения в дополнение к верификации опухоли в молоч- ной железе рекомендуется морфологическое исследование подозрительных в отношении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (цитологическое или гистологическое и ИГХ). Биопсию опухоли рекомендуется выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение. В от- дельных (исключительных) случаях при невозможности выполнения биопсии опухоли рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологиче- ским исследованием микропрепарата для морфологического подтверждения диагноза. 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 отдается 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 окра- шивания. Опухоли с содержанием < 1 % окрашенных на РЭ ядер считаются отрицательными по РЭ, с содержанием от 1 до 10 % окрашенных ядер — слабо- положительными, с содержанием > 10 % окрашенных ядер — положительными по РЭ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложноотрицательного результата определе- ния РЭ. Больные с опухолями, положительными по РП и отрицательными по РЭ могут быть кандидатами для ГТ, однако, данные об эффективности этого метода в данной подгруппе больных ограничены.

Интерпретация морфологом результатов определения РЭ должна включать оценку конкордантности результатов ИГХ и гистологического исследований. Так, например, дольковые и протоковые инвазивные карциномы низкой степе- ни злокачественности, «чистые» тубулярные, крибриформные и муцинозные карциномы, а также инкапсулированная и солидная папиллярные карциномы крайне редко бывают отрицательными по РЭ, в то время как метапластическая карцинома (все типы), аденокистозная карцинома (и другие карциномы, похожие на рак слюнной железы), секреторная карцинома и карцинома с апокринной

дифференцировкой, наоборот, крайне редко бывают положительными по РЭ. При дискордантности данных гистологического и ИГХ исследований клиницист должен обсудить с морфологом возможные причины расхождения в полученных результатах и при необходимости назначить повторное тестирование или полу- чение мнения второго морфолога с целью уточнения иммунофенотипа опухоли. Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компонен-

те опухоли. При неопределенном результате ИГХ анализа HER2 (2 +) следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанав- ливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При патоморфологическом исследовании удаленной опухоли должны быть определены:

* + - гистологический вариант опухоли;
    - степень злокачественности;
    - состояние краев резекции;
    - выраженность лимфоваскулярной инвазии;
    - состояние подмышечных лимфоузлов;
    - содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 ИГХ методом; в случае отрицательных зна- чений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удаленной опухоли и / или метастатических лимфоузлах с учетом возможной гетеро- генности опухоли;
    - выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регио- нарных лимфоузлах (в случае предоперационной лекарственной терапии); предпочтительной для оценки степени выраженности патоморфологическо- го ответа является система RCB (Residual Cancer Burden; бесплатный онлайн калькулятор доступен на сайте [http://www.mdanderson.org](http://www.mdanderson.org/) / education-and- research / resources-for-professionals / clinical-tools-and-resources / clinical- calculators / calculators-cellularity-guide. pdf), однако, может использоваться и любой другой способ с указанием его варианта (по автору).

## Лечение

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

Мастэктомия

Нет эффекта

Первично операбельный РМЖ (T1–3N0–1M0)

Есть эффект

Адъювантная терапия (ГТ, ХТ2, анти-HER2-те- рапия3

по показаниям, ЛТ)

|  |  |
| --- | --- |
| Органосохраняющая операция |  |
|  |
| Есть эффект  Неоадъювантная лекарственная терапия1 | |

***1*** *Неоадъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических ис- следований. Неоадъювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (табл. 8) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, филграстим), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.*

Неоадъювантная лекарственная терапия1

Нет эффекта

Альтернативная лекарственная терапия или ЛТ

Есть эффект

Нет эффекта

Индивидуальное лечение

Лекарственная терапия в соответствии с РЭ, РП, HER2; ЛТ и хирургическое лечение (по показаниям)

Метастатиче- ский РМЖ (М1)

Местно-распро- страненный первично не операбельный РМЖ (T0–4N2–3M0, T4N0M0)

Наблюдение

Первичное обследование

***2*** *Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, ре- комендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде; больным РМЖ с тройным не- гативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухо- ли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (неза- висимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/ м 2 в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) (табл. 4).*

***3*** *Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антраци- клинами и/ или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регио- нарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморо- фоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювант- ная терапия трастузумабом-эмтанзином 3,6 мг/ кг в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).*

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

### Ранний (первично операбельный) рак молочной железы (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии)

##### Стадия 0 (ТisN0М0), протоковый рак *in situ*

Для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной и резе- цированной (в случае выполнения органосохраняющей операции) молочной железе при положительных РЭ во внутрипротоковом (*in situ*) раке рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной гормонотерапии c использованием одного из следующих режимов:

* + - тамоксифен 20 мг / сут. внутрь ежедневно в течение 5 лет у больных в пре- и постменопаузе
    - тамоксифен 5 мг / сут. внутрь ежедневно в течение 3 лет у больных в пре- и постменопаузе;
    - ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг / сут. или анастрозол 1 мг / сут. или эксеместан 25 мг / сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет у больных в стойкой менопаузе.

Овариальная супрессия при TisN0M0 не показана. Химиотерапия при TisN0M0 не показана.

##### Общие принципы адъювантной лекарственной терапии инвазивного РМЖ

Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локаль- ным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адъювантного ле- чения, 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 c N0, являющих- ся 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 принадлеж- ности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов и стадии заболевания (табл. 2, 3). Адъювантная лекарственная терапия должна начи- наться с ХТ, если таковая показана. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов ввиду высокого риска кардиотоксич- ности; 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 одновре- менно 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. Ре- комендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

Адъювантная ХТ, как правило, не рекомендуется больным, получившим стан- дартный объем неоадъювантной ХТ (табл. 8); исключение составляют больные тройным негативным и HER2-позитивным РМЖ с выраженной резидуальной опухолью (RCB II–III) (табл. 4, 5). В тех случаях, когда план неоадъювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется прове- дение недостающих курсов лечения в послеоперационном периоде.

**Анти‑HER2 терапия**

(трастузумаб ± пертузумаб) при HER2-положительном РМЖ

**ОПЕР АЦИЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Химиотерапия** | |
| Антрациклин- содержащий режим | Таксан-содер- жащий режим |

**Лучевая терапия**

(по показаниям)

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

**Гормонотерапия** при люминальном РМЖ

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

|  |  |
| --- | --- |
| Молекулярно-биологический подтип | Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа |
| Люминальный А | Наличие всех факторов:   * РЭ положительные * HER2 отрицательный * Ki67 низкий1 (≤ 20 %) * РП высокие2 (≥ 20 %) |
| Люминальный В (HER2 отрицательный) | * РЭ положительные * HER2 отрицательный и наличие одного из следующих факторов: * Ki67 высокий (≥ 30 %) * РП низкие (< 20 %) |
| Люминальный В (HER2 положительный) | * РЭ положительные * HER2 положительный * Ki67 любой * РП любые |
| HER2 положительный (не люминальный) | * HER2 положительный * РЭ и РП отрицательные * Ki67 любой |
| Базальноподобный | * 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 ≤ 10 %, следует расценивать как низкое, а ≥ 30 % − как высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30 % при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-мор- фологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.).*

***2*** *Пороговым значением при определении РП считается 20 %.*

**Таблица 3.** Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии

в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности рака молочной железы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Молекулярно- биологический подтип | Рекомендуемая адъювантная системная терапия | Примечания |
| Люминальный А | Только ГТ  в большинстве случаев | Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов:   * большая степень распространения болезни:   – ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов;  – ≥ Т3.  В качестве ХТ рекомендуются режимы АС / ЕС (4 цикла) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 цикла) (табл. 4, рис. 2) |
| Люминальный В (HER2 отрица- тельный) | ХТ в большинстве случаев + ГТ | При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ  Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ):   * при T1b-с и N0: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; * при Т2 и N0: в большинстве случаев АС / ЕС (4 цикла) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 цикла) или CMF (при   противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов) (6 циклов) (табл. 4);   * при T3 или N+: в большинстве случаев ХТ антрациклинами   и таксанами (4 цикла АС / ЕС  4 цикла доцетаксела / 12 ежене- дельных введений паклитаксела) (табл. 4, рис. 2)   * при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0–1 (при поражении не более 3 подмышечных лимфоузлов) прове- дение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ |
| Люминальный В (HER2 положи- тельный) | ХТ + анти-HER2- терапия + ГТ | При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-те- рапия не показаны.  При T1b, с (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ без антрацикли- нов (паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетак- сел + циклофосфамид) (4 цикла) в сочетании с трастузумабом  в течение 12 мес. (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).  При Т2–Т3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла АС / ЕС  4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных  введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) или DCH (доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2).  После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Молекулярно- биологический подтип | Рекомендуемая адъювантная системная терапия | Примечания |
| HER2 положи- тельный (не люминальный) | ХТ + анти-HER2- терапия | При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.  При T1b, с (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (12 еженедельных введений) или 4 цикла DC (доцетаксел + циклофосфамид) (без антрациклинов) в сочетании с трастузума- бом в течение 12 месяцев (табл. 5, рис. 2).  При Т2–Т3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла АС / ЕС  4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) или доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти- HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) (табл. 5, рис. 2).  После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия |
| Тройной негативный | ХТ с включением антрациклинов и таксанов | При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.  При T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (доцетаксел + циклофосфамид).  При T1c–T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла АС / ЕС  4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела)  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 учетом 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, рис. 2) |

##### Адъювантная 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 кур- сами. Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте. Реко- мендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

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

|  |  |
| --- | --- |
| AC × 4 1 | Доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |
| AC × 4 1,2,3 | Доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла |
| AC × 4  D × 4 1 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |

|  |  |
| --- | --- |
| AC × 4  P × 12 1,4 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений |
| АС × 4 P × 4 1,5 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  паклитаксел 175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |
| АС × 4  P × 4 1,2,3 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел 175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла |
| АC × 4  P × 12 1,2,3,4 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений |
| DC × 4 3 | Доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |
| CMF 6 | Циклофосфамид 100 мг / м2 внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат  40 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов |
| Капецитабин (монотерапия)7 | Капецитабин 2000–2500 мг / м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. |

***1*** *Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/ м 2 (режим ЕС).*

***2*** *Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролифери- рующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.*

***3*** *Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/ кг п/ к через 24–72 часа после окон- чания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/ к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).*

***4*** *При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/ м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецеп- торов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения пакли- таксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/ в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 ги- стаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109 / л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109 / л.*

***5*** *Режим введения паклитаксела 175 мг/ м 2 1 раз в 3 недели является менее эффективным по сравнению с еженедельным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ.*

***6*** *При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.*

***7*** *Рекомендуется больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), по- лучившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазив- ной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуаль- ной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекар- ственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов).*

##### Адъювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы

Адъювантная терапия HER 2- положительного РМЖ включает ХТ, анти- HER2-терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП). Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представ- лены в табл. 5.

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного рака молочной железы

|  |  |
| --- | --- |
| AC × 4   (D + трастузумаб) × 4 1, 2, 3, 4 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  доцетаксел  75 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг / кг (на- грузочная доза 8 мг / кг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; далее — трастузумаб 6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| AC × 4   (Р + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 4, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  паклитаксел  80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузоч- ная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно 12 введений, далее — трастузумаб  6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| (Р + трастузумаб) × 12 5, 10 | Паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно 12 введений; далее — трасту- зумаб 6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| (DC + трастузумаб) × 4 5, 6 | Доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид  600 мг / м2 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; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес. |
| DCН × 6 2, 3, 4 | Доцетаксел 75 мг / м2 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 циклов; далее — трастузумаб 6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| AC × 4   (Р + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса  паклитаксел  80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузоч- ная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно 12 введений, далее — трастузумаб  6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| АС × 4   (Р + трастузумаб) × 4 1, 2, 3, 4, 6, 7 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел  175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. |
| АС × 4  (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 1, 2, 3, 8 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид  600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  таксаны (доцетак- сел 75 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел  80 мг / м2 в / в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузоч- ная доза 8 мг / кг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (на- грузочная доза 840 мг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес. |
| (DCН + пертузумаб) × 6 2, 3, 8 | Доцетаксел 75 мг / м2 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 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес. |
| Трастузумаб-эмтанзин × 14 9 | Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг / кг в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов |

***1*** *Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/ м2 (режим ЕС); не реко- мендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина и эпирубицина) и анти-HER2 препара- тов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии ан- трациклинами и/ или трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).*

***2*** *Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновре- менно 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*** *Оптимальная длительность адъювантной терапии трастузумабом составляет 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии.*

***5*** *Рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0.*

***6*** *Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/ кг п/ к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/ к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).*

***7*** *Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется рассмотреть при быстро проли- ферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.*

***8*** *Режим рекомендуется больным c N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес.*

***9*** *Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/ или таксанами и тра- стузумабом (± пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, со- ответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов). В исследовании KATHERINE адъю- вантная ГТ и адьювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаба-эмтанзина. При досроч- ном прекращении введения трастузумаба-эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап.*

***10*** *При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/ м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецеп- торов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения пакли- таксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/ в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 ги- стаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109 / л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109 / л.*

##### Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы

Адъювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ незави- симо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, про- ведения нео- / адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в ≥ 1 % клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (табл. 6, 7).

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

|  |  |
| --- | --- |
| Антиэстрогены 1 | Тамоксифен 20 мг / сут. внутрь ежедневно |
| Ингибиторы ароматазы 2,3 | Летрозол 2,5 мг / сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг / сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг / сут. внутрь ежедневно |
| Аналоги ГРГ 4 | 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; овариальная супрессия в дополнение к анти- эстрогенам рекомендуется больным с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска реци- дива (см. табл. 7); определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.*

***2*** *Рекомендуется использовать только у больных в постменопаузе, противопоказаны больным с со- хранной функцией яичников; у больных с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов арома- тазы требуется овариальная супрессия.*

***3*** *Дольковый рак более чувствителен к ингибиторам ароматазы.*

***4*** *Рекомендуется использовать только у больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.*

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

|  |  |
| --- | --- |
| Режимы гормонотерапии | Примечания |
| Пременопауза | |
| Тамоксифен 5 лет |  |
| Тамоксифен 2–3 года  ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет) | Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена |
| Тамоксифен 10 лет | При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприят- ного прогноза 1 |
| Тамоксифен 5 лет  ингибиторы ароматазы 2 года | Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза 1 |
| Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет | При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприят- ного прогноза 1,2,3,4 |
| Постменопауза | |
| Тамоксифен 5 лет |  |
| Ингибиторы ароматазы 5 лет |  |
| Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года | При использовании режимов переключения предпочтитель- но на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы |
| Тамоксифен 2–3 года  ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет) |  |
| Ингибиторы ароматазы 7 лет | При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприят- ного прогноза 1 |
| Тамоксифен 10 лет | При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприят- ного прогноза 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| Режимы гормонотерапии | Примечания |
| Тамоксифен 5 лет  ингибиторы ароматазы 2 года | При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприят- ного прогноза 1 |

***1*** *К факторам неблагоприятного прогноза относятся Т3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/ амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.*

***2*** *Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.*

***3*** *Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.*

***4*** *При промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.*

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 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 постменопау- зальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
      * в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопау- зальные уровни ФСГ и эстрадиола.

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

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы сле-

дующие 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 1 раз в 3 мес.; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неин- формативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед. после первого введения аналогов ГРГ;
      * аналоги ГРГ рекомендуется вводить 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.

##### Остеомодифицирующие препараты в адъювантной терапии

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

* бисфосфонаты (золедронат 4 мг в / в 1 раз в 6 мес.) в течение 2–3 лет;
* колекальциферол 400–800 МЕ / сут. внутрь ежедневно + кальция карбонат 500–1000 мг / сут. внутрь ежедневно длительно;
* контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год.

##### Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на без- рецидивную и общую выживаемость. Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

1. выполнить органосохраняющую операцию и / или улучшить косметический эффект;
2. оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения);
3. оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить допол- нительную адъювантную терапию.

Неоадъювантная лекарственная (химиотерапия ± анти-HER2) терапия может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

* доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);
  + тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения про- гноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
  + может быть рассмотрена у больных люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения ХТ данного объема и желании больной выполнить органосохраняющую операцию;
* наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;
* согласие больной на выполнение органосохраняющей операции; с паци- енткой должны быть обсуждены необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
* абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии доста- точной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутри- протоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2.1.

«Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследова- нием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ в случае неоадъювантной лекарственной терапии представлен на рис. 3 и 4.

**Капецитабин** при тройном негативном РМЖ и резидуальной опухоли

**Гормонотерапия** при люминальном РМЖ

**Лучевая терапия** (по показаниям)

**ОПЕР АЦИЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Химиотерапия** | |  |
|  |
| Антрациклин- содержащий режим | Таксан-содер- жащий режим |

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

**Анти‑HER2 терапия** (трастузумаб ± пертузумаб) при HER2-по- ложительном РМЖ

**Анти‑HER2 терапия** (трастузумаб) при HER2-положительном РМЖ и полном патоморфологическом ответе

**Трастузумаб‑эмтанзин**

при HER2-положительном РМЖ и резидуальной опухоли

Режимы неоадъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8.

Основные принципы неоадъювантной 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, адъювантная ХТ, как правило, не назначается; больным РМЖ с тройным негативным или HER2-положительным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювантная ХТ капе- цитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумабом-эмтанзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
* если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось про- вести 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 лечения) клинического эффекта не следует сокращать объем лечения менее чем до 6–8 курсов.
* после завершения неоадъювантной терапии, при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни, оценку эффекта следует произво- дить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих про- ведение оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии (антрацикли- ны, 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.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 171

Версия 2020

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**Российское общество клинической онкологии**

**MALIGNANT TUMOURS**

**Russian Society of Clinical Oncology**

том / vol. 10 №3s2 • 2020

***1*** *Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, со- ответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/ м 2 / сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.) (табл. 4).*

Прогрессирование

Радикальная мастэк- томия с определе- нием категории N ± реконструктивная операция

Частичный эффект или стабилизация, органо- сохраняющее лечение не выполнимо

Биопсия опухоли и подмышеч- ных лимфоузлов (при подо- зрении на их метастатическое поражение) с ИГХ-исследованием

Неоадъювантная лекарственная терапия (ХТ ± анти-HER2-терапия) с целью уменьшения объема хирургического вмешательства

и оценки степени патоморфоло- гического ответа

Частичный или полный эффект, возможна органо- сохраняющая операция

Секторальная резекция + БСЛУ или радикальная резек- ция с определением категории N

Адъювантная те- рапия (ХТ1, ГТ, ан- ти-HER2-терапия2, ЛТ в соответствии с ИГХ-характери- стиками опухоли3,4 и объемом хирургического вмешательства) (табл. 4, 5, 6, 7)

***2*** *Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/ или таксанами в сочетании с тра- стузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуаль- ной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов) в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/ кг в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов (табл. 5).*

***3*** *Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа, предпочтительно — по си- стеме RCB.*

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

**Рисунок 4.** Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии) в случае неоадъювантной лекарственной терапии.

**Таблица 8.** Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы

|  |  |
| --- | --- |
| HER2-отрицательный | |
| AC × 4  D × 4 1 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |
| AC × 4  Р × 12 1, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений |
| АС × 4  Р × 4 1, 2, 3 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел 175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла |
| AC × 4  Р × 12 1, 2, 3, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений |
| AC × 4   (Р + карбо) × 12 1, 2, 3, 4, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид  600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла  паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно 12 введений + карбоплатин AUC - 6 в / в 1 раз в 3 нед. 4 цикла |
| HER2-положительный | |
| AC × 4   (D + трастузумаб) × 4 1, 6, 7, 8 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса  доцетаксел  75 мг / м2 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 |
| AC × 4   (Р + трастузумаб) × 12 1, 6, 7, 8, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса  паклитаксел  80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузоч- ная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно 12 введений |
| АС × 4   (Р + трастузумаб) × 4 1, 6, 7, 8 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла  паклитаксел  175 мг / м2 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 цикла |
| DCН × 6 7, 8 | Доцетаксел 75 мг / м2 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 циклов |
| AC × 4   (Р + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса  паклитаксел  80 мг / м2 в / в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг / кг (нагрузоч- ная доза 4 мг / кг) в / в еженедельно 12 введений |
| АС × 4   (Р + трастузумаб) × 4 1, 2, 3, 6, 7, 8 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла  паклитаксел  175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) в / в еженедельно, 8 введений |
| АС × 4  (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 | АС (доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла  доцетаксел  75 мг / м2 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 (нагрузоч- ная доза 840 мг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла |
| (DCН + пертузумаб) × 6 7, 8, 9 | Доцетаксел 75 мг / м2 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 (нагрузоч- ная доза 840 мг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов |

Версия 2020

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

173

***1*** *Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/ м 2 (режим ЕС).*

***2*** *Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролифери- рующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.*

***3*** *Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/ кг п/ к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/ к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).*

***4*** *Режимы с включением производных платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе.*

***5*** *При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.*

***6*** *Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина, эпирубицина) и анти- HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/ или трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).*

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

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

***9*** *Режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях ≥Т2 или N+.*

***10*** *При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/ м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецеп- торов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения пакли- таксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/ в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 ги- стаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109 / л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109 / л.*

### Местнораспространенный первично не операбельный

**инвазивный рак молочной железы (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма)**

Рак молочной железы стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфиль- тративно-отечная форма является первично не операбельным и требует ле- карственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основной целью неоадъювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Тактика лечения местно- распространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 3, 5. Первичное обследование проводится в стандартном объеме (см. раздел 2.1), включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным про-

цессом (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

Неоадъювантная лекарственная терапия проводится по тем же прави- лам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 8). Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадъювантная ГТ, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения макси-

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**Российское общество клинической онкологии**

том / vol. 10 №3s2 • 2020

**MALIGNANT TUMOURS**

**Russian Society of Clinical Oncology**

мального эффекта. Препаратами выбора для неоадъювантной ГТ являются ингибиторы ароматазы.

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 и HER2-положительным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ ан- трациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, может быть назначена дополнитель- ная адъювантная ХТ капецитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумабом-эмтанзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
* адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозави- симыми опухолями (см. раздел 2.2.1.4., табл. 6, 7);
* адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-по-

ложительных опухолях.

### Наблюдение после первичного лечения раннего и местно-распространенного 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 органосо- храняющей 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 опухолевых маркеров, R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, КТ, МРТ, ПЭТ / КТ) не реко- мендуется.

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состоя- ния, подозрительные в отношении рака эндометрия, подлежат максимально быстрой уточняющей диагностике. Рутинное (в отсутствие жалоб) выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (раздельное диагностическое выскабливание) не рекомендуется.

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эф- фекты, 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, витамина D и бисфосфонатов (см. раздел 2.2.1.5.).

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 175

Версия 2020

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**Российское общество клинической онкологии**

**MALIGNANT TUMOURS**

**Russian Society of Clinical Oncology**

том / vol. 10 №3s2 • 2020

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Альтернативный вариант лекарственной терапии или ЛТ |  |  |
|  |

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

Нет эффекта, операбельное состояние не достигнуто

Неоадъювантная лекар- ственная терапия (ХТ ± анти-HER2-терапия или ГТ1) с целью достижения операбельного состояния и оценки патоморфологи- ческого ответа

Биопсия опухоли и подмышечных лимфоузлов (при подозрении на их метастатическое поражение) c ИГХ- исследованием

Есть эффект

Радикальная мастэктомия ± реконструктивная операция

Радикальная резекция (за исключени- ем случаев первичного и вторичного инфильтративно-отечного РМЖ)

Индивидуальное лечение6

Есть эффект,

достигнуто операбельное состояние

Нет эффекта

Адъювантная терапия (ХТ2, ГТ, анти-HER2-терапия3 в соответствии

с ИГХ4,5- характери- стиками опухоли, ЛТ) (табл. 4, 5, 6, 7)

***2*** *Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, со- ответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/ м2 / сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. (табл. 4).*

***3*** *Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/ или таксанами в сочетании с тра- стузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуаль- ной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от степени патоморфоза в первичной опухоли в молочной железе) или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0-II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/ кг в/ в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).*

***4*** *Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа, предпочтительно — по си- стеме RCB.*

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

***6*** *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.*

**Рисунок 5.** Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма).

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

# РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## Диагностика

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью инструментальных методов обследования с выполнением общего и биохимического анализов крови (см. раздел 2.1. «Диагностика»). Морфологи- ческое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опу- холи 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-распространенного РМЖ.

Всем больным показано генетическое тестирование с определением герми- нальных мутаций BRCA1 / 2 (если не проводилось ранее) для решения вопроса об объеме возможного хирургического лечения (при рецидивном РМЖ) и на- значении ингибиторов PARP (при метастатическом HER2-отрицательном РМЖ). У больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ целесообразно определение мутаций в гене PIK 3CA для решения вопроса

о назначении алпелисиба в комбинации с фулвестрантом (табл. 9).

У больных метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение с по- мощью теста Ventana SP142 уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) для решения вопроса о назначения «паклитаксела

+ альбумина» в комбинации с атезолизумабом (табл. 10).

## Лечение изолированных местных рецидивов

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и дол- жна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением не- обходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидив- ной опухоли; см. раздел 2.1 «Диагностика») и лечения (см. раздел 2.2 «Лечение»). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии, выбор которой должен быть индивидуальным и учи- тывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее нео- / адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние больного, в т. ч. остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения. Рекомендуется:

* при тройном негативном фенотипе: адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов, если они назначались ранее) (табл. 4);

Версия 2020

#### РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

177

* при люминальном HER2-отрицательном фенотипе: только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников (табл. 7);
* при HER2-положительном фенотипе: ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зави- симости от уровня экспрессии РЭ и РП) (табл. 5).

Следует рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводи- лась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.

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

## Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической 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 (экспрессия РЭ и РП, HER2, Ki67, мутации PIK3CA, экспрессия PD–L1, герминальные мутации BRCA1 / 2) и клинико-анамнестических особенностей больного. До начала терапии необходимо клинико-лабораторное обследо- вание для определения степени распространенности заболевания и оценки функции внутренних органов (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

Системная терапия при необходимости может дополняться локальными видами лечения (лучевым и / или хирургическим).

При метастазах в костях показано назначение ОМА:

* золедронат 4 мг в / в 1 раз в 4–12 нед.
* памидронат 90 мг в / в 1 раз в 3–4 нед.
* ибандронат 6 мг в / в 1 раз в 3–4 нед. или 50 мг / сут. внутрь ежедневно
* клодронат 1500 мг в / в 1 раз в 4 нед. или по 300 мг в / в в течение 5–7 дней каждые 4 нед. или 1600 мг внутрь ежедневно
* деносумаб 120 мг п / к 1 раз в 4 нед.

Подробнее — см. раздел «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях».

### Лекарственная терапия метастатического гормонозависимого рака молочной железы (гормонотерапия)

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

* быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**Российское общество клинической онкологии**

том / vol. 10 №3s2 • 2020

**MALIGNANT TUMOURS**

**Russian Society of Clinical Oncology**

* иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достиже-

ния противоопухолевого эффекта;

* случаи исчерпанности возможностей ГТ. Признаками висцерального криза являются:
* множественное метастатическое поражение внутренних органов;
* клинические и / или лабораторные признаки нарушения функции внутрен- них органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, воз- можно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предше- ствующих линий.

Алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гор- монозависимом РМЖ представлен на рис. 6.

Висцеральный криз

Да

Нет

Химиотерапия

Последовательные линии гормонотерапии

Прогрессирование или неприемлемая токсичность

Отсутствие эффекта трех последовательных линий гормонотерапии

**Рисунок 6.** Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной

терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

ГТ одной линии проводится до прогрессирования болезни (данные осмо- тра 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 трех последовательных линий ГТ свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необхо- димости назначения ХТ. При выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников (пре- или постменопауза), предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Больным с сохранной функцией яичников реко- мендуется выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 2.2.1.4.) и назначить ГТ, рекомендованную больным в постмено- паузе (рис. 7, табл. 9). В отдельных случаях (например, при отказе больной от овариальной супрессии) могут быть назначены селективные модуляторы РЭ. Одновременное использование ХТ и ГТ не рекомендуется.

Тамоксифен

Ингибиторы ароматазы ± ингибиторы CDK4 / 6 Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Позднее прогрессирование 2

Раннее прогрессирование

Тамоксифен

Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Фулвестрант + алпелисиб 4 Ингибиторы ароматазы (эксеместан) ± эверолимус

Тамоксифен

Ингибиторы ароматазы ± ингибиторы CDK4 / 6 Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Позднее прогрессирование

Ингибиторы ароматазы ± ингибиторы CDK4 / 6 Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Раннее прогрессирование 1

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 179

Версия 2020

1 линия 3

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**Российское общество клинической онкологии**

**MALIGNANT TUMOURS**

**Russian Society of Clinical Oncology**

том / vol. 10 №3s2 • 2020

Ингибиторы ароматазы ± ингибиторы CDK4 / 6 Фулвестрант

Тамоксифен

Адъювантная гормонотерапия не проводилась

Ингибиторы ароматазы

Тамоксифен

Адъювантная гормонотерапия проводилась

***1*** *≤ 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии.*

Тамоксифен

Ингибиторы ароматазы (эксеместан) ± эверолимус Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Фулвестрант + алпелисиб 4

Тамоксифен (при позднем рецидиве) Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Ингибиторы ароматазы (эксеместан) ± эверолимус Фулвестрант + алпелисиб 4

Тамоксифен Ингибиторы ароматазы

(стероидные) ± эверолимус Фулвестрант ± ингибиторы CDK4 / 6

Фулвестрант + алпелисиб 4

Прогестагены, реиндукция использовавшимися ранее препаратами (не ранее 12 месяцев с момента окончания), абемациклиб (монотерапия), фулвестрант + алпелисиб 4

2 линия 3

3 линия 3

***2*** *≥ 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии.*

***3*** *Вариант гормонотерапии зависит от предшествующего лечения и его эффективности.*

***4*** *При мутациях PI3KCA.*

**Рисунок 7.** Рекомендуемый алгоритм выбора варианта гормонотерапии люминального HER2-отрицательного рака молочной железы у больных в постменопаузе в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности.

**Таблица 9.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы (гормонотерапия)

|  |  |
| --- | --- |
| Аналоги ГРГ 1 | Гозерелин 3,6 мг п/ к 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  Любой из препаратов назначается на весь период ГТ |
| Ингибиторы ароматазы третьего поколения  + ингибиторы CDK4 / 6 3,4,8 | Анастрозол 1 мг / сут. или летрозол 2,5 мг / сут. или эксеместан  25 мг / сут. внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг / сут. или рибоци- клиб 600 мг / сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг / сут. внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Фулвестрант  + ингибиторы CDK4 / 6 3,4,8 | 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. или рибоциклиб  600 мг / сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг / сут. внутрь (в два приема) еже- дневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов2 | Тамоксифен 20 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности  Торемифен 60 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Антагонисты рецепторов эстрогенов3 | Фулвестрант 500 мг в / м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг  в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) 3 | Анастрозол 1 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности  Летрозол 2,5 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Ингибиторы ароматазы  третьего поколения (стероидные) 3 | Эксеместан 25 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Эксеместан + эверолимус 3,5 | Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Фулвестрант + алпелисиб 9 | Фулвестрант 500 мг в / м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг  в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб 300 мг / сут. внутрь ежедневно до про- грессирования или неприемлемой токсичности |
| Прогестагены3 | Медроксипрогестерон 500–1000 мг / сут. внутрь ежедневно до про- грессирования или неприемлемой токсичности  Мегестрол 160 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности |
| Абемациклиб 6,7 | Абемациклиб 400 мг / сут. внутрь (в два приема) ежедневно до про- грессирования или неприемлемой токсичности |

***1*** *Только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; на- значаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами рецепторов эстрогенов, ингибиторами ароматазы, прогестагенами); ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.*

***2*** *Для больных в пременопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назна- чения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.*

***3*** *Только для больных в менопаузе; у больных с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГРГ или овариэктомия).*

***4*** *При развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба до 100 мг/ сут. и 75 мг/ сут., рибоциклиба — до 400 мг/ сут. и 200 мг/ сут., абемациклиба — до 200 мг/ сут. и 100 мг/ сут. внутрь (в два*

*приема) (см. инструкции по применению препаратов). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением ингибиторов CDK4 / 6.*

***5*** *Для больных в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероид- ным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозо- лом/ анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса при прогрессировании на фоне терапии эксеместаном и эверолимусом.*

***6*** *При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.*

***7*** *При развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба до 300 мг/ сут., 200 мг/ сут. и 100 мг/ сут. внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применения препарата). Не рекомендуется назначе- ние Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением абемациклиба.*

***8*** *Комбинации ингибиторов CDK 4 / 6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом являются пред- почтительными опциями первой и второй линий лечения, поскольку обеспечивают значимый выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости и обладают приемлемым профилем токсичности.*

***9*** *Рекомендуется при наличии мутаций PIK3CA больным распространенным гормонозависимым HER2-от- рицательным РМЖ с прогрессированием на фоне моно- или комбинированной ГТ. Алпелисиб не следует назначать больным с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения ал- пелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c > 7,0% перед назначением терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога.*

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 (табл. 9, 11).

### Лекарственная терапия метастатического HER2-негативного рака молочной железы (химиотерапия)

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 опу- холи и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т. ч. адъювантной / неоадъювантной ХТ, если таковая проводилась. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комби- нировать 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 мето- дов инструментальной диагностики, или неприемлемой / дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положи- тельный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения

или смены терапии в отсутствие серьезной токсичности. Не существует стан- дартных 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 обсу- ждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

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

|  |
| --- |
| Антрациклиновые 1,2 |
| * АС: доксорубицин 60 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубицина 450–500 мг / м2 (с учетом нео- / адъювантной терапии); * ЕС: эпирубицин 60–75 мг / м2 в / в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубицина 900 мг / м2 (с учетом нео- / адъювантной терапии); * доксорубицин 60–75 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой ток- сичности или достижения суммарной дозы доксорубицина 450–500 мг / м2 (с учетом нео- / адъювантной терапии); * эпирубицин 60–90 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсич- ности или достижения суммарной дозы эпирубицина 900 мг / м2 (с учетом нео- / адъювантной терапии) |
| Таксановые |
| * паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности3,7 * паклитаксел 90 мг / м2 в / в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности 7 * паклитаксел 175 мг / м2 в / в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности3 * доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности * паклитаксел 80 мг / м2 в / в + карбоплатин AUC2 в / в еженедельно; до прогрессирования или неприемле- мой токсичности 7 * (паклитаксел + альбумин) 260 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемле- мой токсичности * паклитаксел 90 мг / м2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг / кг в / в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг / кг каждые 21 день до прогрессирования или неприемлемой токсичности 4,7 * доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг / кг в / в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности 4 |
| Другие |
| * CMF: циклофосфамид 100 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + фторура- цил 600 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности * капецитабин 2000–2500 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемле- мой токсичности * винорелбин 25 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой ток- сичности * 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 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности * 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.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности * цисплатин 75 мг/м2 в/в в 1-й день или карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирова- ния или неприемлемой токсичности * 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); до прогрессирования или неприемлемой токсичности * иксабепилон 40 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капе- цитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности * иксабепилон 40 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности 6 * эрибулин 1,4 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности * этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности |

|  |
| --- |
| Химиоиммунотерапия |
| * (паклитаксел + альбумин) 100 мг / м2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб 840 мг в / в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед. 5 |

***1*** *Суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая нео- / адъювантную, не дол- жна превышать 450–500 мг/ м 2 для доксорубицина и 900 мг/ м 2 для эпирубицина.*

***2*** *До и в процессе терапии антрациклинами необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).*

***3*** *Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.*

***4*** *Рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в т. ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом.*

***5*** *Для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD–L1 на ≥ 1 % иммунокомпетентных клеток (определение экспрессии PD–L1 на иммунокомпетентных клетках рекоменду- ется проводить с помощью теста Ventana SP142).*

***6*** *При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами. Не следует назна- чать данный режим при повышении АЛТ/ АСТ более 2,5 ВГН и/ или билирубина выше ВГН.*

***7*** *При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/ м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецеп- торов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения пакли- таксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/ в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 ги- стаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109 / л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109 / л.*

### Лекарственная терапия BRCA1 / 2-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Больным BRCA1 / 2- ассоциированным HER 2- негативным метастатиче- ским РМЖ, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами и таксанами с нео- / адъювантной и / или лечебной целью, рекомендуется назначение PARP- ингибиторов (табл. 11).

**Таблица 11.** Рекомендуемая терапия BRCA1 / 2-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

|  |
| --- |
| Олапариб (в таблетках) по 300 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно, цикл 28 дней |
| Талазопариб 1 мг / сут. внутрь ежедневно, цикл 28 дней |

### Лекарственная терапия метастатического HER2-положительного 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- / гормо- нотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 12.

**Таблица 12.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы

Трастузумаб + пертузумаб + таксаны (предпочтительный режим): 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. + таксаны (доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов или паклитаксел

80 мг / м2 в / в еженедельно 18 введений или паклитаксел 175 мг / м2 в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 циклов); после завершения химиотерапии таксанами — продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг / кг в / в в 1-день 1 раз в 3 нед. и пертузумабом 420 мг в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности3,4

или

Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг / кг в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности 5

или

Трастузумаб 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. (± пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед., если не назначался ранее) в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии 1,2:

* паклитаксел 80 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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности 8;
* паклитаксел 80 мг / м2 в / в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности 8;
* паклитаксел 90 мг / м2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности 8;
* доцетаксел 75 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* винорелбин 25 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни в / в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* винорелбин 60 мг / м2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг / м2 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* капецитабин 2000 мг / м2 внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* гемцитабин 800–1200 мг / м2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемле- мой токсичности;
* 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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* 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) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* иксабепилон 40 мг / м2 в / в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* эрибулин 1,4 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
* этопозид 100 мг / сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновении непереносимой токсичности последнего

или

Лапатиниб 1250 мг / сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг / м2 / сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности 5

или

Лапатиниб 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. до прогрессирования или неприемле- мой токсичности 5.

**HER2‑положительный люминальный РМЖ 6,7**

* ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
* ингибиторы ароматазы + лапатиниб 1500 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприем- лемой токсичности
* ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
* фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
* тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Если лечение было начато с режима «трастузумаб (± пертузумаб) + химиотерапия», после завершения 6 курсов ХТ к трастузумабу (± пертузумабу) может быть добавлена ГТ.

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

***2*** *До и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).*

***3*** *Увеличение количества циклов доцетаксела свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и об- щей выживаемости.*

***4*** *Режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб нео-/ адъювантно, а также больным, получавшим пертузумаб нео-/ адъювантно, если с момента завершения терапии пертузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.*

***5*** *Для больных, получавших трастузумаб.*

***6*** *В отсутствие признаков висцерального криза.*

***7*** *Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.*

***8*** *При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/ м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецеп- торов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/ в струйно за 30–60 мин. до введения пакли- таксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/ в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1 / H2 ги- стаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 109 / л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 109 / л.*

При прогрессировании на фоне одного из режимов лечения следует перейти на другой режим с включением анти-HER2 препаратов.

## Наблюдение за больными при метастатическом раке молочной железы

### Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения имеет целью оценить пользу проводимой терапии (эффект) и ее возможные осложнения (токсичность) и внести необхо- димые 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. ГТ и каждых 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 обследова- ниями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

* объективный эффект: существенное уменьшение размеров и / или коли- чества опухолевых очагов; является показанием для продолжения про- водимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;
* стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и ко- личества 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 обследо- вавшихся 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 токсич-

ностью лечения);

* + гиперкальциемия;
  + появление новых и / или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке результатов рентгенографии, сканирования костей и ПЭТ следует иметь в виду, что процессы репарации метастазов в костях, начавшиеся в ре- зультате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с ОМА), сопровождаются повышенным метаболизмом, что может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на скано- граммах новых остеобластических очагов и увеличения накопления РФП в имевшихся очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

### 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.

# ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

## Рак молочной железы у пациенток детородного возраста

Молодой возраст сам по себе не является фактором, определяющим вы- бор более агрессивного лечения. Тактика лекарственной терапии должна определяться общепринятыми ( для больных старшей возрастной группы) характеристиками: степенью распространения опухоли, ее биологическими особенностями, сопутствующей патологией и предпочтениями больной.

Пациентки детородного возраста должны использовать надежные сред- ства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время

после нее. На этапе обследования следует информировать пациенток о воз- можном 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). Рекомендуемыми 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 доказа- на; 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.

## Рак молочной железы у беременных

При выявлении РМЖ у беременной женщины пациентка должна быть на- правлена в специализированное лечебное учреждение.