



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

2014 год

УДК 618.9-006.6

ББК 56.691.3

К49

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

*Болотина Л.В., Закиряходжаев А.Д., Малыгин С.Е., Медведев С.В., Пак Д.Д.,
Петровский А.В., Портной С.М., Рожкова Н.И., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К.,
Стенина М.Б., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А., Хмелевский Е.В.*

Координаторы ИГ РОНЦ:

Е.Г. Турнянская,

Б.Б. Крюков.

5-95340-180-9 – вся серия

5-95340-181-7 – текущий выпуск

© Ассоциация онкологов России, 2014

© Коллектив авторов, 2014

© ИГ РОНЦ, 2014, оформление, 2014

ИГ РОНЦ

Подписано в печать 30.12.2013

Формат 60x84/16 Заказ № 02/2014 Тираж 600 экз., первый завод 400, 3 п.л.

Ассоциация онкологов России,
Москва 115478, Каширское шоссе, 23

Отпечатано: ООО "Печатный центр "Удача" ИНН/КПП 7724782450/772401001
г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.2

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2012 года и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований в соответствии с градацией по уровню доказательности рейтинговой (табл. 1).

Таблица 1

Уровни доказательности и градации рекомендаций ASCO

<i>Уровень и тип доказательности</i>	
I	Доказательства, полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
<i>Градация рекомендаций</i>	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровней, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровней, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Профилактика:

1. Профилактика развития рака молочной железы.
 - а) профилактика развития рака молочной железы у здоровых женщин.

Показания	Хирургическая профилактика
Риск развития РМЖ по заключению генетика превышает популяционный (включая мутации генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>).	Двусторонняя профилактическая мастэктомия снижает вероятность развития рака на 90-100% и может производиться здоровым женщинам. Операция может выполняться как с первичной реконструкцией молочных желёз, так и без реконструкции. Обязательным является проведение гистологического исследования удалённых тканей, при обнаружении рака лечебная тактика определяется в соответствии с морфологическими и биологическими характеристиками болезни.
Морфологические признаки повышения риска развития РМЖ (атипическая протоковая гиперплазия, атипическая дольковая гиперплазия, дольковый рак <i>in situ</i>).	
Риск развития РМЖ равен популяционному или не оценён.	

б) профилактика развития второго рака молочной железы у больных односторонним раком молочной железы.

Показания	Хирургическая профилактика
Риск развития РМЖ по заключению генетика превышает популяционный (включая мутации генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>).	Профилактическая контрлатеральная мастэктомия снижает вероятность развития второго рака на 90-100% и может производиться больным односторонним РМЖ. Операция может выполняться как с первичной реконструкцией молочных желёз, так и без реконструкции. Обязательным является проведение гистологического исследования удалённых тканей, при обнаружении второго рака лечебная тактика определяется в соответствии с морфологическими и биологическими характеристиками болезней.
Морфологические признаки повышения риска развития второго РМЖ (атипическая протоковая гиперплазия, атипическая дольковая гиперплазия, дольковый рак <i>in situ</i>).	
Риск развития второго РМЖ равен популяционному или не оценён.	

Диагностика Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий.

Перечень исследований для определения распространенности опухолевого заболевания:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- билатеральная маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- цифровая R-графия грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- сканирование костей + R-графия зон накопления РФП – у пациентов местно-распространенным и метастатическим раком. При раке молочной железы стадий T₀₋₂N₀₋₁ – выполняется по показаниям (боли в костях, повышение уровня ЩФ в сыворотке крови);
- трепанобиопсия опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани,^б
- определением рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), HER-2/neu и Ki67^{б,в};
- тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатического узла при подозрении на метастаз
- ТИБ первичной опухоли в случае «рака в кисте»
- оценка функции яичников
- генетическое обследование (мутация BRCA1/2)
 - при отягощенном наследственном анамнезе – наличии рака молочной железы 2 и более близких родственников.
 - у женщин моложе 35 лет
 - при первично-множественном раке молочной железы

^апатоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии и должен быть получен до всех видов лечебных воздействий. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование;

^ббиопсия опухоли может не выполняться, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае патоморфологическое исследование с описанием гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции и определение РЭ/РП, HER2 и Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани;

^вопределение в опухоли уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдается иммуногистохимическому методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести

определение амплификации гена *HER2* методом *in situ* гибридизации (*FISH* или *CISH*).

Перечень исследований для определения соматического статуса пациентки:

Определение группы крови

Исследование крови на резус-фактор

Определение антител к *Tr. pallidum*

Определение антигена HBsAg

Определение антител к вирусу гепатита С

Определение антител к ВИЧ

Биохимический анализ

Коагулограмма

Анализ мочи общий

Электрокардиография

Дополнительные исследования

Определяет врач с учетом выявленной соматической патологии и особенностей диагностической картины

Классификация и стадирование

Классификацию осуществляют согласно системе TNM (7-е издание, 2010 год). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляется на основании результатов проведенного клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

Стадирование РМЖ осуществляют по Международной классификации по системе TNM (2009 г).

T – первичная опухоль

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли

T_{is} (DCIS) протоковый рак *in situ*

T_{is} (LCIS) дольковый рак *in situ*

T_{is} (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли, оценку проводят по ее размеру).

T1_{mic} – (микроинвазия)¹ 0,1 см в наибольшем измерении

T1_a – опухоль от 0,1 см до 0,5 см в наибольшем измерении

T1_b – опухоль от 0,5 см до 1 см в наибольшем измерении

¹Микроинвазия – распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено, так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

T_{1c} – опухоль от 1 см до 2 см в наибольшем измерении

T₂ – опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем размере

T₃ – опухоль более 5 см в наибольшем размере

T₄ – опухоль любого размера с прямым прорастанием на грудную стенку* или кожу

Примечание:

*Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц

T_{4a} – прорастание грудной стенки

T_{4b} – отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы

T_{4c} – признаки перечисленные в пп. 4a и 4б.

T_{4d} – воспалительный (отечный) рак*

Примечание:

*Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляют категорию pTx, а при клинической T4d. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4b и T4d, могут оцениваться как T₁, T₂ и T₃, не влияя на классификацию.

N – регионарные лимфатические узлы

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N₁ – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения)

N₂ – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N_{2a} – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные

N_{2b} – клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в

надключичные лимфатические узлы на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов)

N_{3a} – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения

N_{3b} – метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения

M – отдаленные метастазы

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов

M₁ – имеются отдаленные метастазы

Легкое – *pul.*, кости – *oss.*, печень – *hep.*, плевра – *ple.*, брюшина – *per.*, костный мозг – *mar.*, головной мозг – *bra*, кожа – *ski*, надпочечники – *adr*, лимфатические узлы – *lym*, другие – *oth*.

Патологоанатомическая классификация

pT – первичная опухоль

- для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани,
- если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT,
- при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент.

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 лимфатических узлов. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько «сторожевых» лимфатических узлов. Если классификация основывается только на данных биопсии «сторожевых» лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например pN1(sn).

pN_x – 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 проводились

pN₀ (I–) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях

pN₀ (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании

pN1 – микрометастазы; или метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов

pN1mi – микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм)

pN1a – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении

pN1b – микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов

pN1c – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов

pN2 – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов

pN2a – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление более 2 мм)

pN2b – клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов

pN3 – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов, либо поражение надключичных лимфатических узлов.

pN3a – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах (>2мм) или в подключичные лимфатические узлы

pN3b – клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов

pN3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения

pM – отдаленные метастазы

pM категории, соответствующие категории M

G – степень дифференцировки ткани опухоли

Gx – степень дифференцировки нельзя установить

G₁ – высокая степень дифференцировки ткани

G₂ – умеренная степень дифференцировки ткани

G₃ – низкая степень дифференцировки ткани

G₄ – недифференцированная опухоль

ypN после лечения

ypN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N).

° Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагают, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции

° рубрикации X (ypNX) нужно использовать, если не была выполнена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов

° категория N аналогичны тем, которые используют для pN.

Таблица 2

Группировка по стадиям Код МКБ-10 – D.05

Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁ *	N ₀	M ₀
Стадия IB	T ₀ , T ₁ *	N _{1mi}	M ₀
Стадия IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ *	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ *	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIB	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIC	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁
*T ₁ включает T _{1mi}			

Лечение необходимо планировать на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога. При необходимости возможно привлечение морфолога, диагноста, анестезиолога и врачей прочих специальностей. При наличии противопоказаний к проведению показанных методов лечения составляется индивидуальный план лечения. К **общим противопоказаниям** относят случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии

декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска основного заболевания. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики, с учетом возможного проведения лучевой и химиотерапии, желания пациентки. Предлучевая подготовка осуществляется на рентгеновском КТ или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой с использованием автоматизированных программ дозиметрического планирования. Допустимый уровень негомогенности дозы в облучаемом объеме не $> 12\%$. План системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. соответствующие разделы).

Клинические группы: операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии), местно-распространенный (первично-неоперабельный) рак молочной железы (IIIВ, IIIС стадии), метастатический рак молочной железы или рецидив болезни.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях рака молочной железы представлен на рис. 1.

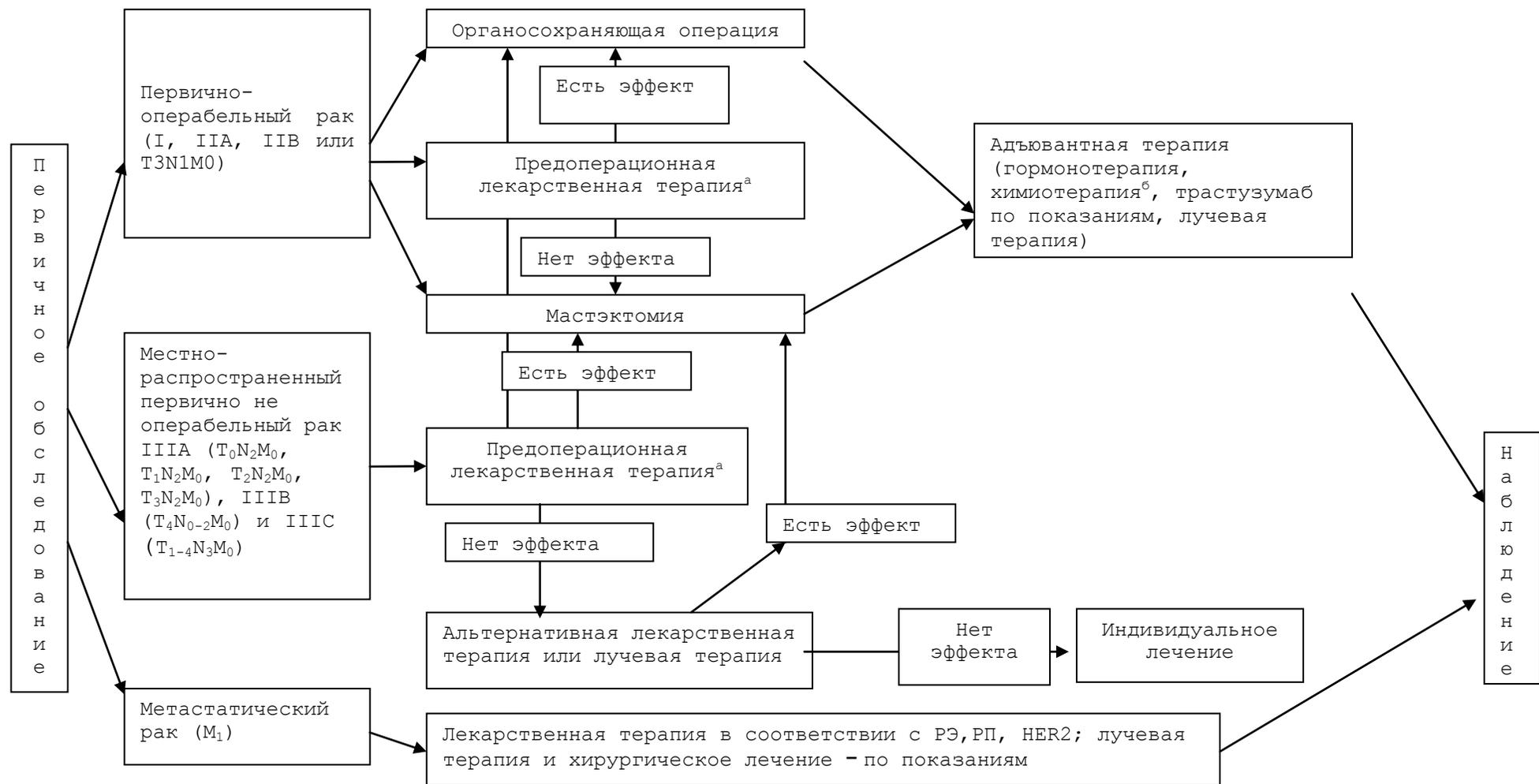


Рис. 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ (подробнее – см. соответствующие разделы).

^aпредоперационная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адъювантной терапии (табл. 3), с обязательным соблюдением дозовых и временных параметров. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, ингибиторы ароматазы, колониестимулирующие факторы), у больных первично операбельным РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение;

^bадъювантная 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 завершена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

1. Первично-операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ стадии)

Стадия 0 (T_{is}N₀M₀)

Хирургическое лечение

Дольковый рака in situ

а) Секторальная резекция, лампэктомиа. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

б) С целью профилактики последующего развития РМЖ может выполняться мастэктомия, как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Протоковый рака in situ

а) Органосохраняющие операции: секторальная резекция, лампэктомиа. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательным является повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции.

б) Мастэктомии как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее. При выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересечённых за соском.

Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосковоареолярного комплекса. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

В случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии. Альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является биопсия «сторожевого» лимфоузла.

Лучевая терапия

Адьювантная лучевая терапия молочной железы после органосохраняющей операции снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [1А].

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии после органосохраняющего хирургического лечения проводится в период от 5 до 12 недель после операции (при условии

полного заживления операционной раны).

Область облучения: вся оперированная молочная железа, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Лекарственная терапия

После исследования рецепторов эстрогена и прогестерона может быть рассмотрено назначение антиэстрогенных препаратов [1А].

Стадия I T1N0M0, Стадия IIА (T2N0M0)

Хирургическое лечение

Резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательным является повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции.

Подкожная или кожесохранная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является биопсия «сторожевого» лимфоузла. При выявлении метастатического поражения «сторожевого» лимфатического узла удаляются лимфатические узлы I-II или I-III уровней на усмотрение хирурга.

При отсутствии поражения «сторожевого» лимфатического узла подмышечная лимфаденэктомия не производится. При невозможности использовать технологию «сторожевого» лимфатического узла показано удаление лимфатических узлов I-II уровней [1А].

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэктомии: предпочтительным является использование технологии биопсии сигнального лимфатического узла.

Лучевая терапия

После радикальной мастэктомии лучевая терапия не проводится.

При наличии опухолевых клеток по краю резекции – R₁ после РМЭ или на расстоянии

менее 1 мм от края резекции после РМЭ, проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны). Область облучения: передняя грудная стенка РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения: вся оперированная молочная железа, РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 48-50 Гр. Регионарные лимфатические узлы не включаются в объем облучения, вне зависимости от локализации опухоли. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) лицам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции, G3, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10-16 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении химиотерапии, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2-4 нед поле ее завершения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с гормонотерапией или перед ней.

Стадия IIA (T₁N₁M₀) Стадия IIB (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀)

Хирургическое лечение

Резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости, возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательным является повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции.

Подкожная или кожесохранная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией. При необходимости, возможна

корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы.

При лимфаденэктомии узла удаляются лимфатические узлы I-II или I-III уровней на усмотрение хирурга.

Лучевая терапия

После (РМЭ) проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения:

- передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 аксиллярных лимфоузлов или 1-2 аксиллярных лимфоузлов в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза:

- возраст до 40 лет;
- высокая степень злокачественности (G₃)
- выход опухоли за пределы капсулы пораженного лимфоузла;
- лимфоваскулярная инвазия;
- РЭ /-/ , РП /-/ ;
- HER 2/neu /2+/ и амплификация, HER 2/neu /3+/.

РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 46-50 Гр;

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях: их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 46-50 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 недель после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения:

- вся оперированная молочная железа, с пекторальной и аксиллярной областями РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 48-50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 аксиллярных лимфоузлов или 1-2 аксиллярных лимфоузлов в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (см. выше):

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях:

- их поражения по данным обследования;
- локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии.

При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 46-50 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) лицам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции, G₃, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10-16 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении химиотерапии, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2-4 нед после завершения лекарственного лечения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с гормонотерапией или перед ней.

При планировании подкожной или кожносохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией, пациента до операции должен проконсультировать лучевой терапевт. При наличии показаний к лучевой терапии рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса лучевой терапии.

Лекарственная терапия при операбельном раке молочной железы

План адъювантной системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов

- люминальный А
- люминальный В
- с гиперэкспрессией *HER2* (не люминальный)

- базальноподобный.

Для определения биологического подтипа РМЖ в повседневной практике рекомендуется использовать суррогатные клинико-патологические маркеры: РЭ, РП, *HER2*, Ki67 (табл. 3). Генный анализ (21-генная панель), если доступен, следует использовать только при определении показаний для назначения химиотерапии у больных люминальным РМЖ с N₀ и отрицательным *HER2* статусом.

Адьювантная лекарственная терапия

Адьювантная лекарственная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (табл. 1). Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности лекарственной терапии являются экспрессия РЭ и РП (предсказывают эффективность гормонотерапии) и *HER2* статус (предсказывает эффективность анти-*HER2* терапии). Опухоли с определяемой ($\geq 1\%$ клеток) экспрессией РЭ и РП считаются чувствительными к гормонотерапии, опухоли без экспрессии РЭ и РП считаются не чувствительными к гормонотерапии. Опухоли с гиперэкспрессией *HER2* или амплификацией *HER2* считаются чувствительными к анти-*HER2* терапии. Универсального теста для определения чувствительности РМЖ к химиотерапии, в том числе по отношению к конкретным препаратам, не существует. К факторам, предсказывающим эффективность химиотерапии, относятся высокая степень злокачественности опухоли, высокий пролиферативный потенциал (высокий уровень Ki67), отсутствие или низкий уровень РЭ и РП, положительный *HER2* статус, а также тройной негативный вариант инвазивного РМЖ.

Больные с экспрессией РЭ и РП в опухоли должны получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте или в дополнение к химиотерапии. Больные с отсутствием экспрессии РЭ и РП в опухоли должны получать химиотерапию и не должны получать гормонотерапию. В дополнение к химиотерапии и (или) гормонотерапии больным с гиперэкспрессией *HER2* или амплификацией *HER2* должна быть назначена адьювантная анти-*HER2* терапия трастузумабом. Гетерогенность экспрессии *HER2*, а также полисомия 17 хромосомы не влияют на решение о назначении анти-*HER2* терапии. Алгоритм планирования адьювантной лекарственной терапии представлен в табл. 4.

Адьювантная лекарственная терапия должна начинаться с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапия может проводиться одновременно с анти-*HER2* терапией, если таковая показана. Гормонотерапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с анти-*HER2* терапией.

Лучевая терапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с гормонотерапией и анти-HER2 терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

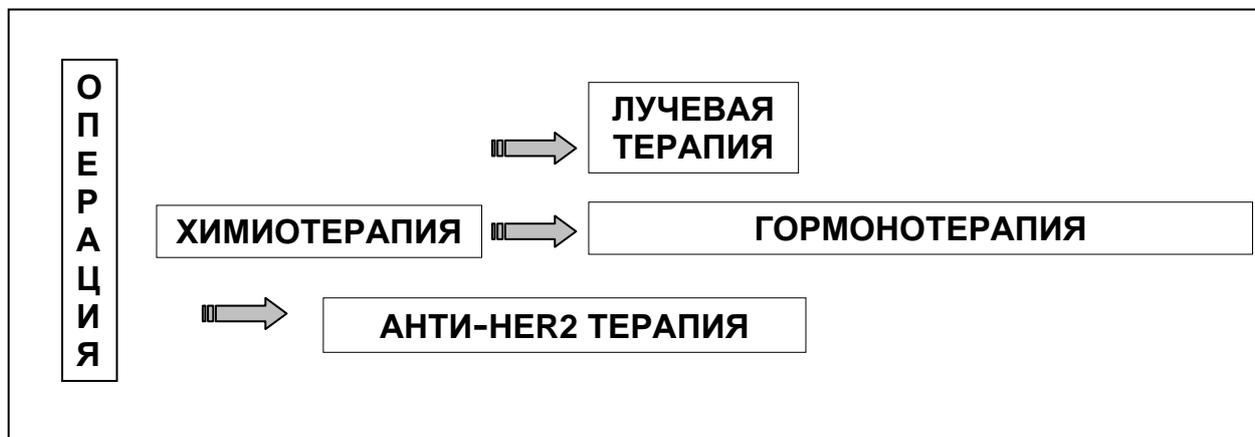


Рис. 2. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии.

Таблица 3

Биологические подтипы рака молочной железы

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение	Примечание
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> • РЭ и РП положительные • <i>HER2</i> отрицательный • Ki67<20% • показатель низкого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен) 	Умеренная или высокая экспрессия РП может служить дополнительным суррогатным признаком принадлежности опухоли к люминальному А подтипу
Люминальный В	<i>HER2</i> отрицательный: <ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные и • <i>HER2</i> отрицательный и, по крайней мере, наличие одного из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Ki67≥20% 	Высокие значения Ki67 и низкая экспрессия или отсутствие РП могут свидетельствовать о принадлежности опухоли к люминальному В

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение	Примечание
	<ul style="list-style-type: none"> • РП низкие или отрицательные • показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен) <p><i>HER2</i> положительный:</p> <ul style="list-style-type: none"> • РЭ положительные и • <i>HER2</i> положительный • любой Ki67 • любые РП 	подтипу
С гиперэкспрессией <i>HER2</i>	<p><i>HER2</i> положительный (не люминальный)</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиперэкспрессия <i>HER2</i> и/или амплификация <i>HER2</i> • РЭ и РП отрицательные 	
Базальноподобный	<p>Тройной негативный (протоковый)</p> <ul style="list-style-type: none"> • РЭ, РП и <i>HER2</i> отрицательные 	<p>В 80% случаев тройные негативные РМЖ являются базальноподобными. Некоторые случаи с низким уровнем РЭ могут относиться к нелюминальным подтипам по данным генно-экспрессионного анализа. Тройной негативный РМЖ включает также некоторые особые гистологические подтипы, например,</p>

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение	Примечание
		аденокистозный

Таблица 4

Выбор варианта адъювантной лекарственной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли.

Биологический подтип	Вариант адъювантной терапии	Комментарии
Люминальный А	Как правило, только эндокринная терапия. При назначении химиотерапии могут быть использованы режимы CMF, AC/FAC/CAF, а также режимы с таксанами	<p>Химиотерапия может быть назначена отдельным больным. Относительными показаниями для назначения химиотерапии являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 степень злокачественности; • значительная степень распространения болезни (вовлечение ≥ 4 подмышечных лимфоузлов, первичная опухоль $\geq T3$); • молодой возраст (< 35 лет); • показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен); • предпочтения больной
Люминальный В (HER2 отрицательный)	Эндокринная терапия – для всех больных; химиотерапия – для большинства больных. Химиотерапевтические режимы должны включать	Назначение химиотерапии, а также ее вариант зависят от уровня рецепторов, факторов риска, а также предпочтений больной

Биологический подтип	Вариант адъювантной терапии	Комментарии
	антрациклины и таксаны	
Люминальный В (<i>HER2</i> положительный)	Химиотерапия + анти- <i>HER2</i> терапия + эндокринная терапия. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Нет данных о целесообразности отказа от химиотерапии при этом подтипе опухоли
<i>HER2</i> положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти- <i>HER2</i> терапия. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Анти- <i>HER2</i> терапия показана при $\geq T1b$ или N+
Тройной негативный (протоковый)	Химиотерапия. Оптимальный химиотерапевтический режим не определен. Целесообразно использование режимов химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов	Использование бевацизумаба, производных платины, гемцитабина, капецитабина не рекомендуется. Значение интенсифицированных режимов химиотерапии не определено
Особые гистологические типы: <ul style="list-style-type: none"> ▪ чувствительные к гормонотерапии (криброзный, тубулярный, муцинозный) ▪ не чувствительные к гормонотерапии (апокринный, медулярный, аденокистозный, метапластический) 	Эндокринная терапия Химиотерапия	Аденокистозный и медулярный варианты могут не требовать адъювантной химиотерапии (при N ₀)

Химиотерапия

Химиотерапия должна начинаться в течение ближайших 3-4 нед после операции и предшествует гормонотерапии и лучевой терапии. Наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах само по себе не является показанием к назначению адъювантной химиотерапии, хотя при поражении 4 и более лимфоузлов большинство авторов считают проведение адъювантной химиотерапии необходимым даже при высокой чувствительности опухоли к гормонотерапии опухоли. Принадлежность опухоли к тому или иному биологическому подтипу не влияет на выбор химиотерапевтического режима. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии представлены в приложении.

Возможна замена доксорубицина на эпирубицин в равно эффективной дозе (соотношение равно эффективных доз доксорубицина и эпирубицина составляет 1 : 2). Кардиотоксичность эпирубицина при использовании в равно эффективной дозе равна кардиотоксичности доксорубицина.

При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов.

Назначение интенсифицированных режимов химиотерапии (с профилактическим назначением колониестимулирующих факторов) может быть рассмотрено при РМЖ с высокой пролиферативной активностью. Высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми гемопоэтическими клетками не рекомендуется.

Гормонотерапия

Больные с экспрессией РЭ и РП должны получать адъювантную гормонотерапию в течение как минимум 5 лет. Адъювантная гормонотерапия должна начинаться после завершения адъювантной химиотерапии, если таковая показана, и может сочетаться с введением трастузумаба и лучевой терапией (рис. 2). Адъювантная гормонотерапия имеет особенности в зависимости от функции яичников.

Адъювантная гормонотерапия больных с сохранной функцией яичников:

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 5 лет; у отдельных больных, у которых функция яичников на момент окончания 5-летнего приема тамоксифена остается сохранной, прием тамоксифена может быть продлен еще на 5 лет (при наличии факторов высокого риска рецидива; в общей сложности 10 лет);
- 2) выключение функции яичников:
 - а. не рекомендуется в качестве дополнения или альтернативы адъювантной системной терапии (химиотерапии, гормонотерапии или их

сочетанию);

b. может быть рекомендовано в отдельных случаях:

- когда необходимая адъювантная системная терапия (химиотерапия/гормонотерапия) по тем или иным причинам (противопоказания, отказ больной) проводиться не будет;
- в сочетании с ингибиторами ароматазы в отдельных случаях (при противопоказаниях к приему тамоксифена);
- возраст <40 лет

c. для выключения функции яичников могут быть использованы следующие методы:

- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лекарственный (аналоги ГРГ: гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед., лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги ГРГ назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы.

Оптимальный метод выключения яичников не определен.

3) ингибиторы ароматазы в монотерапии противопоказаны в связи с возможным стимулирующим влиянием на функцию яичников. Могут быть использованы только в сочетании с выключением функции яичников в отдельных случаях при противопоказаниях к назначению тамоксифена.

Адъювантная гормонотерапия больных в менопаузе:

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст <60 лет;
- возраст < 60 лет в отсутствии терапии тамоксифеном или торемифеном и супрессии функции яичников: аменорея в течение □ 12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ, ЛГ и эстрадиола;
- возраст < 60 лет в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения аналогами ГРГ невозможна. При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адъювантной) аменорея не является достоверным 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 ФСТГ, ЛГ и эстрадиола.

Адъювантная гормонотерапия больных в менопаузе может проводиться с помощью следующих режимов гормонотерапии:

- 1) тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 5 лет;
- 2) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) *per os* ежедневно в течение 5 лет.
- 3) режимы «переключения»:
 - а. ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) *per os* ежедневно в течение 2-3 лет, далее – тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 2-3 лет (в общей сложности не менее 5 лет) или
 - б. тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 2-3 лет, далее – ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) *per os* ежедневно в течение 2-3 лет (в общей сложности не менее 5 лет).

Продление адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы еще на 5 лет может быть рассмотрено у больных с N^+ , если:

- в качестве первоначальной гормонотерапии использовался тамоксифен, особенно, если больные достигли стойкой менопаузы к моменту окончания 5-летнего приема тамоксифена;
- в качестве первоначальной терапии был использован режим «переключения», и срок приема ингибиторов ароматазы составляет менее 5 лет.

Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6 и наблюдаться гинекологом с регулярным определением толщины эндометрия с помощью УЗИ с целью раннего выявления гиперплазии или рака эндометрия.

Использование ингибиторов ароматазы в монотерапии и в составе режимов

«переключения», а также пролонгированная гормонотерапия ингибиторами ароматазы улучшают безрецидивную выживаемость. При включении ингибиторов ароматазы в режимы адъювантной гормонотерапии рекомендуется по возможности использовать их на первом этапе (последовательность «ингибитор ароматазы → тамоксифен»), особенно у больных с неблагоприятным прогнозом. Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существующих изначально или возникших на фоне приема последнего. Монотерапия тамоксифеном является адекватным вариантом адъювантной гормонотерапии для определенной категории больных с благоприятными прогностическими признаками.

Монотерапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также пациенток молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адъювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани с целью профилактики остеопороза. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны.

Трастузумаб

Больным с гиперэкспрессией *HER2* или амплификацией *HER2*, в том числе при \geq pT1b или pN⁺, показано назначение трастузумаба. Трастузумаб вводится 1 раз в 3 нед. в дозе 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно в дозе 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг). Стандартная продолжительность лечения трастузумабом составляет 1 год (17 введений). При отсутствии достаточных материальных ресурсов рекомендуется не менее 4 введений трастузумаба в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельных введений в дозе 2 мг/кг, назначаемых одновременно с таксанами. Введение трастузумаба рекомендуется начинать одновременно с химиотерапией (одновременно с таксанами, но после антрациклинов) (табл. 4). Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВ_{ЛЖ}<50%). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда (ФВ_{ЛЖ}) с периодичностью 1 раз в 3 мес. Режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом представлены в приложении.

Предоперационная лекарственная терапия

при первично операбельном раке молочной железы

Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично операбельным РМЖ [клинические стадии ПА (T₂N₀M₀),

ПВ ($T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$), ША ($T_3N_1M_0$) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции], у которых имеются показания к проведению адъювантной терапии. При первично операбельном РМЖ время проведения лекарственной терапии (до операции или после операции) не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию;
- 2) улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с неполной морфологической регрессией) у больных РМЖ с тройным негативным и *HER2* положительным (не люминальным) подтипами. Наличие остаточной опухоли при люминальном А и *HER2* положительном люминальном В подтипах имеет меньшее прогностическое значение;
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае неэффективности.

Перед началом предоперационной лекарственной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, *HER2* и *Ki67*. Кроме того, необходимо, провести полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни (см. раздел «Первичное обследование»). В качестве предоперационной лекарственной терапии могут использоваться те же методы (химиотерапия, гормонотерапия, анти-*HER2* терапия), что и в адъювантной. В целом предоперационная лекарственная терапия осуществляется по тем же правилам, что и адъювантная (табл. 2).

При назначении предоперационной химиотерапии должны использоваться стандартные режимы, использующиеся в адъювантной терапии (см. приложение), с обязательным соблюдением доз и интервалов между курсами. Все положенные курсы химиотерапии рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. Если все запланированные курсы проведены предоперационно, адъювантная 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. Назначение предоперационной химиотерапии при опухолях с высокой экспрессией РЭ и РП и низким пролиферативным потенциалом (люминальный А вариант) не рекомендуется. Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении

предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.

При *HER2*-положительном РМЖ предоперационная лекарственная терапия должна включать трастузумаб, который целесообразно вводить одновременно с химиопрепаратами (см. приложение). Продолжительность лечения трастузумабом на дооперационном этапе должна составлять, по крайней мере, 9 нед. Использование двойной анти-*HER-2* блокады вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Для того чтобы избежать неоправданной токсичности, необходимо как можно раньше получить объективную и точную информацию об эффективности предоперационной лекарственной терапии. 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 физикального осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2-4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии менее 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 табл. 5.

Таблица 5

Тактика лечения первично-операбельного РМЖ [клинические стадии ПА (T₂N₀M₀), ПВ (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀), ША (T₃N₁M₀)] в случае предоперационной лекарственной терапии.

Биопсия опухоли и подмышечных лимфоузлов при их увеличении	Предоперационная лекарственная терапия (химиотерапия ± трастузумаб или гормонотерапия ^а) с целью уменьшения объема хирургического вмешательства	Нет эффекта после 4 курсов химиотерапии или 2 мес. →	Радикальная мастэктомия с определением категории N → ± реконструктивная операция	Адьювантная терапия (химиотерапия ^б , гормонотерапия, анти-HER2- терапия, лучевая терапия в соответствии с исходными характеристиками опухоли и объемом хирургического вмешательства) (табл. 2; 3; 4)
		гормонотерапии или прогрессирование болезни		
		Частичный эффект, радикальная резекция не выполнима →		
		Частичный или полный эффект, возможна радикальная резекция →	Радикальная резекция с определением категории N →	

^апредоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ

^бадьювантная 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.

2. Местно-распространенный рак молочной железы

Стадия IIIA, B, C (T₀₋₂N₂M₀, T₃N₁₋₂M₀, T_{4a,b,d} N₀₋₂M₀, TлюбаяN₃M₀)

Проводят лечение комбинированным методом:

- 1) предоперационное лекарственное лечение – есть эффект – операция, послеоперационная лучевая терапия, лекарственная терапия по показаниям;
- 2) предоперационное лекарственное лечение – нет эффекта – альтернативная лекарственная терапия – есть эффект – операция, лучевая терапия, лекарственная терапия по показаниям;
- 3) предоперационное лекарственное лечение – нет эффекта – альтернативная лекарственная терапия – нет эффекта – лучевая терапия, операция, лекарственная терапия по индивидуальной программе.

Хирургическое лечение

Мастэктомия с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. При подрастании опухоли к большой или малой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом. Для стадии IIIA и IIIC при получении хорошего эффекта после предоперационной лекарственной терапии выполнение органосохраняющей операции, подкожной или кожесохранной мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет хирург с учетом предстоящей терапии).

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения размера опухоли и объема молочной железы.

Лучевая терапия

После (РМЭ) проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения:

- передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 48-50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 и более аксиллярных лимфоузлов или 1-2 аксиллярных лимфоузлов в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза:

- возраст до 40 лет;
- высокая степень злокачественности (G₃₋₄)

- выход опухоли за пределы капсулы пораженного лимфоузла;
- лимфоваскулярная инвазия;
- РЭ +/-, РП +/-;
- *HER 2/neu* /2+/ и амплификация, *HER 2/neu* /3+/.

РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 46-50 Гр;

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях: их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 46-50 Гр. При наличии определяемого опухолевого узла в шейной, над-, подключичной или парастернальной областях, сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным УЗКТ и/или КТ опухолевые узлы РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 14 – 16 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения:

- вся оперированная молочная железа, с пекторальной и аксиллярной областями РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 48-50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 и более аксиллярных лимфоузлов или 1-2 аксиллярных лимфоузлов в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (см. выше);

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях: их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 46-50 Гр. При наличии определяемого опухолевого узла в шейной, над-, подключичной или парастернальной областях, сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным УЗКТ

и/или КТ опухолевые узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 14–16 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) лицам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции, G₃, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10-16 Гр. В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении химиотерапии, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2-4 недели после ее завершения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с гормонотерапией.

При планировании подкожной или кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией, пациента до операции должен проконсультировать лучевой терапевт. При наличии показаний к лучевой терапии рекомендовано выполнить отсроченную пластическую операцию после завершения курса лучевой терапии.

Неоперабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения.

Предоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 2 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума лучевого терапевта и химиотерапевта).

Область облучения:

- молочная железа, передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областью РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 45–50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 45 Гр;

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях: их поражения по данным обследования или при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 42,5–45 Гр.

Неоперабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения или отказ от операции.

Радикальный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 2 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после согласования лучевого терапевта и химиотерапевта).

Область облучения:

- молочная железа, передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями РОД 2,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 45–50 Гр;

- лимфатические узлы шейной над-подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр;

- парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения при условиях: их поражения по данным обследования или при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения вместе в передней грудной стенкой РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 42,5–45 Гр;

- сразу после завершения лучевой терапии на молочную железу, переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным УЗКТ и/или КТ опухолевые узлы в молочной железе, шейной над подключичной или парастернальной области, РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10–15 Гр.

При наличии определяемого опухолевого узла в шейной над подключичной или парастернальной области, сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным УЗКТ и/или КТ опухолевые узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 14–16 Гр.

Гипофракционирование (РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 12,5–15 Гр) возможно в случае приближающегося национального праздника при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении химиотерапии, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2-4 нед поле ее завершения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с гормонотерапией.

Лекарственная терапия

Основной целью предоперационной лекарственной терапии при первично неоперабельном РМЖ является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Предоперационная лекарственная терапия при первично неоперабельном РМЖ проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ. Тактика лечения местно-распространенного первично неоперабельного РМЖ представлена в табл. 6

Таблица 6

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

Биопсия опухоли подмышечных лимфоузлов при их увеличении	Предоперационная лекарственная терапия (химиотерапия ± трастузумаб или гормонотерапия ^а) с целью уменьшения объема опухоли и превращения неоперабельного процесса в операбельный	Есть эффект	Радикальная мастэктомия ± реконструктивная операция	Адювантная терапия (химиотерапия ^б , гормонотерапия, анти- <i>HER2</i> -терапия, лучевая терапия в соответствии с исходными характеристиками опухоли и объемом хирургического вмешательства) + ДЛТ
			Радикальная резекция (возможна при невоспалительном РМЖ)	
		Нет эффекта	Альтернативный вариант лекарственной терапии	Есть эффект → Хирургическое лечение (мастэктомия) →
			предоперационная лучевая терапия	Нет эффекта →

^апредоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ

^бадювантная 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.

Наблюдение после первичного лечения

После завершения адъювантной терапии женщины без признаков болезни подлежат динамическому наблюдению, включающему регулярные осмотры и обследование с помощью методов инструментальной визуализации молочной железы, а при необходимости – других диагностических методик.

Наблюдение после завершения 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.

Женщины, получающие тамоксифен, должны осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 6 мес. с УЗИ органов малого таза и измерением толщины эндометрия.

Выполнение радиоизотопного исследования скелета, КТ, МРТ, ПЭТ, при отсутствии симптомов не рекомендуется.

Рецидивный и метастатический рак молочной железы

Обследование

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

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

Стадирование и оценка факторов риска

Оценка степени распространения болезни и факторов риска, учитывающихся при планировании терапии метастатического РМЖ, предполагает выполнение следующих

процедур:

- сбор данных анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение функции яичников;
- общий осмотр, оценка общего состояния, определение показателей крови: общий анализ крови, оценка функции печени и почек, уровень кальция;
- для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости; по показаниям – КТ/МРТ соответствующих зон;
- при наличии симптомов – сканирование костной системы с подтверждением с помощью R-графии, по показаниям – КТ/МРТ;
- КТ и/или МРТ центральной нервной системы – по показаниям.

Лечение

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых адъювантных методов (см. раздел, посвященный адъювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (PЭ и PП, *HER2*, *Ki67*), факторов риска и клинико-анамнестических особенностей больного. Лечение метастатической болезни обычно включает химио- и (или) гормонотерапию, которые должны дополняться таргетной терапией по показаниям (табл. 7; 8).

Таблица 7

Факторы риска, учитываемые при выборе метода лечения метастатического РМЖ.

Связанные с особенностями болезни	Связанные с особенностями пациента
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, <i>HER2</i>)	Функция яичников
Распространенность опухолевого процесса (количество метастазов и их локализация)	Общее состояние и сопутствующая патология
Необходимость быстрого достижения противоопухолевого/симптоматического эффекта	Социально-экономические и психологические факторы
	Доступность терапии в регионе

	проживания
--	------------

Таблица 8

Выбор метода лекарственной терапии диссеминированного РМЖ в зависимости от особенностей болезни.

Клинические факторы	Химиотерапия	Гормонотерапия
Течение	Агрессивное	Индолентное
Симптомы	Выражены	Отсутствуют или выражены слабо
Локализация метастазов и их количество	Множественное поражение внутренних органов	Преимущественное поражение лимфоузлов, мягких тканей, костей
Возраст, функция яичников	Молодой возраст, пременопауза	Пожилой и старческий возраст, менопауза
Содержание РЭ и РП	Отсутствие или низкий уровень	Высокий уровень РЭ и РП
Безрецидивный период после первичного лечения	Короткий (<12 мес.)	Длительный (>12 мес.)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адъювантная не эффективна	Предшествующая гормонотерапия, в т.ч. адъювантная эффективна
<i>HER2</i>	Положительный	Отрицательный
<i>Ki67</i>	Высокий	Низкий

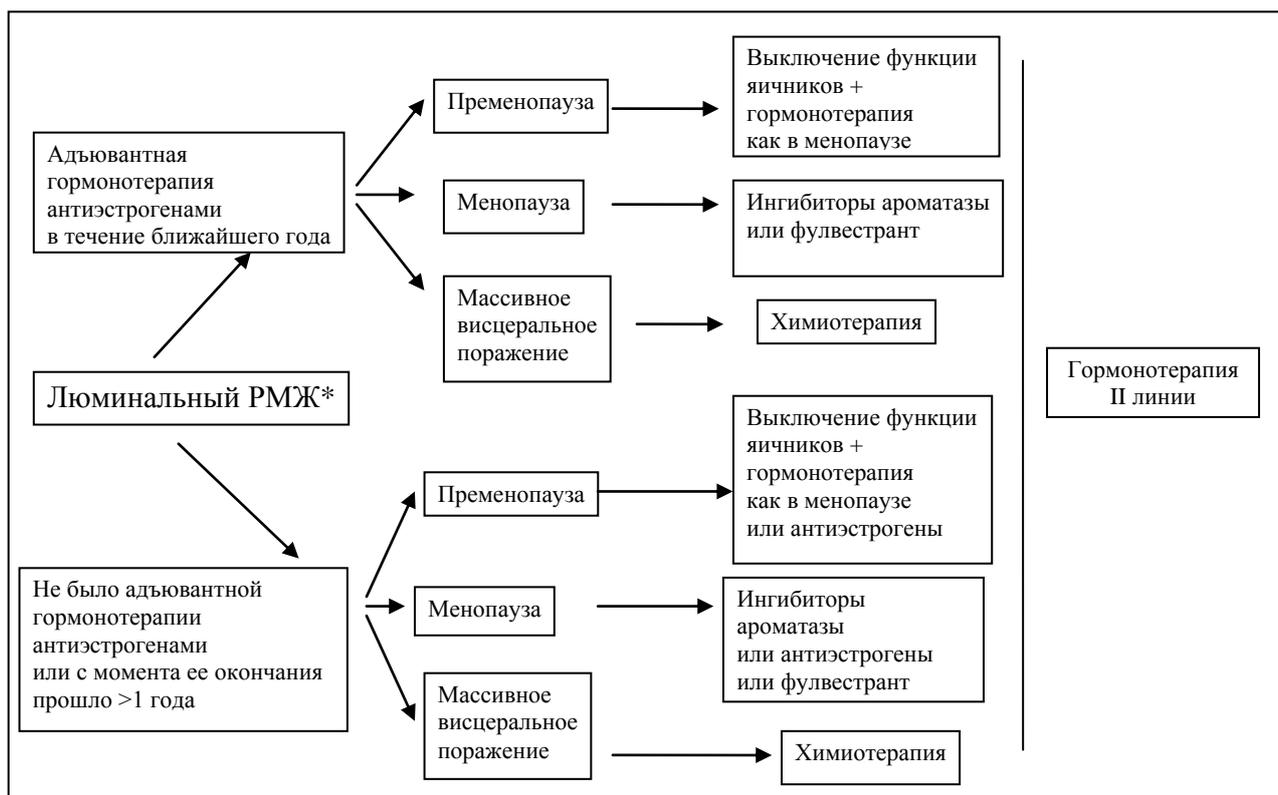
Лекарственная терапия может дополняться локальными видами лечения – лучевым (при метастазах в костях с болевым синдромом, угрозе переломов костей, сдавлении спинного мозга, метастазах в головном мозге) и хирургическим (при единичных ограниченных метастатических очагах во внутренних органах у больных с благоприятными прогностическими признаками).

При литических метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение бисфосфонатов.

Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы

Гормонотерапия является стандартом терапии распространенного РМЖ,

чувствительного к гормонотерапии (люминальные А и В опухоли), за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с низкой экспрессией РЭ и РП (табл. 7; 8). Положительный *HER2* статус не является противопоказанием для гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с *HER2*-отрицательными опухолями. Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую гормонотерапию, если таковая проводилась (например, адьювантно), функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли. В настоящее время не имеется фактов, обосновывающих рациональность комбинированного использования тамоксифена и овариальной супрессии. «Поддерживающая» гормонотерапия, назначаемая непосредственно после химиотерапии, т.е. в отсутствие признаков прогрессирования, не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения. Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется. При *HER2*-положительных опухолях показано назначение анти-*HER2* терапии. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии представлен на рис. 3.



**при люминальном В подтипе с положительным HER2 статусом лечение необходимо дополнить анти-HER2 терапией*

Рис. 3. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии люминального РМЖ в зависимости от функции яичников и особенностей адьювантной гормонотерапии.

Больные с сохранной функцией яичников

Если адъювантной терапии тамоксифеном не проводилось или после его отмены прошло более 1 года:

- тамоксифен 20 мг/сут. ± выключение функции яичников *или*
- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. *или* анастрозол 1 мг/сут. *или* эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.]

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. *или* анастрозол 1 мг/сут. *или* эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.]

Дальнейшие линии гормонотерапии после выключения функции яичников не отличаются от таковых у больных в менопаузе и будут рассмотрены ниже.

Больные в менопаузе

Если адъювантной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы не проводилось или после их отмены прошло более 1 года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. *или* анастрозол 1 мг/сут. *или* эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) *или*
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес. *или*
- тамоксифен 20 мг/сут.

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. *или* анастрозол 1 мг/сут. *или* экземестан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca⁺⁺ и вит. D) *или*
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.

Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы проводилась в течение ближайшего года:

- тамоксифен 20 мг/сут. *или*
- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес. *или*
- ингибиторы ароматазы со сменой нестероидного препарата (летрозол, анастрозол) на стероидный (эксеместан) и наоборот.

Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности *CYP2D6*.

Вторая линия гормонотерапии больных в менопаузе может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использовались ранее), фулвестрант, прогестины в зависимости от того, какие препараты использовались ранее (см. приложение). У больных *HER2*-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов, в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови гормонотерапия второй линии ингибиторами ароматазы может быть дополнена ингибитором *m-TOR* эверолимусом (10 мг/сут. внутрь ежедневно). Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности.

Прогрессирование болезни в результате трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии

Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы

Химиотерапия показана следующим категориям больных диссеминированным РМЖ:

- тройной негативный РМЖ [РЭ(-), РП(-), *HER2*(-)];
- *HER2*-положительный РМЖ;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии.

В табл. 10 представлены наиболее часто используемые при РМЖ режимы химиотерапии. Стандарта химиотерапии первой линии диссеминированного рака молочной железы нет. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность адъювантной химиотерапии, если таковая проводилась. Если антрациклины не назначались ранее, то в I линии следует отдать им предпочтение. В большинстве случаев последовательное использование цитостатиков равно эффективно комбинированной химиотерапии в отношении сроков жизни, при этом монотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни. В связи с этим при отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста предпочтение следует отдать последовательному назначению 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 и должна подбираться индивидуально для каждого пациента.

Длительная стабилизация при минимальной токсичности должна расцениваться 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. Высокодозная химиотерапия вне рамок клинических исследований не рекомендуется. Химиотерапевтические режимы, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ, представлены в приложении.

Анти-HER2 терапия

Больные *HER2*-положительным РМЖ должны получать анти-*HER2* терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). В качестве первой линии рекомендуется трастузумаб (если он не назначался с адъювантной целью) в сочетании с химиотерапией или гормонотерапией (при люминальном В варианте РМЖ). Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом. При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химиотерапевтического режима или переход на лапатиниб. Стандартные режимы использования анти-HER-2 препаратов при диссеминированном РМЖ представлены в приложении.

Оценка эффективности

Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 мес. гормонотерапии и 2-3 курсов химиотерапии. Эффективность оценивается на основании 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 по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

Наблюдение

Наблюдение за больными после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном раке молочной железы. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество 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.

Приложение

Режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии РМЖ

Не содержащие трастузумаб режимы

- **FAС:** (фторурацил, 500 мг/м², + доксорубицин, 50 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 6 курсов
- **FEC₁₀₀:** (фторурацил, 500 мг/м², + эпирубицин, 100 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 6 курсов
- **CAF (внутри):** (циклофосфамид, 100 мг/м²/сут внутрь в 1—14-й дни, + доксорубицин, 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, + фторурацил, 500 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед, 6 курсов
- **CAF (внутривенный):** (циклофосфамид, 600 мг/м², + доксорубицин, 60 мг/м², + фторурацил, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 4 недели, 4 курса
- **CEF:** (циклофосфамид, 75 мг/м²/сут внутрь в 1—14-й дни, + эпирубицин, 60 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, + фторурацил, 500 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед, 6 курсов
- **АС:** (доксорубицин, 60 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса
- **CMF (внутри):** (циклофосфамид, 100 мг/м²/сут внутрь в 1—14-й дни, + метотрексат, 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, + фторурацил, 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 4 недели, 6 курсов
- **CMF (внутривенный):** (циклофосфамид, 600 мг/м², + метотрексат, 40 мг/м², + фторурацил, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 6 курсов
- **АС → Dtx:** (доксорубицин, 60 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса → через 3 недели доцетаксел, 100 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса
- **АС → Ptx:** (доксорубицин, 60 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса → через 3 недели паклитаксел, 80 мг/м² внутривенно еженедельно, 12 курсов, или 175 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса
- **FEC → Dtx:** (фторурацил, 500 мг/м², + эпирубицин, 100 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 3 курса → через 3 нед доцетаксел, 100 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 3 курса

- **ФЕС → Ptx (еженедельно):** (фторурацил, 600 мг/м², + эпирубицин, 90 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса → через 3 нед паклитаксел, 100 мг/м² внутривенно еженедельно, 8 курсов

- **ТАС:** (доцетаксел, 75 мг/м², + доксорубицин, 50 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 6 курсов (все курсы — с поддержкой препаратами Г-КСФ: ПЭГфилграстим, 6 мг подкожно через 24 ч после окончания введения цитостатиков, или филграстим, 5 мкг/кг подкожно с 4-го по 11-й дни)

- **ТС:** (доцетаксел, 75 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса

Трастузумаб-содержащие режимы²

- **АС → Ptx + Т:** (доксорубицин, 60 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса → через 3 недели паклитаксел, 80 мг/м² внутривенно еженедельно, 12 курсов или 175 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением паклитаксела

- **АС → Dtx + Т:** (доксорубицин, 60 мг/м², + циклофосфамид, 600 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 4 курса → через 3 нед доцетаксел, 100 мг/м² внутривенно в 1-й день, 4 курса, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением доцетаксела

- **ТСН:** (доцетаксел, 75 мг/м², + карбоплатин АУС 6) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, 6 курсов + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с началом химиотерапии

Режимы химиотерапии метастатического и рецидивного РМЖ

Монорежимы Антрациклины²

²При назначении трастузумаб-содержащих режимов требуется кардиомониторинг с определением сократительной способности миокарда до начала лечения, через 3; 6 и 9 мес.

² Суммарная доза антрациклинов не должна превышать 450—500 мг/м² для доксорубицина и 900 мг/м² для эпирубицина (с учетом всех линий химиотерапии).

- Доксорубицин, 60–75 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед или 20 мг/м² еженедельно
- Эпирубицин, 60–90 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- Доксорубицин пегилированный липосомальный, 40–50 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 4 нед или 20 мг/м² каждые 2 нед

Микротрубочковые ингибиторы

- Паклитаксел, 175 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед или 80–100 мг/м² еженедельно
- Доцетаксел, 60—100 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- Паклитаксел, связанный с альбумином, 100—150 мг/м² внутривенно в 1; 8 и 15 дни каждые 4 нед или 260 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед
- Винорелбин, 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед
- Эрибулин, 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед
- Иксабепилон, 40 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед

Антиметаболиты

- Капецитабин, 2000–2500 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед
- Гемцитабин, 800–1200 мг/м² внутривенно в 1; 8 и 15-й дни каждые 3 нед

Комбинированные режимы²

² Суммарная доза антрациклинов не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубицина и 900 мг/м² для эпирубицина (с учетом всех линий химиотерапии).

- **САФ:** (циклофосфамид, 100 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни, + доксорубицин, 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, + фторурацил, 500 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 4 неди
- **ФАС:** (фторурацил, 500 мг/м², + доксорубицин, 50 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **ФЕС₅₀:** (фторурацил, 500 мг/м², + эпирубицин, 50 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед
- **ФЕС₇₅:** (фторурацил, 500 мг/м², + эпирубицин, 75 мг/м², + циклофосфамид, 500 мг/м²) внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед

- **АС:** (доксорубицин, 60 мг/м^2 , + циклофосфамид, 600 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **ЕС:** (эпирубицин, 75 мг/м^2 , + циклофосфамид, 600 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **APtx:** (доксорубицин, 60 мг/м^2 , + паклитаксел, $125\text{—}200 \text{ мг/м}^2$) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **ADtx:** (доксорубицин, 50 мг/м^2 , + доцетаксел, 75 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **СMF:** (циклофосфамид, $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 1—14-й дни, + метотрексат, 40 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни, + фторурацил, 600 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед
- **DtxCap:** (доцетаксел, 75 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, + капецитабин, $1500\text{—}2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 1—14-й дни) каждые 3 нед
- **PtxG:** (паклитаксел, 175 мг/м^2 в 1-й день, + гемцитабин, 1250 мг/м^2 после паклитаксела в 1-й и 8-й дни) внутривенно каждые 3 нед
- **CapVnb:** (капецитабин, $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 1—14-й дни, + винорелбин, 25 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед
- **ICap:** (иксабепилон, 40 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, + капецитабин, $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 1—14-й дни) каждые 3 нед
- **CPtx:** (карбоплатин AUC 6, + паклитаксел, 175 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **CDtx:** (карбоплатин AUC 6, + доцетаксел, 75 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед
- **Метрономный режим:** циклофосфамид, 50 мг/сут внутрь ежедневно, + метотрексат, 5 мг/сут внутрь (по $2,5 \text{ мг}$ 2 раза в день) в 1-й и 2-й дни каждой нед

Трастузумаб-содержащие режимы

- **ТСН:** (карбоплатин AUC 6, + доцетаксел, 75 мг/м^2) внутривенно в 1-й день каждые 3 недели + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с началом химиотерапии
- **TPtx:** паклитаксел, 175 мг/м^2 внутривенно в 1-й день каждые 3 нед или $80\text{—}90 \text{ мг/м}^2$ внутривенно еженедельно, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг

внутривенно каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением паклитаксела

- **TDtx:** доцетаксел, 80–100 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением доцетаксела

- **TVnb:** винорелбин, 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением винорелбина

- **TCap:** капецитабин, 2000–2500 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с приемом капецитабина

Режимы для больных HER2-положительным РМЖ, получавших трастузумаб

- **CapLap:** капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед, + лапатиниб, 1250 мг/сут внутрь ежедневно

- **LapT:** лапатиниб, 1000 мг/сут внутрь ежедневно, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно

Режим с бевацизумабом

- **PtxBvc:** (паклитаксел, 90 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, + бевацизумаб, 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни) внутривенно каждые 4 нед

Режимы гормонотерапии

Монорежимы

- Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно;
- Торемифен 60-120 мг/сут внутрь ежедневно;
- Фулвестрант* 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в/м в 1 и 15 дни);
- Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно;
- Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно;
- Эксеместан 25 мг/сут ежедневно;

- Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед;
- Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- Медроксипрогестерона ацетат* 500 мг/сут внутрь ежедневно;
- Мегестрола ацетат* 160 мг/сут внутрь ежедневно.

Режимы с анти-*HER2* препаратами

- Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно) + лапатиниб 1500 мг/сут внутрь ежедневно*

- Ингибиторы ароматазы (анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг внутривенно еженедельно)

Режим с m-TOR ингибитором

- Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут или анастрозол 1 мг/сут или эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно) + эверолимус 10 мг/сут внутрь ежедневно*

* – только для лечения диссеминированного РМЖ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза,
АСТ	– аспаратаминотрансфераза,
<i>ИГХ</i>	– иммуногистохимический метод
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПЭТ	– позитронная эмиссионная томография
РОД	– разовая очаговая доза
РМЭ	– радикальная мастэктомия
РФП	– радиофармпрепарат
РЭ (<i>ER</i>)	– рецепторы эстрогенов
РП (<i>PgR</i>)	– рецепторы прогестерона,
СОД	– суммарная очаговая доза
ТИБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЩФ	– щелочная фосфатаза