

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163

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

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

## 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

---

**Цитирование:** Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 128–163.

## 1.1. Клиническая классификация

### 1.1.1. Первичная опухоль (T)

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — нет признаков первичной опухоли.

Tis(DCIS) протоковый рак in situ.

Tis(LCIS) дольковый рак in situ.

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

T1 — опухоль  $\leq 2$  см в наибольшем измерении.

- T1mic — микроинвазия<sup>1</sup>  $\leq 1$  мм в наибольшем измерении.
- T1a — опухоль  $>1$  мм, но  $\leq 5$  мм в наибольшем измерении.
- T1b — опухоль  $>5$  мм, но  $\leq 10$  мм в наибольшем измерении.
- T1c — опухоль  $>10$  мм, но  $\leq 20$  мм в наибольшем измерении.

T2 — опухоль  $>20$  мм, но  $\leq 50$  мм в наибольшем измерении.

T3 — опухоль  $>50$  мм в наибольшем измерении.

T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку<sup>2</sup> и /или кожу (изъязвление или макроскопические узелки).

- T4a — распространение на грудную стенку; инвазия грудных мышц без вовлечения в процесс элементов грудной стенки не должна классифицироваться как T4.

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

<sup>2</sup> Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу и не включает грудные мышцы.

- T4в — изъязвление и/или ипсилатеральные сателлитные кожные узелки и/или отек (включая положительный симптом «лимонной корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака<sup>1</sup>.
- T4с — признаки, перечисленные в пп. T4а и T4в.
- T4d — воспалительный (отечный) рак.

### 1.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

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

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

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

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

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

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

- N3a — метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах.

<sup>1</sup> *Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется эритемой и отеком кожи (положительный симптом «лимонной корочки») без четко пальпируемого опухолевого узла. При патоморфологическим исследовании обычно обнаруживается присутствие опухолевых клеток в лимфатических сосудах кожи, хотя само по себе это не является необходимым и достаточным для установления диагноза «воспалительный рак». При отсутствии локализованного опухолевого узла и элементов опухоли в коже (по данным биопсии) используются клиническая категория T4d и патоморфологическая pTх. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4в и T4d, могут оцениваться как T1, T2 и T3, не влияя на стадирование.*

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

### 1.1.3. Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

## 1.2. Патоморфологическая классификация

### 1.2.1. Первичная опухоль (pT)

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

### 1.2.2. Регионарные лимфатические узлы (pN)

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

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

макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов.

- pN2 — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутренних маммарных лимфатических узлов при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах.
  - pN2a — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах с размерами, по крайней мере, одного комплекса опухолевых клеток  $\geq 2,0$  мм.
  - pN2b — клинически определяемое поражение внутренних маммарных лимфатических узлов при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах.
- pN3 — метастазы в  $\geq 10$  подмышечных лимфатических узлах; или в подключичных лимфатических узлах (III уровень); или в клинически определяемых ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с поражением  $\geq 1$  подмышечного лимфатического узла I–II уровня; или поражение  $\geq 3$  подмышечных лимфатических узлов и внутренних маммарных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов; или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах.
  - pN3a — метастазы в  $\geq 10$  подмышечных лимфатических узлах с размерами, по крайней мере, одного комплекса опухолевых клеток  $\geq 2,0$  мм или метастазы в подключичных лимфатических узлах (III уровень).
  - pN3b — метастазы в клинически определяемых ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с метастазами в  $\geq 1$  подмышечных лимфатических узлах или метастазы в  $\geq 3$  подмышечных лимфатических узлах и внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с микро- или макрометастазами, выявленными при биопсии клинически не определяемых сторожевых лимфатических узлов.
  - pN3c — метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах.

### 1.3. Степень дифференцировки ткани опухоли

Gx — степень дифференцировки невозможно установить.

G1 — высокая степень дифференцировки ткани опухоли.

G2 — умеренная степень дифференцировки ткани опухоли.

G3 — низкая степень дифференцировки ткани опухоли.

G4 — недифференцированная опухоль.

### 1.4. Группировка рака молочной железы по стадиям

Группировка РМЖ по стадиям представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Группировка рака молочной железы по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1*	N0	M0
Стадия IB	T0, T1*	N1mic	M0
Стадия IIA	T0 T1* T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Стадия IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Стадия IIIA	T0 T1* T2 T3	N2 N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0 M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

\*T1 включает T1mic

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

### 2.1. Диагностика

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

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает бимануальную пальпацию молочных желез и лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; МРТ молочных желез — по показаниям<sup>1</sup>;

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

- R-графию органов грудной клетки; КТ/МРТ органов грудной клетки — по показаниям<sup>1</sup>;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям<sup>1</sup>;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям<sup>1</sup>;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
- определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;
- оценку функции яичников (см. раздел 2.2.1.3, критерии менопаузы);
- консультацию медицинского генетика с определением мутаций BRCA1/2 методом ПЦР при следующих показаниях:
  - отягощенный семейный анамнез (наличие у близких родственников РМЖ в возрасте  $\leq 50$  лет, РМЖ у мужчины, рака яичников, метастатического 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 первичной 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 молочной железе рекомендуется морфологическое исследование подозрительных в отношении метастатического поражения регионарных лимфоузлов (цитологическое или гистологическое и ИГХ). В отдельных случаях, когда на первом этапе планируется оперативное лечение, биопсия опухоли может не выполняться; диагноз «рака молочной железы» в такой ситуации должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии).

При назначении неоадьювантной 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. Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

<sup>1</sup> При местно-распространенном РМЖ (N+, размеры первичной опухоли  $\geq 5$  см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2 положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.

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

- гистологический вариант опухоли;
- степень дифференцировки;
- состояние краев резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 ИГХ методом; в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удаленной опухоли с учетом возможной гетерогенности опухоли;
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае предоперационной лекарственной терапии); предпочтительной для оценки степени выраженности патоморфологического ответа является система RCB (Residual Cancer Burden), однако, может использоваться и любой другой способ с указанием его варианта (по автору).

## 2.2. Лечение

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

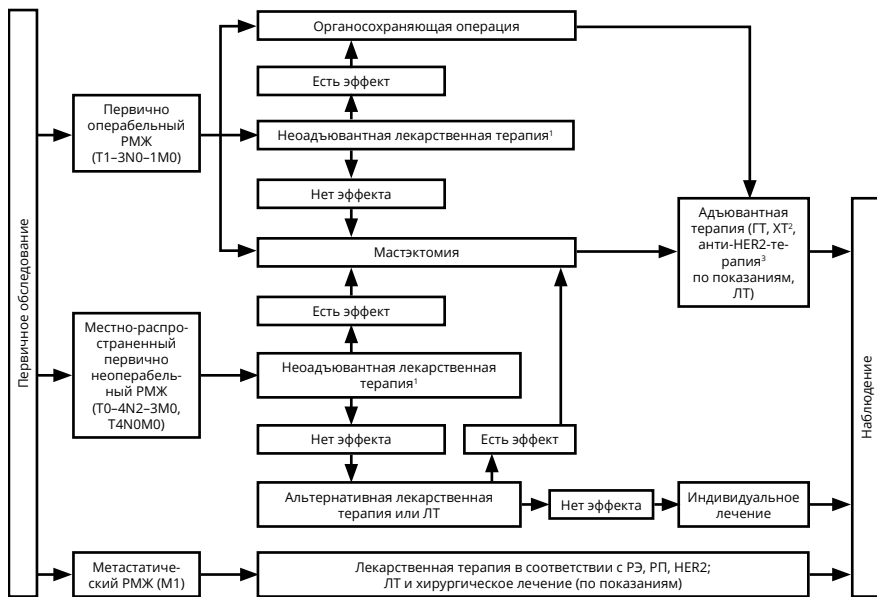
### 2.2.1. Ранний (первично операбельный) рак молочной железы

#### 2.2.1.1. Общие принципы адъювантной лекарственной терапии

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

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





<sup>1</sup> Неоадьювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадьювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (табл. 4, 5) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, филграстим), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

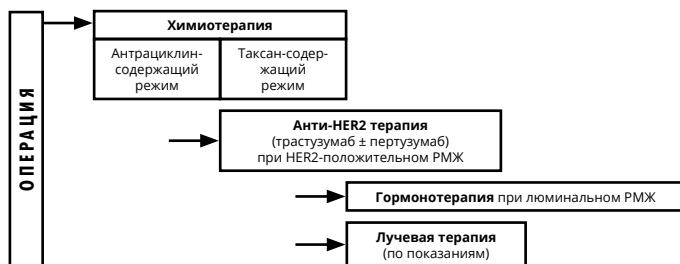
<sup>2</sup> Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадьювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III, может быть назначена адьювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

<sup>3</sup> Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III, в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эманзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов.

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

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

Адъювантная ХТ, как правило, не рекомендуется больным, получившим стандартный объем неoadъювантной 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 неoadъювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется проведение недостающих курсов лечения в послеоперационном периоде.



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

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

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• РЭ положительные</li> <li>• HER2 отрицательный</li> <li>• Ki67 низкий<sup>1</sup> (&lt;20%)</li> <li>• РП высокие<sup>2</sup> (&gt;20%)</li> </ul>

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный В (HER2 отрицательный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>РЭ положительные</li> <li>HER2 отрицательный</li> </ul> и наличие одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ki67 высокий (&gt;30%)</li> <li>РП низкие (&lt;20%)</li> </ul>
Люминальный В (HER2 положительный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>РЭ положительные</li> <li>HER2 положительный</li> <li>Ki67 любой</li> <li>РП любые</li> </ul>
HER2 положительный (не люминальный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 положительный</li> <li>РЭ и РП отрицательные</li> </ul>
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none"> <li>отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)</li> </ul>

<sup>1</sup> Значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное  $\leq 10\%$ , следует расценивать как низкое, а  $\geq 30\%$  – как высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.).

<sup>2</sup> 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>большая степень распространения болезни:               <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 4</math> пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов;</li> <li><math>\geq T3</math>;</li> </ul> </li> </ul> В качестве ХТ рекомендуются режимы АС/ЕС (4 курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) (табл. 4, рис. 2)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При T1a ( $\leq 5$ мм) и N0: только адъювантная ГТ Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): <ul style="list-style-type: none"> <li>при T1b-с и N0: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67;</li> <li>при T2 и N0: АС/ЕС (4 курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) или CMF (при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов) (6 курсов) (табл. 4);</li> <li>при T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса АС/ЕС <math>\rightarrow</math> 4 курса доцетаксела/ 12 еженедельных введений паклитаксела) (табл. 4, рис. 2)</li> </ul>

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный В (HER2 положительный)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	<p>При T1a (<math>\leq 5</math> мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны.</p> <p>При T1b, c (<math>&gt; 5</math> мм, но <math>\leq 20</math> мм) и N0: возможна ХТ без антрациклинов (паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) в сочетании с трастузумабом в течение 6–12 мес. (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p> <p>При T2–T3 (<math>&gt; 20</math> мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC <math>\rightarrow</math> 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) или DCH (доцетаксел + карбоплатин (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ</p>
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2-терапия	<p>При T1a (<math>\leq 5</math> мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b, c (<math>&gt; 5</math> мм, но <math>\leq 20</math> мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (12 еженедельных введений) или 4 курса DC (доцетаксел + циклофосфамид) (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (табл. 5, рис. 2).</p> <p>При T2–T3 (<math>&gt; 20</math> мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC <math>\rightarrow</math> 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб <math>\pm</math> пертузумаб) или доцетаксел + карбоплатин (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб <math>\pm</math> пертузумаб) (табл. 5, рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия</p>
Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<p>При T1a (<math>\leq 5</math> мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b и N0 возможно проведение 4 курсов ХТ DC (доцетаксел + #циклофосфамид).</p> <p>При T1c–T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC <math>\rightarrow</math> 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела).</p> <p>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 неадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (табл. 8, рис. 2)</p>

### 2.2.1.2. 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 курсами. Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антра-

циклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

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

АС × 4 <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 цикла
АС × 4 <sup>1,2,3</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 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → D × 4 <sup>1</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 <sup>1</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → P × 4 <sup>1,4</sup>	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) 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
АС × 4 → P × 4 <sup>1,2,3</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 <sup>1,2,3</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
DC × 4 <sup>2</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 цикла
CMF <sup>5</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 + фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов
Капецитабин (монотерапия) <sup>6</sup>	Капецитабин 2000–2500 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.

<sup>1</sup> Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м<sup>2</sup> (режим EC).

<sup>2</sup> Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мг/кг п/к со 2-го по 6-й дни каждого цикла).

<sup>3</sup> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

<sup>4</sup> Режим введения паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели является менее эффективным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ.

<sup>5</sup> При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.

<sup>6</sup> Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные PЭ, PП и HER2), получившим неадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III.

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

Адъювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает ХТ, анти-HER2-терапию и ГТ (при наличии в опухоли PЭ и PП). Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

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

АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 <sup>1,2,3,4</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 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.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 <sup>1,2,3,4</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 <sup>1,2,3,4</sup>	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) 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., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
(P + трастузумаб) × 12 <sup>5</sup>	Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес.
(DC + трастузумаб) × 4 <sup>5,6</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. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес.
DCH × 6 <sup>2,3,4</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> 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; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 <sup>1,2,3,4,6,7</sup>	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) 1 раз в 2 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 12 введений, далее — по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 <sup>1,2,3,4,6,7</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> 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; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 <sup>1,2,3,8</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(DCH + пертузумаб) × 6 <sup>2,3,8</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> 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-эмантанин × 14 <sup>9</sup>	Трастузумаб-эмантанин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов

<sup>1</sup> Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м<sup>2</sup> (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубина и эпирубина) 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).

<sup>2</sup> Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

<sup>3</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.; наружная доза не требуется.

<sup>4</sup> Минимальная длительность адъювантной терапии трастузумабом составляет 6 мес. (при использовании рекомендуемых режимов, предусматривающих введение трастузумаба одновременно с таксанами), оптимальная — 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии.

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

<sup>6</sup> Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к со 2-го по 6-й дни каждого цикла).

<sup>7</sup> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

<sup>8</sup> Режим рекомендуется при сочетании следующих признаков: не проводилась неоадъювантная лекарственная терапия, N≥2 и отрицательные РЭ и РП; пертузума вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес.

<sup>9</sup> Рекомендуется при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, после неоадъювантной ХТ с включением антрациклинов и/или таксанов и трастузумаба (± пертузумаб).

#### 2.2.1.4. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы

Адъювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, проведения 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 <sup>1</sup>	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы <sup>2</sup>	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРП <sup>3</sup>	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

<sup>1</sup> Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогену рекомендуется больным с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива (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.

<sup>2</sup> Рекомендуется использовать только у больных в постменопаузе, противопоказаны больным с сохранной функцией яичников; у больных с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия.

<sup>3</sup> 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
<b>Пременопауза</b>	
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 неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1,2,3,4</sup>
<b>Постменопауза</b>	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно 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 неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>

<sup>1</sup> К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

<sup>2</sup> Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.

<sup>3</sup> Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

<sup>4</sup> 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 тромбозов и связанных с ним переломов костей 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  $\geq 60$  лет;
- возраст  $< 60$  лет:
  - в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: 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.

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

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. б):
  - 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 неинформативно; 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.

### **2.2.1.5. Остеомодифицирующие препараты в адьювантной терапии**

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

- бисфосфонаты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.) в течение 2–3 лет;
- витамин D 800 МЕ/сут. внутрь ежедневно + кальций 1500 мг/сут. внутрь ежедневно;
- контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год.

### 2.2.1.6. Неoadъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неoadъювантная 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 дополнительную адъювантную терапию.

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

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);
  - тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза 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 химиотерапии 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 пациенткой 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 достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

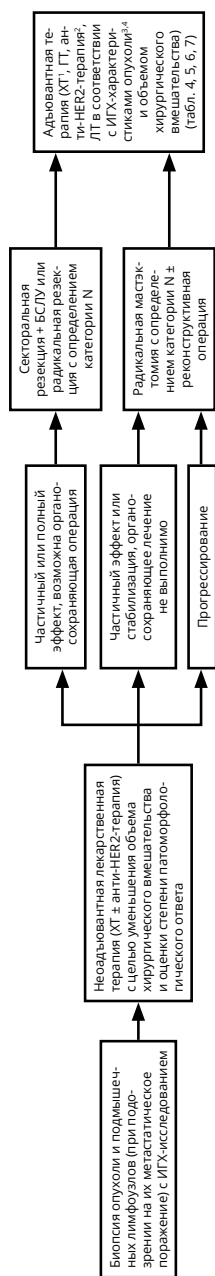
Перед началом неoadъювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клинико-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично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



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

Режимы неoadъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8. Основные принципы неoadъювантной 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 и HER2-положительным фенотипом, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III, может быть назначена дополнительная адъювантная ХТ капецитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумабом-эмантанзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции;
- оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 недель; оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения;
- при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов лечения) клинического эффекта не следует сокращать объем лечения менее чем до 6–8 курсов.



<sup>1</sup> Адъювантная ХТ не рекомендуется большим, получившим неoadъювантную 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. Большим РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РР и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут. в 1–й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 3 мес.).

<sup>2</sup> Большим HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов.

<sup>3</sup> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа по системе RCB.

<sup>4</sup> Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

**Рисунок 4.** Рекомендуемая тактика лечения первично оперированного РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) в случае неoadъювантной лекарственной терапии.

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

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

HER2-отрицательный	
АС × 4 → D×4 <sup>1</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P×12 <sup>1</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → P×4 <sup>1,2</sup>	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) 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
АС × 4 → P × 4 <sup>1,3,4</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 <sup>1,3,4</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + карбо) × 12 <sup>1,3,4,5</sup>	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) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + карбо) × 12 <sup>1,3,4,5</sup>	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) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин АUC-6 в/в 1 раз в 3 нед., 4 цикла
CMF <sup>6</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 + фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов
HER2-положительный	
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 <sup>1,7,8,9</sup>	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) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 <sup>1,7,8,9</sup>	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) 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 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 <sup>1,7,8,9</sup>	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) 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., 4 цикла
DCH × 6 <sup>8,9</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов

АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 <sup>1,3,4,7,8,9</sup>	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) 1 раз в 2 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 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 <sup>1,3,4,7,8,9</sup>	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) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> 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 <sup>1,3,4,7,8,9,10</sup>	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) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> 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., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6 <sup>8,9,10</sup>	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов

<sup>1</sup> Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м<sup>2</sup> (режим ЕС).

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

<sup>3</sup> Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро прогрессирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

<sup>4</sup> Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к со 2-го по 6-ой дни каждого цикла).

<sup>5</sup> Режимы с включением производных платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе.

<sup>6</sup> При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.

<sup>7</sup> Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубин, эпирубин) и анти-HER2 препаратов (трастузамаб, пертузамаб) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузамабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

<sup>8</sup> Введение анти-HER2 препаратов (трастузамаб, пертузамаб) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

<sup>9</sup> Возможно использование лекарственной формы трастузамаба для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

<sup>10</sup> Режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях ≥T2 или N+.

## 2.2.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы

Рак молочной железы T0-4N2-3M0, T4N0M0, в т.ч. инфильтративно-отечная форма, является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основной целью неоадьювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Локальное лечение (хирургическое, лучевое)

на первом этапе не показано. Тактика лечения местнораспространенного первично 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 процессом (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

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

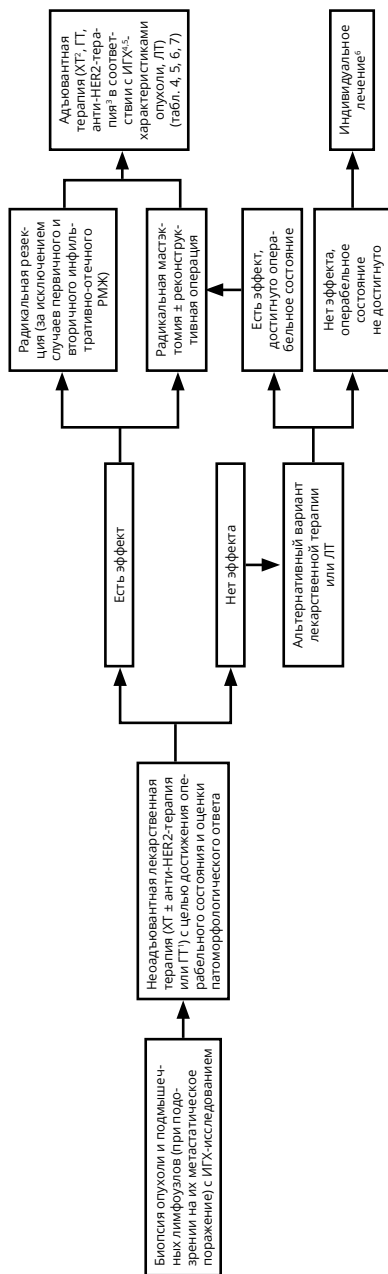
Алгоритм назначения адъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипом, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, может быть назначена дополнительная адъювантная ХТ капецитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумабом-эманзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями (см. раздел 2.2.1.4., табл. 6, 7);
- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях.

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

Основной целью наблюдения является максимально раннее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы, так как это обеспечивает возможность радикального лечения. Наблюдение после первичного лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее — ежегодно.

Рекомендуется ежегодно выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца. При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, лабораторное и инструментальное обследование (определение опухолевых маркеров, R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) не рекомендуется.



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

<sup>2</sup> Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную 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 неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, может быть назначена адъювантная ХТ капейтабином (2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут. в 1–й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.).

<sup>3</sup> Больным HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в 1–й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов.

<sup>4</sup> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа по системе RCB.

<sup>5</sup> Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости.

<sup>6</sup> Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операционно-большое состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

**Рисунок 5.** Рекомендуются тактика лечения местнораспространенного первично не оперированного РМЖ (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N3M0).



Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состояния, 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 эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200–1500 мг/сут.), витамина D (400–800 МЕ/сут.) и бисфосфонатов (см. раздел 2.2.1.5.).

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

## **3. РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **3.1. Диагностика**

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью инструментальных методов с выполнением общего и биохимического анализов крови.

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

### **3.2. Лечение изолированных местных рецидивов**

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли; см. раздел 2.1) и лечения (см. раздел 2.2). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии; выбор варианта лекарственной терапии должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее 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);
- 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 зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП) (табл. 5).

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

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

### 3.3. Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение 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-анамнестических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые должны дополняться анти-HER2-терапией по показаниям. Системная терапия при необходимости может дополняться локальными видами лечения (лучевым и/или хирургическим). При метастазах в костях показано назначение ОМА (см. соответствующий раздел «Рекомендаций»).

#### 3.3.1. Гормонотерапия метастатического рака молочной железы

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

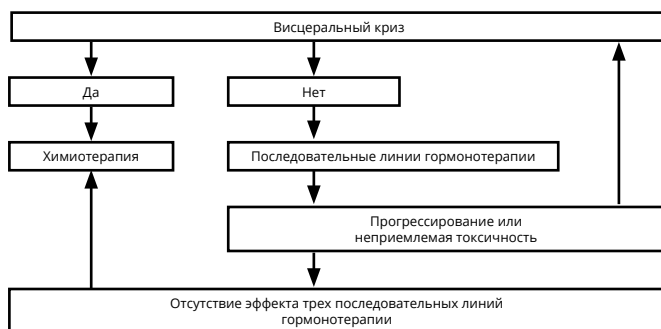
- быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;
- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- случаи исчерпанности возможностей ГТ.

Признаками висцерального криза являются:

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

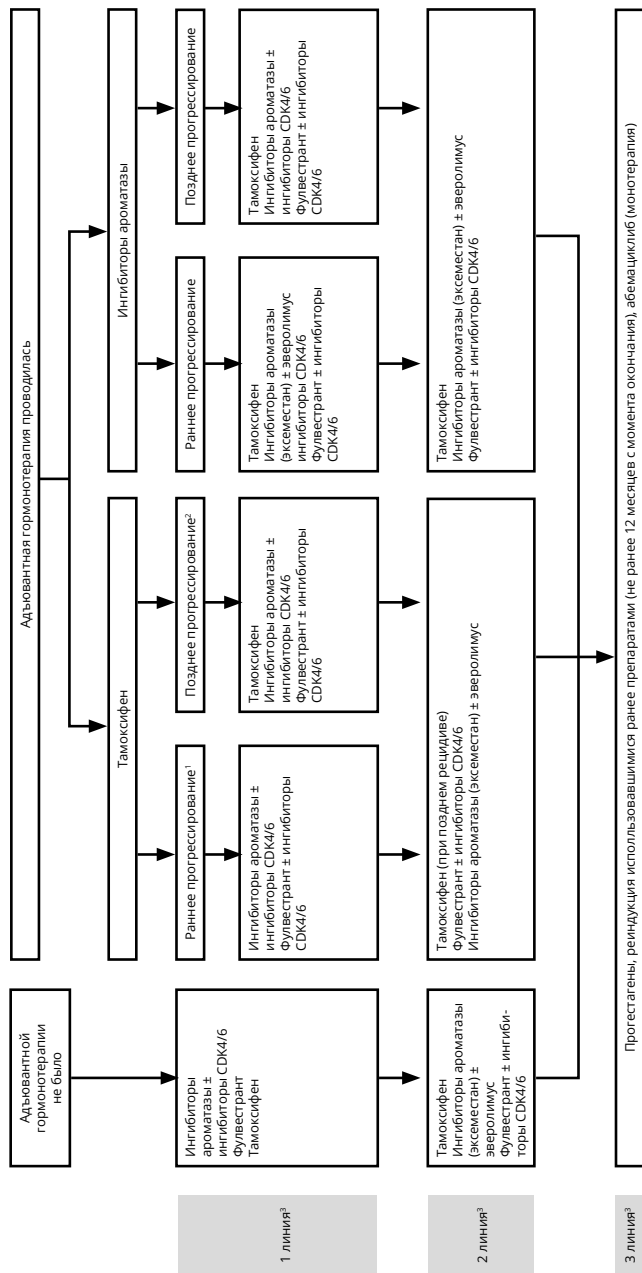
После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, возможно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предшествующих линий.

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



**Рисунок 6.** Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

ГТ одной линии проводится до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий ГТ. Неэффективность трех последовательных линий ГТ свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения ХТ. При выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников (пре- или постменопауза), предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Больным с сохранной функцией яичников рекомендуется выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 2.2.1.4.) и назначить ГТ, рекомендованную больным в постменопаузе (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.



1 ≤12 мес. после завершения адъювантной ГТ.  
 2 ≥12 мес. после завершения адъювантной ГТ.  
 3 вариант ГТ зависит от предшествующего лечения и его эффективности.

**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 гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Аналоги ГРГ <sup>1</sup>	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
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов <sup>2</sup>	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов <sup>3</sup>	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
Фулвестрант + ингибиторы CDK4/6 <sup>3,4</sup>	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) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) <sup>3</sup>	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 + ингибиторы CDK4/6 <sup>3,4</sup>	Анастрозол 1 мг/сут. или летрозол 2,5 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + 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) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) <sup>3</sup>	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эксеместан + эверолимус <sup>3,5</sup>	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Прогестагены <sup>3</sup>	Медроксипрогестерон 500–1000 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб <sup>6,7</sup>	Абемациклиб 400 мг/сут. внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

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

<sup>2</sup> Для больных в пременопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

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

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> 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 нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/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.

<sup>6</sup> При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.

<sup>7</sup> 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 применению препарата).

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).

### 3.3.2. Химиотерапия метастатического HER2-негативного рака молочной железы

ХТ показана следующим категориям больных:

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

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

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

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

Антрациклиновые <sup>1,2</sup>
<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.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450–500 мг/м<sup>2</sup> (с учетом нео-/адьювантной терапии);</li> <li>• ЕС: эпирубин 60–75 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.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м<sup>2</sup> (с учетом нео-/адьювантной терапии);</li> <li>• доксорубин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450–500 мг/м<sup>2</sup> (с учетом нео-/адьювантной терапии);</li> <li>• эпирубин 60–90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м<sup>2</sup> (с учетом нео-/адьювантной терапии)</li> </ul>
Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности<sup>3</sup></li> <li>• паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности<sup>3</sup></li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• (паклитаксел + альбумин) 260 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>4</sup></li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>4</sup></li> <li>• (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м<sup>2</sup> 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.<sup>5</sup></li> </ul>
Другие
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й — 14-й дни + метотрекат 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• капецитабин 2000–2500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 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 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</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 АUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день или карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрекат 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</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• эриблин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> </ul>

<sup>1</sup> Суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая адъювантную, не должна превышать 450–500 мг/м<sup>2</sup> для доксорубицина и 900 мг/м<sup>2</sup> для эпирубицина.

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

<sup>3</sup> Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.

<sup>4</sup> Рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в т.ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом.

<sup>5</sup> Для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 на ≥1% иммунокомпетентных клеток.

<sup>6</sup> При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами.

### **3.3.3. 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-/гормонотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 11.



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

<p>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. в сочетании с одним из следующих режимов<sup>1,2</sup>:</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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• гемцитабин 800–1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• 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;</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам); до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• эрибулин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</li> <li>• этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.</li> </ul> <p>Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновении переносимой токсичности последнего</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов; после завершения 6 курсов лечения — продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-й 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 токсичности<sup>3,4</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности<sup>5</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности<sup>6</sup></li> <li>• 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 неприемлемой токсичности<sup>5</sup></li> </ul>
<p>Для HER2-положительного люминального РМЖ (РЭ+/РП+/HER2++)<sup>6,7</sup></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• ингибиторы ароматазы + лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> <li>• тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности</li> </ul>

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> Увеличение количества курсов доцетаксела свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости.

<sup>4</sup> Режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб адъювантно/неоадъювантно.

<sup>5</sup> Для больных, получавших трастузумаб.

<sup>6</sup> В отсутствие признаков висцерального криза.

<sup>7</sup> Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.

## 3.4. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 3.4.1. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

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

Оценку эффекта рекомендуется проводить после каждых 2–3 мес. 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 обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

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

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

### 3.4.2. Наблюдение после окончания лечения

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

## 4. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

### 4.1. Рак молочной железы у пациенток детородного возраста

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

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

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

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

#### **4.2. Рак молочной железы у беременных**

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