

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Стенина М. Б., Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Копп М. В., Королева И. А., Малыгин С. Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск – С. 99–115.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-99-115

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мутация BRCA, таргетная терапия.

При планировании и проведении лекарственной терапии следует руководствоваться стремлением обеспечить всех больных максимально качественным и экономически доступным лечением.

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

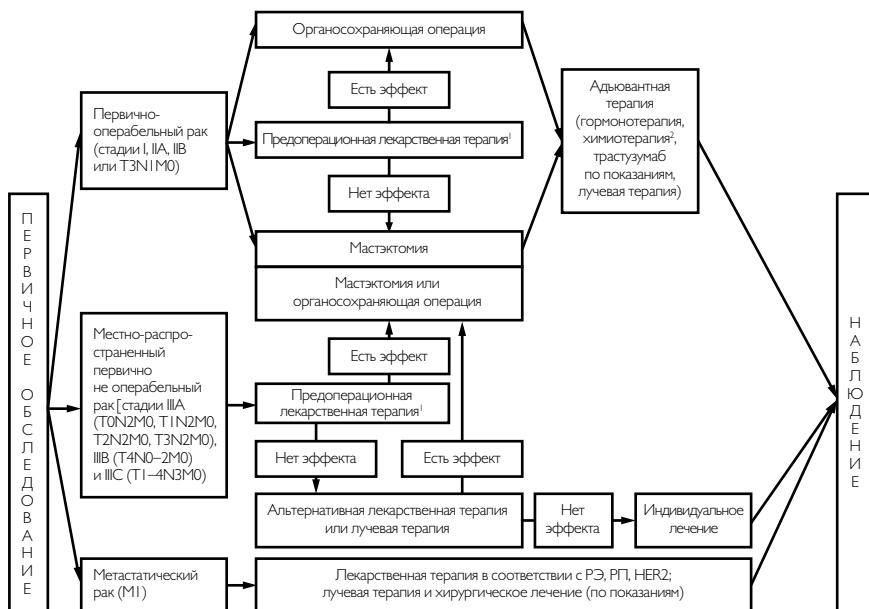
## ДИАГНОСТИКА

**Первичное обследование** должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- R-графию органов грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография зон накопления РФП;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;

- определение в опухолевой ткани РЭ, РГ, HER2 и Ki67;
- оценку функции яичников;
- генетическое обследование (определение мутаций BRCA1/2) показано:
  - при отягощенном наследственном анамнезе;
  - пациенткам моложе 40 лет;
  - пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ.

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



<sup>1</sup> Предоперационная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адъювантной терапии (табл. 3), с обязательным соблюдением рекомендуемых доз и интервалов между курсами. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксанн, трастузумаб, ингибиторы ароматазы, колониестимулирующие факторы), у больных первично операбельным РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

<sup>2</sup> Адъювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В тех случаях, когда предоперационная химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. Биопсия опухоли мо-

жет не выполняться, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае диагноз «рака молочной железы» должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии). Патоморфологическое исследование, включающее описание гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции, выраженность лимфоваскулярной инвазии, содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани. Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 является обязательным; предпочтение отдается ИГХ-методу. В отчет об исследовании рецепторного статуса необходимо включить не только данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности окрашивания. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Первично операбельный рак молочной железы

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

План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одной из клинических подгрупп (табл. 1, 2). Адьювантная лекарственная терапия должна начинаться с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапия (таксаны) может проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. Гормонотерапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и проводится одновременно с анти-HER2-терапией. Лучевая терапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с гормонотерапией и анти-HER2-терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адьювантной терапии представлена на рис. 2.

**Рис. 2. Рекомендуемая последовательность различных видов адьювантной терапии.**



**Таблица 1. Клинические подгруппы рака молочной железы.**

Клиническая подгруппа	Примечания
Тройной негативный	Отсутствие РЭ, РП и HER2.
Отрицательные гормональные рецепторы + положительный HER2	Определение РЭ, РП, HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP.
Положительные гормональные рецепторы + положительный HER2	
Положительные гормональные рецепторы + отрицательный HER2 (люминальные варианты)	РЭ и/или РП положительные ( $\geq 1\%$ ). Значения РЭ от 1 до 9% считаются неопределенными и не являются достаточным основанием для отказа от химиотерапии и назначения только гормонотерапии.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий риск рецидива: люминальный А (высокий уровень гормональных рецепторов, низкая пролиферативная активность), небольшая распространенность опухоли</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0–3 пораженных подмышечных лимфоузла;</li> <li>T1-2;</li> <li>значение Ki67 в пределах 20-29% считается пороговым для разделения люминального А и В вариантов; 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 <math>\leq 10\%</math>, следует расценивать как низкое, а <math>\geq 30\%</math> - как высокое;</li> <li>показатель, соответствующий благоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Промежуточный риск рецидива</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Четкие критерии для определения степени риска рецидива и чувствительности к химио- и гормонотерапии отсутствуют;</li> <li>показатель, соответствующий промежуточному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий риск рецидива: люминальный В (низкий уровень гормональных рецепторов, высокая пролиферативная активность), большая распространенность опухоли</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поражение большого количества подмышечных лимфоузлов;</li> <li>T3;</li> <li>III степень злокачественности;</li> <li>выраженная лимфоваскулярная инвазия;</li> <li>показатель, соответствующий неблагоприятному прогнозу, при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul>

**Таблица 2. Алгоритм планирования адъювантной лекарственной терапии.**

<b>Клиническая подгруппа</b>	<b>Рекомендуемая терапия</b>	<b>Примечания</b>
<b>Тройной негативный</b>	Цитотоксическая терапия (химиотерапия) с включением антрациклинов и таксанов	Производные платины могут быть включены в режим адъювантной химиотерапии у больных с доказанными мутациями гена BRCA.
<b>Отрицательные гормональные рецепторы + положительный HER2</b>		
T1aN0	Системная терапия не показана	
T1bN0	Химиотерапия + трастузумаб	Возможна химиотерапия паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом.
T>1b или N+	Антрациклины → таксаны + трастузумаб	Введение трастузумаба следует начать одновременно с таксанами (после антрациклинов); стандартная длительность введения трастузумаба составляет 12 мес. При отсутствии достаточных материальных ресурсов рекомендуется не менее 4 введений трастузумаба в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельных введений в дозе 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг). При наличии противопоказаний к назначению антрациклинов может быть использован режим DCH (табл. 3); противопоказания к назначению антрациклинов могут служить также противопоказанием для назначения трастузумаба. Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ < 50%). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда (ФВЛЖ) с периодичностью 1 раз в 3 мес.
<b>Положительные гормональные рецепторы + положительный HER2</b>	Химиотерапия + трастузумаб (см. лечение для РМЖ с отрицательными гормональными рецепторами и положительным HER2) + эндокринная терапия в соответствии с функцией яичников (см. ниже).	
<b>Положительные гормональные рецепторы + отрицательный HER2 (люминальные варианты)</b>		
Люминальный А См. табл. 1.	Только эндокринная терапия в соответствии с функцией яичников	Люминальный А фенотип наименее чувствителен к химиотерапии. Химиотерапия в данной клинической подгруппе может быть назначена при поражении ≥ 4 подмышечных лимфоузлов. Если принято решение о назначении химиотерапии, то в большинстве случаев можно ограничиться режимами AC или CMF (без таксанов).
• Пременопауза, низкий риск рецидива	Тамоксифен 5 лет	

Клиническая подгруппа	Рекомендуемая терапия	Примечания
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пременопауза, остальные больные</li> </ul>	Тамоксифен 5-10 лет или ОС* + тамоксифен или ОС + ингибиторы ароматазы	Назначение ОС следует рассмотреть при наличии следующих факторов (перечислены в порядке уменьшения значимости): <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст <math>\leq 35</math> лет;</li> <li>• сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии (наличие менструаций или пременопаузальные значения ФСГ и эстрадиола);</li> <li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• показатель, соответствующий неблагоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul> Эти же факторы свидетельствуют в пользу выбора ингибиторов ароматазы (в сочетании с ОС), а не тамоксифена. Оптимальная продолжительность ОС составляет 5 лет. При назначении ОС следует учесть долгосрочную токсичность и предпочтения пациентки. Вариант продленной адъювантной гормонотерапии (в общей сложности 10 лет) следует рассмотреть в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• N+;</li> <li>• сохранная функция яичников на момент начала адъювантной гормонотерапии;</li> <li>• другие признаки высокого риска рецидива.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постменопауза, низкий риск</li> </ul>	Тамоксифен 5 лет	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постменопауза, остальные больные</li> </ul>	Ингибиторы ароматазы 2 года, далее - тамоксифен 3 года, или ингибиторы ароматазы 5 лет, или продленная адъювантная гормонотерапия	Назначение ингибиторов ароматазы следует рассмотреть при наличии следующих факторов высокого риска рецидива: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• высокий Ki67;</li> <li>• HER2 положительный.</li> </ul> Увеличение продолжительности адъювантной гормонотерапии до 10 лет (продленная гормонотерапия) следует рассмотреть в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• N+;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• высокий Ki67;</li> <li>• состояние пременопаузы на момент начала адъювантной гормонотерапии; при достижении стойкой менопаузы к моменту завершения 5-летнего приема тамоксифена следует перейти на прием ингибиторов ароматазы.</li> </ul> При использовании режимов переключения ингибиторы ароматазы следует использовать на первом этапе; переход на прием тамоксифена может быть осуществлен через 2 года приема ингибиторов ароматазы. При назначении на первом этапе тамоксифена с переходом на ингибиторы ароматазы общая длительность приема ингибиторов ароматазы может составлять 5 лет. Нет данных, доказывающих безопасность и пользу назначения ингибиторов ароматазы дольше 5 лет.

Клиническая подгруппа	Рекомендуемая терапия	Примечания
Люминальный В См. табл. 1.	Эндокринная терапия (см. выше) + цитотоксическая терапия (химиотерапия) в большинстве случаев	Относительными показаниями для назначения химиотерапии являются: <ul style="list-style-type: none"> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li> <li>• низкий уровень гормональных рецепторов;</li> <li>• высокий Ki67;</li> <li>• выраженная лимфоваскулярная инвазия.</li> </ul> При люминальных В вариантах рекомендуется включить в схему химиотерапии антрациклины и таксаны, особенно при значительной степени распространения болезни, при этом не следует использовать более 4 курсов однотипной химиотерапии.
Люминальный В фенотип + показатель, соответствующий благоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности)	Эндокринная терапия без химиотерапии, несмотря на люминальный В фенотип	

\* ОС – овариальная супрессия

Рекомендуемые режимы **адьювантной химиотерапии** представлены в табл. 3 и 4.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии.**

AC <sup>1</sup>	Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 циклов
ACx4→D <sup>2</sup> x4	AC 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
ACx4→Px12	AC 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
ACx4→Px4	AC 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
CMF <sup>2</sup>	Циклофосфамид 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов
DC <sup>3</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 циклов

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

<sup>2</sup> При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> обязательно профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

<sup>3</sup> При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

**Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом.**

АСx4→D <sup>1</sup> x4 + трастузумаб <sup>2</sup>	АС 1 раз в 3 нед, 4 курса → доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с доцетакселом
АСx4→P <sup>x</sup> 12 + трастузумаб <sup>2</sup>	АС 1 раз в 3 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с паклитакселом
АСx4→P <sup>x</sup> 4 + трастузумаб <sup>2</sup>	АС 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> 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, в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с паклитакселом
DCH <sup>3</sup> + трастузумаб <sup>2</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, в течение 1 года. Введение доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба начинается одновременно

<sup>1</sup> При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> обязательно профилактическое назначение колонистимулирующих факторов.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

Рекомендуемые режимы **адъювантной гормонотерапии** представлены в табл. 5.

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии.**

Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы*	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ**	Гозерелин 3,6 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

\* Только для больных в менопаузе.

\*\* Только для больных в пременопаузе при необходимости овариальной супрессии.

Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существовавших исходно или возникших на фоне приема последнего. Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбозомболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также больных молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адъювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани с целью своевременного выявления и профилактики



остеопороза. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 5); вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги ГРГ назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.

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

### **Особенности лечения РМЖ у пациенток молодого возраста**

Пациенткам с отрицательными РЭ и РП в период проведения химиотерапии могут быть назначены аналоги ГРГ с целью сохранения овариальной функции и фертильности.

При выявлении РМЖ во время беременности следует по возможности избежать преждевременного родоразрешения. Стандартная химиотерапия может быть назначена во 2-м и 3-м триместрах беременности. Назначение эндокринной терапии и анти-HER2-терапии во время беременности противопоказано.

Критерии менопаузы:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст  $\geq 60$  лет;
- возраст  $< 60$  лет:
  - в отсутствие терапии тамоксифеном или торемифеном и ОС: аменорея в течение  $\geq 12$  мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
  - в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения аналогами ГРГ невозможна. При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адьювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

## **Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном раке молочной железы**

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- выполнить органосохраняющую операцию;
- улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с больными, у которых не достигнута полная морфологическая регрессия) при тройном негативном и HER2-положительном (не люминальном) подтипах РМЖ. Резидуальная опухоль при люминальных подтипах имеет меньшее прогностическое значение;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить или изменить ее в случае неэффективности.

Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично операбельным РМЖ (клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции), у которых имеются показания к проведению адьювантной терапии.

Перед началом предоперационной лекарственной терапии должно быть выполнено полноценное обследование (см. раздел «Первичное обследование»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. В качестве предоперационной лекарственной терапии используются те же методы (химиотерапия, гормонотерапия, анти-HER2-терапия), что и в адьювантной (табл. 2, 3, 4). Все необходимые курсы химиотерапии рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. В этом случае адьювантная (послеоперационная) химиотерапия не назначается независимо от степени лечебного патоморфоза. Если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, то недостающие курсы проводятся после операции. Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4-8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы. Предоперационная химиотерапия при люминальном А варианте не рекомендуется.

Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6-8 недель. Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2-4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии до менее чем 6 курсов.

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

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ представлен в рис. 3.

### **Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы**

РМЖ стадий IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) и IIIC (T1-4N3M0), в т.ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Основной целью лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Первичное обследование проводится в стандартном объеме (см. раздел «Первичное обследование»), включая дополнительные диагностические процедуры, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом. Предоперационная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 2, 3, 4). Тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 4.

## **НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Наблюдение после первичного лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб каждые 6 мес. – в течение первых 3 лет, каждые 12 мес. – в течение последующих лет, включая общий и биохимический анализы крови.

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

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D, а также остеомодифицирующих препаратов по показаниям. Женщины, получающие тамоксифен, должны осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 12 мес. с УЗИ органов малого таза и измерением толщины эндометрия. Выполнение радиоизотопного исследования скелета, КТ, МРТ, ПЭТ при отсутствии симптомов не рекомендуется.

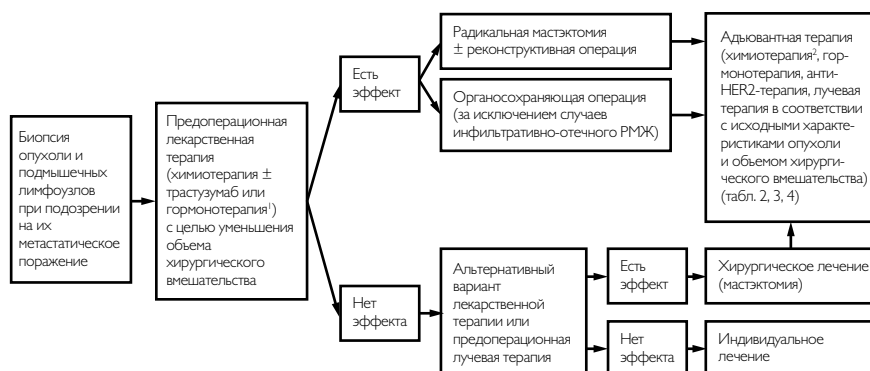
**Рисунок 3. Тактика лечения первично операбельного РМЖ [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0)] в случае предоперационной лекарственной терапии.**



<sup>1</sup> Предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

<sup>2</sup> Адъювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

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



<sup>1</sup> Предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

<sup>2</sup> Адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

<sup>3</sup> 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.

## РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### ОБСЛЕДОВАНИЕ

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

Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ.

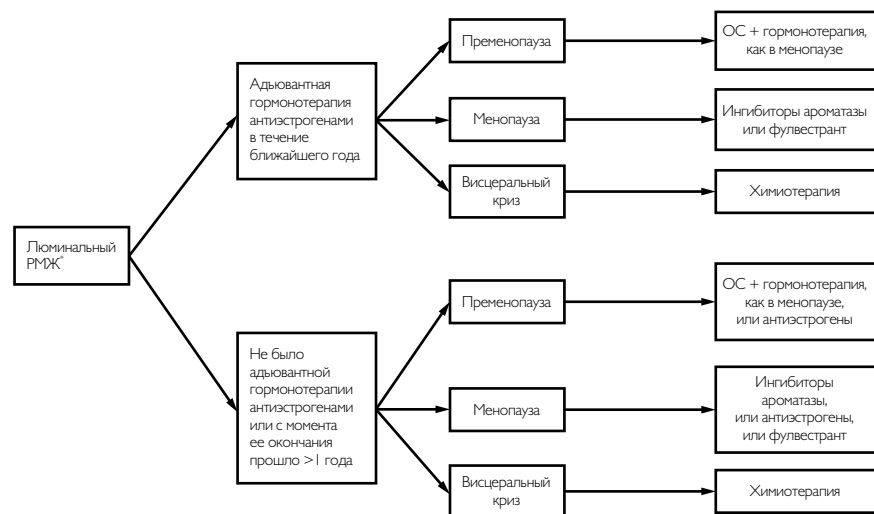
### ЛЕЧЕНИЕ

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в т.ч. определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. раздел, посвященный адьювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67) и клинико-anamnestических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые могут дополняться таргетной терапией по показаниям. При необходимости системная терапия может дополняться локальными видами лечения (лучевым и хирургическим). При метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение остеомодифицирующих препаратов.

Методом выбора терапии первой линии при гормонозависимом (люминальном) РМЖ является **гормонотерапия** даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом (множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими и/или лабораторными признаками нарушения их функции, создающее угрозу жизни пациента и требующее быстрого достижения противоопухолевого эффекта), а также гормонорезистентные случаи (рис. 5, табл. 6). Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. Неэффективность трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии.

**Рисунок 5. Алгоритм выбора терапии первой линии люминального РМЖ в зависимости от особенностей болезни, функции яичников и адьювантной гормонотерапии.**



**Таблица 6. Возможные варианты гормонотерапии метастатического РМЖ.**

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен 20 мг/сут.
Антагонисты рецепторов эстрогенов	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
Ингибиторы ароматазы третьего поколения	Нестероидные: анастрозол 1 мг/сут., летрозол 2,5 мг/сут. Стероидные: эксеместан 25 мг/сут.
Эксеместан + эверолимус*	Эксеместан 25 мг/сут. + эверолимус 10 мг/сут.
Прогестагены	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. Мегестрола ацетат 160 мг/сут.

\* Для больных HER2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адьювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов).

**Химиотерапия показана следующим категориям больных диссеминированным РМЖ:**

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

В табл. 7 представлены наиболее часто используемые при РМЖ режимы химиотерапии. Стандарта химиотерапии первой линии диссеминированного рака молочной железы нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность адьювантной/неадьювантной химиотерапии, если таковая проводилась. Если антрациклины не назначались ранее, то в первой линии следует отдать им предпочтение. При отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста рекомендуется последовательное назначение препаратов в монотерапии.

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

**Таблица 7. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ.**

<b>Антрациклиновые</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АС: доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• ЕС: эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• FAC: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• FEC: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + эпирубицин 50-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• CAF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед;</li> <li>• пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов);</li> <li>• доксорубин 60-75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 20 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;</li> <li>• эпирубицин 60-90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.</li> </ul>
<b>Таксановые</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно;</li> <li>• альбумин-связанный паклитаксел 100-150 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни или 260 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2 г/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.</li> </ul>
<b>Другие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед;</li> <li>• капецитабин 2000-2500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед;</li> <li>• винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; со 2-го цикла – 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю;</li> <li>• гемцитабин 800-1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед;</li> <li>• капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в (или 60-80 мг/м<sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• метрономный режим: циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день × 2 дня в нед;</li> <li>• иксабелилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. (при резистентности к таксанам и антрациклинам);</li> <li>• иксабелилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину);</li> <li>• эрибулин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й – 10-й дни каждые 3 нед.</li> </ul>

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). Стандартные режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 8.



**Таблица 8. Режимы анти-HER2-терапии диссеминированного РМЖ.**

<p>Трастузуаб* 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> 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.;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;</li> <li>• капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.**;</li> <li>• лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с ингибиторами ароматазы (летрозолом 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно) **;</li> <li>• лапатиниб 1000 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с трастузуабом 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.**;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пертузуаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузуаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• трастузуаб-эмантанн 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.**†</li> </ul>

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

\*\* Для больных, получавших трастузуаб.

**ОЦЕНКУ ЭФФЕКТА** рекомендуется проводить после каждых 2-3 мес. гормонотерапии и каждых 2-3 курсов химиотерапии с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование болезни по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

**НАБЛЮДЕНИЕ** после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном раке молочной железы. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, позволяющей проводить максимально возможное паллиативное лечение, обеспечивающее контроль симптомов, наилучшее качество и максимальные сроки жизни. Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.