

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01>

Цитирование: Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):35–83.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магниту́да клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Карбина Е.В., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., [Стенина М.Б.] Фролова М.А.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, рецепторы эстрогенов и прогестерона, мутация BRCA, Ki-67, 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 и врача-репродуктолога (при планировании терапии пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность). Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы. При невозможности проведения рекомендованных методов лечения (наличие противопоказаний) необходимо составить индивидуальный план лечения. Общими противопоказаниями являются случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования рака молочной железы (РМЖ).

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-классификацию AJCC (8-е издание, 2017 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 Т

и N, оцениваемые после неoadъювантной терапии, обозначаются префиксом "у": "ус" — при клиническом стадировании или "ур" — при патоморфологическом стадировании, например, "урТ" или "урN".

1.1. Клинико-патологическая классификация

1.1.1. Первичная опухоль (Т) — клиническая и патологическая классификация

Категория Т	Характеристика
Tx	Недостаточно данных для оценки опухоли
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis (DCIS)	Протоковая карцинома <i>in situ</i>
Tis (Педжета)	Рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком <i>in situ</i> (DCIS) 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 ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T1mi	Микроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении
T1a	Опухоль > 1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении
T1b	Опухоль > 5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении
T1c	Опухоль > 10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 50 мм в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки); изолированная инвазия дермы не классифицируется как T4 ¹
T4a	Распространение на грудную стенку; инвазия или тесное прилегание к грудным мышцам в отсутствие вовлечения в процесс элементов грудной стенки не классифицируется как T4a
T4b	Изъязвление и/или ипсилатеральные макроскопические сателлитные узелки и/или отек кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака
T4c	Признаки T4a и T4b
T4d	Воспалительный рак

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

1.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

1.1.2.1. Клиническая классификация (cN)¹

Категория cN	Характеристика
cNx	Состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (удалены ранее)
cN0	Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным клинического осмотра и обследования
cN1	Метастазы в смещаемых ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней
cN1mi	Микрометастазы (комплексы около 200 клеток с наибольшим размером более 0,2 мм, но менее 2 мм) ²
cN2	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам, или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN2a	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам
cN2b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN3	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах в сочетании или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов)
cN3a	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах
cN3b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни)
cN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

¹ Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкоиглольной аспирационной/core-биопсии (f).

² Используется при постановке диагноза с помощью БСЛУ.

1.1.2.2. Патологическая классификация (pN)¹

Категория pN	Характеристика
pNx	Состояние лимфатических узлов не может быть оценено (не удалены для патологического исследования или удалены ранее)
pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют или имеются только изолированные опухолевые клетки

Категория pN	Характеристика
pN0 (i+)	Только изолированные опухолевые клетки (скопления опухолевых клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении) в лимфатических узлах
pN0 (mol+)	Позитивный молекулярный ПЦР тест; изолированные опухолевые клетки не определяются
pN1	Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микро- или макрометастазы в клинически негативных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах, выявленные с помощью БСЛУ на стороне поражения
pN1mi	Микрометастазы (скопления около 200 клеток более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в наибольшем измерении)
pN1a	Метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении
pN1b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) сентинальных лимфоузлах, исключая изолированные опухолевые клетки
pN1c	Признаки pN1a и pN1b
pN2	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN2a	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление опухолевых клеток ≥ 2 мм)
pN2b	Клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов (\pm микроскопическое подтверждение) при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN3	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макроскопическим поражением по данным БСЛУ ипсилатеральных клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов или поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов
pN3a	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах
pN3b	pN1a или pN2a в сочетании с cN2b (клинически определяемым поражением внутренних маммарных (парастеральных) лимфоузлов) или pN2a в сочетании с pN1b
pN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах

¹ Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкоигловой аспирационной/core-биопсии (f) соответственно (без последующего удаления лимфоузлов).

1.1.3. Отдаленные метастазы (М)

Категория М	Характеристика
сМ0 ¹	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов
сМ0 (i+)	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов в сочетании с наличием опухолевых клеток или комплексов опухолевых клеток размером не более 0,2 мм, определяемых микроскопически или с помощью молекулярных технологий в крови, костном мозге или иных не регионарных тканях при отсутствии клинических симптомов или признаков метастазов
сМ1	Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуализации
рМ1	Любые гистологически доказанные отдаленные метастазы или метастазы более 0,2 мм в нерегионарных лимфоузлах

¹ Категория сМ0 не требует подтверждения с помощью методов визуализации.

1.2. Клиническая (анатомическая) классификация

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

1.3. Гистологическая степень злокачественности опухоли (G)

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

¹ SBR — шкала Scarff–Bloom–Richardson, Хоммингемская модификация.

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 патологоанатомического исследования биопсийного/операционного материала. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей пациента и заболевания, а также факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения;
- общий осмотр, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания;
- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- биохимический общетерапевтический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), почек (мочевина, креатинин), уровень глюкозы;
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма);
- общий (клинический) анализ мочи;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и лимфатических узлов регионарных зон; МРТ молочных желез — по показаниям¹;

¹ Показаниями к выполнению МРТ молочных желез являются возраст до 30 лет; наличие герминальных мутаций в генах BRCA1–2; высокая рентгенологическая плотность молочных желез; наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования; отсутствие первичной опухоли в молочной железе по данным МГ и УЗИ молочных желез.

- R-графию органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки — по показаниям¹;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастированием — по показаниям¹;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям¹;
- биопсию опухоли с патологоанатомическим исследованием биопсийного/операционного материала, включая определение гистологического варианта опухоли и степени злокачественности;
- определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki-67, а также E-cadherin при подозрении на инвазивный дольковый вариант;
- исследование уровня ФСГ и общего эстрадиола в сыворотке крови для оценки функции яичников² (см. раздел 2.2.1.5, «Критерии менопаузы»);
- определение герминальных мутаций BRCA1/2 методом ПЦР при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов:
 - РМЖ в возрасте ≤ 50 лет;
 - РМЖ с тройным негативным фенотипом в любом возрасте;
 - второй (синхронный или метасинхронный) РМЖ в любом возрасте;
 - первично множественный рак: РМЖ + эпителиальный рак яичников (включая рак маточных труб и первичный рак брюшины) или экзокринный рак поджелудочной железы в любом возрасте;
 - РМЖ у мужчин в любом возрасте;
 - отягощенный семейный анамнез:
- наличие у кровных родственников 1–2 степени родства в возрасте ≤ 50 лет РМЖ, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, РМЖ у мужчины;
- наличие у кровных родственников герминальных мутаций BRCA1/2.

Примечание: больным с вышеперечисленными факторами при отсутствии мутаций BRCA1/2 по данным ПЦР показано выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS) при наличии такой возможности. Для лиц неславянской этнической группы предпочтительным методом определения мутаций BRCA является высокопроизводительное секвенирование (NGS) при наличии такой возможности.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии первичной опухоли, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий (при

¹ При местно-распространенном РМЖ (N+, размеры первичной опухоли ≥ 5 см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2-положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.

² При гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций.

невозможности биопсии первичной опухоли может быть выполнена биопсия регионарного лимфоузла либо любого доступного для биопсии патологического очага). 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 лимфатических узлов (цитологическое или гистологическое и ИГХ). Биопсию опухоли рекомендуется выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение. При назначении неоадъювантной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения.

Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki-67 является обязательным; предпочтение отдается ИГХ методу. Оценку рецепторного статуса предпочтительно проводить по методу Allred, который включает данные не только о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности их окрашивания. Итоговый показатель по каждому рецептору представляет собой сумму баллов, полученных при определении доли окрашенных ядер клеток и интенсивности их окрашивания. Таким образом, результат может колебаться от 0 до 8, при этом уровень экспрессии 0–2 балла соответствует негативному значению, 3–4 балла — слаболожительному, 5–6 баллов — умеренному и 7–8 баллов — выраженному. Опухоли с содержанием окрашенных на РЭ ядер от 1 до 10 % считаются слаболожительными и отличаются низкой чувствительностью к ГТ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложноотрицательного результата определения РЭ. Случаи положительных РП при отрицательных РЭ требуют повторного определения РП и исключения фонового окрашивания. Больные с опухолями, положительными по РП и отрицательными по РЭ, могут быть кандидатами для ГТ, однако, данные об эффективности этого метода в данной подгруппе больных ограничены.

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

При дискордантности данных гистологического и ИГХ исследований клиницист должен обсудить с морфологом возможные причины расхождения в полученных результатах и при необходимости назначить повторное тестирование или получение мнения второго морфолога с целью уточнения иммунофенотипа опухоли.

Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компоненте опухоли. При неопределенном результате ИГХ анализа HER2 (2+) следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

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

- гистологический вариант опухоли;
- степень злокачественности;
- состояние краев резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удаленной опухоли и/или метастатических лимфоузлах с учетом возможной гетерогенности опухоли;
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае неoadъювантной лекарственной терапии); рекомендуемые методами оценки степени выраженности патоморфологического ответа являются:
 - классификация ВОЗ с указанием категорий урTypN
 - система RCB (Residual Cancer Burden; бесплатный онлайн калькулятор доступен на сайте <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) или <https://share.xpractice.ru/rcb-calc/index-temporary.html#>.

Рекомендуемый алгоритм диагностики при подозрении на РМЖ представлен на рис. 1.

2.2. Лечение

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

2.2.1.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак *in situ*

Для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной и резецированной (в случае выполнения органосохраняющей операции) молочной железе при положительных РЭ во внутрипротоковом (*in situ*) раке рекомендуется рассмотреть назначение ГТ с использованием одного из следующих режимов:

- тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет у больных в пре- и постменопаузе;
- тамоксифен 5 мг внутрь ежедневно или 10 мг внутрь через день в течение 3 лет у больных в пре- и постменопаузе в случае плохой переносимости стандартной дозы тамоксифена (является не зарегистрированным в РФ показанием);
- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно) в течение 5 лет у больных в стойкой менопаузе.

Овариальная супрессия при TisN0M0 не показана. ХТ при TisN0M0 не показана.

2.2.1.2. Общие принципы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии инвазивного РМЖ

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

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

План адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов, стадии заболевания и факторах прогноза (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 должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с продолжающейся анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином (у больных с положительным HER2-статусом опухоли). ЛТ должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином, а также одновременно с постнеоадъювантной терапией капецитабином при тройном негативном РМЖ и перед олапарибом при BRCA-ассоциированном тройном негативном РМЖ.

Адъювантная ХТ, как правило, не рекомендуется больным, получившим стандартный объем неоадъювантной ХТ (табл. 8); исключения составляют больные тройным негативным и HER2-позитивным РМЖ с резидуальной опухолью (см. разделы 2.2.1.3 и 2.2.1.4 и табл. 4, 5). В тех случаях, когда план неоадъювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется проведение недостающих курсов лечения в послеоперационном периоде.

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

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-отрицательный• Ki-67 низкий¹ ($\leq 20\%$)• РП высокие² ($\geq 20\%$)
Люминальный В (HER2-отрицательный)	<ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-отрицательный и наличие одного из следующих факторов:<ul style="list-style-type: none">– Ki-67 высокий ($\geq 30\%$)– РП низкие ($< 20\%$)
Люминальный В (HER2-положительный)	<ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-положительный• Ki-67 любой• РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	<ul style="list-style-type: none">• HER2-положительный• РЭ и РП отрицательные• Ki-67 любой
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none">• отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹ Значение Ki-67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki-67 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 Ki-67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.).

² Пороговым значением при определении РП считается 20%.

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и стадии

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А (табл. 4, рис. 3)	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при поражении метастазами ≥ 4 регионарных лимфатических узлов; в качестве ХТ рекомендуются режимы: <ul style="list-style-type: none">• DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или• AC/EC (4 цикла)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный В (HER2-отрицательный) (табл. 4, рис. 3)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	<ul style="list-style-type: none"> При T1a-b (≤ 10 мм) и N0 показана только адъювантная ГТ; для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): <ol style="list-style-type: none"> при T1c-T2 и N0-1: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; в качестве ХТ могут быть использованы режимы: <ul style="list-style-type: none"> DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или АС/ЕС (4 цикла); у больных в менопаузе возможен отказ от адъювантной ХТ в пользу овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы); при T3 или N2: в большинстве случаев ХТ: <ul style="list-style-type: none"> DC (доцетаксел + циклофосфамид, 6 циклов) или АС/ЕС 4 цикла с последующими 4 циклами доцетаксела/12 еженедельными введениями паклитаксела; при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0-1 проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ; уровень Ki-67 ($< 10\%$ или $> 30\%$) после короткого (в течение 2-3 нед.) «тестового» курса предоперационной ГТ имеет большее прогностическое значение, чем исходное значение этого показателя (см. раздел 2.2.1.7)
Люминальный В (HER2-положительный) (табл. 5, 7; рис. 2)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	<ul style="list-style-type: none"> При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны; при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0-трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов: <ul style="list-style-type: none"> паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла; при T2-3N0-1: трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или АС/ЕС (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела; при T любая N2-3: трастузумаб + пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или АС/ЕС (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела; после завершения ХТ назначается адъювантная ГТ (одновременно с анти-HER2-терапией)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
HER2-положительный (не люминальный) (табл. 5; рис. 2);	ХТ + анти-HER2-терапия	<ul style="list-style-type: none"> • При T1a (≤ 5 мм) и N0 системная терапия не показана; • при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0-трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 12 еженедельных введений или – DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла; • при T2–3N0–1: трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или – AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела • При T любая N2–3: трастузумаб + пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или – AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/ 12 еженедельных введений паклитаксела)
Тройной негативный (рис. 4)	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<ul style="list-style-type: none"> • При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана; • при T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (доцетаксел + циклофосфамид); • при T1c–T3 или N (+) — ХТ антрациклинами и таксанами: 4 цикла AC/EC (предпочтительно 1 раз в 2 нед.) → 12 еженедельных введений паклитаксела ± карбоплатин/4 цикла паклитаксела 1 раз в 2 нед./4 цикла доцетаксела (при невозможности назначения паклитаксела) (табл. 4, рис. 5)

2.2.1.3. Адъювантная/постнеоадъювантная химиотерапия HER2-отрицательного рака молочной железы (рис. 3 и 4)

Основными принципами адъювантной/постнеоадъювантной ХТ являются:

- использование стандартных режимов с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности: необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами;
- последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов;
- еженедельное (а не 1 раз в 3 нед.) введение паклитаксела; при невозможности еженедельного введения паклитаксела следует использовать доцетаксел или паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 2 нед (+ Г-КСФ);
- начало адъювантной/постнеоадъювантной ХТ — не позднее 4–6 нед. после оперативного вмешательства в отсутствие хирургических осложнений; в случае хирургических осложнений — после их разрешения; проведение адъювантной ХТ по прошествии 3 и более месяцев после хирургического лечения нецелесообразно.

Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли любого объема рекомендуется назначение капецитабина (табл. 4).

Больным BRCA-ассоциированным тройным негативным РМЖ, получившим стандартную неоадъювантную ХТ, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ ≥ 1b или урN+ или RCB II–III, рекомендуется назначение олапариба с адъювантной целью (табл. 4) [МКЗ 0-B1].

При наличии показаний к проведению адъювантной ЛТ рекомендуется проводить ее одновременно с приемом капецитабина. Олапариб следует назначать после окончания ЛТ. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной терапии HER2-отрицательного рака молочной железы

ddAC × 4 → ddP × 4 ^{1,2,3}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед. с первичной Г-КСФ профилактикой, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой
ddAC × 4 → P × 12 ^{1,2,3,4,5}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
ddAC × 4 → P + C × 12 ^{1,2,3,4,5}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно, 12 введений
DC × 4–6 ³	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов с первичной Г-КСФ профилактикой
AC × 4 ¹	Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
AC × 4 → D × 4 ¹	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
AC × 4 → P × 12 ^{1,4,5}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
Капецитабин (монотерапия) ^{6,7,8}	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. Капецитабин 1300 мг/м ² /сут. внутрь ежедневно в течение 1 года
Олапариб ⁹	Олапариб (в таблетках) по 300 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно в течение 1 года

¹ Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС).

² Режим с уплотненным введением химиопрепаратов (dd — dose-dense) следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ, в первую очередь — при тройном негативном РМЖ.

³ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мкг или эмпэгфилграстим 7,5 мкг п/к, через 24–72 часа после введения химиопрепаратов однократно, принимая во внимание, что следующий курс ХТ может быть начат не ранее, чем через 14 дней после их введения).

⁴ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — за 30–60 мин. до введения паклитаксела дексаметазон 10 мг в/м или внутрь, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 20 мг или циметидин 300 мг в/в струйно). При возникновении реакции гиперчувствительности на фоне сокращенной премедикации рекомендуется использовать стандартную премедикацию дексаметазоном по 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела в сочетании с блокаторами рецепторов H1/H2. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно ограничиться введением блокаторов H1 гистаминовых рецепторов (дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалентные дозы аналогов). Введение паклитаксела может проводиться при $АЧН \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁵ Режим введения паклитаксела 175 мг/м² 1 раз в 3 нед. является менее эффективным по сравнению с еженедельным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ.

⁶ Рекомендуется больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли.

⁷ Адьювантная ХТ капецитабином может проводиться как совместно с ЛТ (при показаниях к ее назначению), так и после ее окончания.

⁸ В исследовании OlupriA (посвящено оценке эффективности олапариба в адьювантной терапии BRCA-ассоциированного РМЖ) больные тройным негативным РМЖ не получали капецитабин с пост-неоадьювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина, и олапариба, а также преимуществах того или иного препарата у больных тройным негативным BRCA-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет.

⁹ Назначение олапариба с адьювантной целью следует рассмотреть при BRCA-ассоциированном тройном негативном подтипе РМЖ после стандартной неоадьювантной ХТ при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уТ \geq 1b или урN+ или RCB II–III [МКЗ 0–B1]. Олапариб следует назначать после окончания лучевой терапии.

2.2.1.4. Адьювантная/постнеоадьювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы (рис. 2)

Адьювантная/постнеоадьювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает анти-HER2-терапию, ХТ (если она не назначалась неоадьювантно) и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП) и назначается по следующим принципам:

- 1) больные, не получавшие никакой неоадьювантной лекарственной терапии:
 - при pT1N0 — трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов (\pm ГТ в зависимости от РЭ и РП):
 - паклитаксел 12 еженедельных введений или
 - DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла (табл. 5);

- при pT любая N1M0–T2N0M0 трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии (\pm ГТ в зависимости от РЭ):
 - доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или
 - AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела \pm карбоплатина;
 - при pT любая N2–3 — трастузумаб \pm пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии (\pm ГТ в зависимости от РЭ) [МКЗ 0–С1]:
 - доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или
 - AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела (табл. 5);
- 2) больные, получавшие неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с анти-HER2-терапией:
- при ypT0–laupN0 или RCB 0–I — постнеоадъювантная терапия трастузумабом до общей продолжительности 12 мес., включая дооперационный этап (17 введений за вычетом количества введений анти-HER2-препаратов на дооперационном этапе) (\pm адъювантная ГТ в зависимости от уровня РЭ);
 - при ypT \geq 1b или ypN (+) или RCB II–III — постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 14 циклов (\pm ГТ в зависимости от РЭ) [МКЗ 0–B1]; при наличии показаний к проведению адъювантной ГТ и адъювантной ЛТ рекомендуется проводить их одновременно с введением трастузумаба эмтанзина; при досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина (например, в связи с токсичностью) следует продолжить введение трастузумаба в стандартной дозе до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап;
 - при потере гиперэкспрессии HER2 в резидуальной опухоли после проведения неоадъювантной терапии рекомендуется продолжать анти-HER2-терапию адъювантно.

Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

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

(DC + трастузумаб) $\times 4-6^{1,2,3,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.
DCH $\times 6^{1,2,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

(DCH + пертузумаб) $\times 6^{1,2,4,5,10}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(P + трастузумаб) $\times 12^{1,2,3,6}$	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС $\times 4 \rightarrow$ (D + трастузумаб) $\times 4^{1,2,7}$	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла \rightarrow доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС $\times 4 \rightarrow$ (P + трастузумаб) $\times 12^{1,2,6,7}$	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла \rightarrow паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
ddAC $\times 4 \rightarrow$ (P + трастузумаб) $\times 12^{1,2,4,7,6,8}$	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса с первичной Г-КСФ профилактикой \rightarrow паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
ddAC $\times 4 \rightarrow$ (P + трастузумаб) $\times 4^{1,2,4,7,8}$	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла \rightarrow паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС $\times 4 \rightarrow$ (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) $\times 4^{1,2,5,7,10}$	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла \rightarrow таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² 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.
Трастузумаб эмтанзин $\times 14^9$	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов

¹ Введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать временно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

² Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

³ Рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но \leq 20 мм) и N0.

⁴ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, через 24–72 часа после введения химиопрепаратов однократно, принимая во внимание, что следующий курс ХТ может быть начат не ранее, чем через 14 дней после их введения).

⁵ Режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес. [МКЗ 0–C1].

⁶ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁷ Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина и эпирубицина) и анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁸ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется использовать при быстро прогрессирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ.

⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (\pm пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ $\geq 1b$ или урN+ или RCB II–III [МКЗ 0–B1]. В исследовании KATHERINE адъювантная ГТ и адъювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаба эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаб эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап.

¹⁰ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб + пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

2.2.1.5. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы (рис. 3)

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

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

Антиэстрогены ^{1,4,6}	Тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ^{2,3,4}	Летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ⁵	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

¹ Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам 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.

² 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.

³ Дольковый рак более чувствителен к ингибиторам ароматазы.

⁴ Больным люминальным HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2–3) или с ypN2–3 после неоадъювантной ХТ к ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы может быть добавлен абемациклиб 150 мг внутрь 2 раза ежедневно в течение 2 лет [МКЗ 0-С1].

⁵ Рекомендуется использовать только у больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

⁶ Все женщины, принимающие тамоксифен, должны быть информированы о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых вагинальных кровотечениях или кровянистых выделениях любой интенсивности.

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

Режимы гормонотерапии	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	–
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет)	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2–3 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1,2,3,4}
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет	–
Ингибиторы ароматазы 5 лет	–
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения 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 ¹
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся N+, G3, Ki-67 > 30%.

² Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет от 2 до 5 лет.

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

⁴ При промежуточном прогнозе (T2N0–1 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 тромбозно-эмболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечнососудистой системы по сравнению с тамоксифеном. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны и сопоставимы по профилю токсичности.

Критериями постменопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
 - в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с 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-/адъювантной), 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; табл. 6):
 - вызывает обратимое подавление функции яичников;
 - не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови 1 раз в 3–6 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.

2.2.1.6. Остеомодифицирующие препараты в адъювантной терапии

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

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

Больным с низким риском рецидива (T1N0, G1,2) профилактику остеопороза следует проводить под контролем эндокринолога.

Примечание: оптимальным является начало терапии остеомодифицирующими агентами не позднее 6 мес. после начала адъювантной ГТ.

2.2.1.7. Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

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

Неоадъювантная лекарственная (ХТ ± анти-HER2-терапия) показана при доказанном инвазивном первично операбельном РМЖ стадий T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 с тройным негативным или HER2-позитивным фенотипом.

Неоадъювантная ХТ не рекомендуется больным первично операбельным люминальным HER2-негативным РМЖ. Лечение этой категории больных должно начинаться с оперативного вмешательства соответствующего объема и патоморфологического стадирования. В отдельных случаях неоадъювантная ХТ может быть рассмотрена у больных первично операбельным люминальным В HER2-негативным РМЖ высокого риска (G3, высокий Ki-67) при наличии четких показаний к проведению ХТ данного объема и желании больной выполнить органосохраняющую операцию; с пациенткой должны быть обсуждены необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции.

Лечение первично операбельного РМЖ у больных старше 70 лет, а также у больных с выраженной сопутствующей патологией целесообразно начинать с хирургического лечения независимо от иммунофенотипа, т. к. возможность проведения полноценной неоадъювантной лекарственной терапии у этой категории больных сомнительна.

При отсутствии достаточной для стадирования информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутритротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии, в т. ч. «тестового» курса ГТ должно быть проведено полноценное клинко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67. Желательна маркировка первичной опухоли для определения ее точной локализации после проведенной неоадъювантной терапии у больных с тройным негативным и HER2-позитивным раком. Режимы неоадъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8.

Основные принципы неоадъювантной лекарственной терапии:

- все рекомендуемые курсы ХТ следует проводить до операции в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы необходимо провести после операции;
- на 6–8 неделе проведения неоадъювантной терапии целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования; оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения; при выявлении прогрессирования на фоне неоадъювантной лекарственной терапии рекомендуется выполнить хирургическое лечение (если процесс остается операбельным) или рассмотреть смену режима лекарственной терапии;
- после завершения неоадъювантной терапии при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
АС × 4 → D × 4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 ^{1,2}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
ddAC × 4 → ddP × 4 ^{1,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой

ddAC × 4 → P × 12 ^{1, 3, 4, 10}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + карбо) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 5, 11}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в еженедельно 12 введений + карбоплатин AUC6 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла
ddAC × 4 → (P + карбо) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 5, 11}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC1,5–2 в/в еженедельно, 12 введений
HER2-положительный	
DCH × 6 ^{4, 6, 7}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{4, 6, 7, 8, 10}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 [МКЗ 0–С1] с первичной Г-КСФ профилактикой
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 12 ^{1, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1, 2, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ddAC × dd4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1, 3, 4, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² 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, 8 введений с первичной Г-КСФ профилактикой
АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² 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., 4 цикла [МКЗ 0–A1]

¹ Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90 мг/м² (режим ЕС).

² При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

³ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ (в первую очередь при тройном негативном РМЖ).

⁴ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после

надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не ранее чем через 24 часа после окончания ХТ и не позднее чем за 14 дней до начала очередного курса ХТ).

⁵ Режимы с включением производных платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе.

⁶ Введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

⁷ 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.

⁸ Режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или N+ [МКЗ 0-C1].

⁹ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина, эпирубицина) и анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

¹⁰ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб + пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

¹¹ Для лечения больных тройным негативным раком молочной железы II–III стадий может быть использована схема: Пембролизумаб 200 мг в/в в 1 день каждые 3 недели 8 введений + паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 недель + карбоплатин AUC5 в/в 1 день каждые 3 недели 4 курса или AUC1,5 еженедельно 12 недель, затем доксорубицин 60 мг/м² в/в + циклофосфан 600 мг в/в 1 день каждые 3 недели 4 курса, после операции — продолжение пембролизумаба в дозе 200 мг в/в каждые 3 недели 9 введений [МКЗ 0-B1]. Эффективность данной схемы по сравнению с оптимальной схемой неоадъювантной химиотерапии (AC 1 раз в 2 недели, карбоплатин AUC6 1 раз в 3 нед. или AUC2 еженедельно + таксан, адъювантная терапия капецитабином при резидуальной опухоли) неизвестна. Также неясна целесообразность продолжения терапии пембролизумабом при достижении pCR, эффективность и безопасность назначения капецитабина и олапариба в сочетании с пембролизумабом в адъювантном режиме.

2.2.1.8. «Тестовая» гормонотерапия у больных первично операбельным люминальным HER2-негативным РМЖ в постменопаузе

Больным в менопаузе первично операбельным (T1–3N0–1 стадии) люминальным HER2-негативным РМЖ при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед.) «тестовый» курс ГТ ингибиторами ароматазы. Определение Ki-67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и предсказывающим фактором чувствительности к ГТ (табл. 3). Клинически значимым является уровень Ki-67 в послеоперационном материале < 10%, что позволяет отнести данный клинический случай к прогностически благоприятному и при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (G3, N2) отказаться от адъювантной ХТ в пользу адъювантной ГТ. Уровень Ki-67 в послеоперационном материале > 30% свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к ГТ и является аргументом в пользу назначения адъювантной ХТ в рамках показаний, изложенных в табл. 3, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, N+). Уровень Ki-67 в послеоперационном материале от 10% до 30% имеет неопределенное

прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной ХТ должно приниматься на основании стандартных клиничко-морфологических признаков (табл. 3).

Перед началом «тестового» курса ГТ должно быть проведено полноценное клиничко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67.

2.2.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы (стадии IIIA (кроме Т3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма)

Рак молочной железы стадий IIIA (кроме Т3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основными целями неоадъювантной лекарственной терапии являются уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой для индивидуализации постнеоадъювантной терапии. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не рекомендуется. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 2–4.

Первичное обследование проводится в стандартном объеме, 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»).

Неоадъювантная 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 неоадъювантная ГТ, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для неоадъювантной ГТ являются ингибиторы ароматазы.

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

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена постнеоадъювантная лекарственная терапия капецитабином (при тройном негативном РМЖ), олапарибом (при тройном негативном BRCA-ассоциированном РМЖ) или трастузумабом/трастузумабом эмтанзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
- адъювантная ГТ 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. Диспансерное 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.

- Клинические группы: третья клиническая группа (пациенты, после завершения лечения, в том числе получающие адъювантную ГТ.
- Кратность: в течение первого года с момента установления диагноза злокачественного новообразования — 1 раз в 3 месяца, в течение второго года — 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем — 1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики диспансерного наблюдения). В случае завершения противоопухолевого лечения при прогрессировании и/или рецидиве злокачественного новообразования и нахождения в ремиссии (стабилизация) кратность диспансерного наблюдения сохраняется такой же, как для пациента первого года с момента установления диагноза.

Медицинские услуги, предоставляемые при проведении диспансерного наблюдения:

- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога, в том числе с использованием телемедицинских технологий. В рамках приема при проведении физикального осмотра необходимо осуществить общий осмотр, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных лимфатических узлов);
- УЗИ молочных желез не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения, далее — не реже 1 раза в год;
- УЗИ лимфатических узлов (одна анатомическая зона — подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон) не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения; далее не реже 1 раза в год;
- маммография (с учетом технической возможности в случае органосохраняющей операции) не реже 1 раз в год;
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное) не реже 1 раз в год;
- рентгенография легких 1 раз в год;

Дополнительные исследования при наличии медицинских показаний:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ исследование органов малого таза (комплексное), УЗИ кожи (одна анатомическая зона — зона послеоперационного рубца), диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога. Иные лабораторные

и инструментальные методы диагностики в рамках диспансерного наблюдения могут быть проведены по индивидуальным клиническим показаниям;

- не рекомендуется при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования заболевания, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, сканирование костей, а также определение опухолевых маркеров СА15.3, СА125, РЭА и др.)

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, подлежат максимально быстрой уточняющей диагностике. В отсутствие симптомов не рекомендуется более частое гинекологическое обследование, в том числе с включением лучевых и инвазивных методик исследования эндометрия.

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 пациентов показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция, витамина D 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.

Рекомендуемый алгоритм диспансерного наблюдения после первичного первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ представлен на рис. 5.

3. РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Диагностика

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью инструментальных методов обследования с выполнением общего и биохимического анализов крови (см. раздел 2.1. «Диагностика»). Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67 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. Кроме того, для выбора оптимального метода лекарственной терапии:

- всем больным с рецидивным и метастатическим HER2-негативным РМЖ показано генетическое тестирование с определением герминальных мутаций BRCA1/2 (если не проводилось ранее) (см. п. 2.1);
- у больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ рекомендуется определение мутаций PIK3CA для решения вопроса о назначении аллелисиба в комбинации с фулвестрантом (табл. 9);

- у больных тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, рекомендуется определение уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых и мононуклеарных клетках (CPS-комбинированный позитивный счет) клоном 22C3 на платформе DACO для решения вопроса о назначении дополнительно к ХТ пембролизумаба (табл. 10);
- при метастатическом секреторном раке рекомендуется определение транслокации NTRK для назначения энтректиниба или ларотрентиниба (табл. 13).

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 Ki-67 в рецидивной опухоли; см. раздел 2.1 «Диагностика») и лечения (см. раздел 2.2 «Лечение»). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии, выбор которой должен быть индивидуальным и 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 (экспрессия РЭ и РП, HER2, Ki-67, мутации PIK3CA, транслокации NTRK, экспрессия PD-L1, герминальные мутации BRCA1/2) и кли-

нико-анамнестических особенностей больного. До начала терапии необходимо клинико-лабораторное обследование для определения степени распространенности заболевания и оценки функции внутренних органов, в том числе определение концентрации кальция при наличии (подозрении) метастазов в костях (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

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

При метастазах в головном мозге в сочетании с отсутствием иных (экстракраниальных) проявлений болезни, а также при стабилизации или регрессии экстракраниальных метастазов в результате эффективной противоопухолевой лекарственной терапии целесообразно проведение локального лечения метастазов в головном мозге в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями Минздрава РФ и сохранение режима проводимой противоопухолевой лекарственной терапии (при отсутствии неприемлемой токсичности).

При метастазах в костях показано назначение ОМА:

- золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 4–12 нед.
- деносуаб 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.

Подробнее — см. раздел по профилактике и лечению патологии костной ткани (часть 2, стр. 50–63).

3.3.1. Лекарственная терапия метастатического гормонозависимого рака молочной железы (гормонотерапия)

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов. Назначение химиотерапии следует рассмотреть в следующих ситуациях:

- быстропрогрессирующие 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.

У пациентов с ГР + HER2-мРМЖ с высоким (> 50 %) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или надвигающемся висцеральном кризе в первой линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации ингибиторов ЦЗК4/6 с ингибитором ароматазы (и овариальной супрессией у больных в менопаузе) как альтернативу химиотерапии

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.

Асцит и плеврит не являются признаками висцерального криза и не должны служить основанием для отказа от ГТ (в пользу ХТ) в отсутствие клинических и/или лабораторных признаков нарушения функции внутренних органов после локального воздействия (плеврoцентез, лапарoцентез).

После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, возможно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предшествующих линий \pm ингибиторы CDK4/6 если не использовался ранее.

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

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 (предпочтительнее выполнить овариэктомия) (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.

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

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Любой из препаратов назначается на весь период ГТ
Ингибиторы ароматазы третьего поколения + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,4,5}	Анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + рибозиклиб 600 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней (длительность цикла 28 дней) [МКЗ I-A1] или абемациклиб по 150 мг 2 раза в день внутрь ежедневно [МКЗ II-A1] или палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней [МКЗ II-A1] до прогрессирования или неприемлемой токсичности (длительность цикла 28 дней)
Фулвестрант + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,5}	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + рибозиклиб 600 мг однократно. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней (длительность цикла 28 дней) [МКЗ I-A1] или абемациклиб по 150 мг 2 раза в день [МКЗ I-C1] или палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней до прогрессирования или неприемлемой токсичности (длительность цикла 28 дней) [МКЗ II-B1]

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ⁶	Тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Торемифен 60 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов ²	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ²	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ²	Эксеместан 25 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эксеместан + эверолимус ^{2,7}	Эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + алпелисиб ⁸	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб 300 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ II-B]
Прогестагены ²	Медоксипрогестерон 500 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб ^{9,10}	Абемациклиб 200 мг 2 раза внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ 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.

² Только для больных в менопаузе; у больных с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГРГ или овариэктомия).

³ Комбинации ингибиторов CDK 4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рекомендуются только при HER2-негативных опухолях и являются предпочтительными опциями первой или второй линий ГТ, поскольку обеспечивают значимый выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости и обладают приемлемым профилем токсичности; при прогрессировании на фоне комбинированной ГТ с включением ингибитора CDK4/6 продолжение терапии препаратами этой группы в следующей линии ГТ, в том числе со сменой ингибитора CDK4/6 и/или гормонального партнера, не рекомендуется.

⁴ У пациенток с ГР+HER2-мРМЖ с высоким (> 50%) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или надвигающемся висцеральном кризе в первой линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации ингибиторов ЦЗК4/6 с ингибитором ароматазы (и овариальной супрессией у больных в пременопаузе) как альтернативу химиотерапии.

⁵ При развитии токсичности рекомендуется редукция ежедневной дозы рибоциклиба — до 400 мг и 200 мг, палбоциклиба — до 100 мг и 75 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению препаратов). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики и лечения нейтропении, связанной с применением ингибиторов CDK4/6.

⁶ 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.

⁷ 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 не-

стероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ).

⁸ Рекомендуется при наличии мутаций PIK3CA больным распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ с прогрессированием на фоне моно- или комбинированной ГТ [МКЗ II-B]. Аллелисиб не следует назначать больным с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения аллелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c > 7,0% перед назначением терапии аллелисибом требуется консультация эндокринолога.

⁹ При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.

¹⁰ При развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба до 300 мг, 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением абемациклиба. 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, 12).

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

ХТ показана следующим категориям больных:

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

Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т. ч. адъювантной/неoadъювантной ХТ, если таковая проводилась. Наиболее часто в I линии назначаются антрациклины (если не назначались в нео- или адъювантной терапии) и таксаны (могут быть назначены если после назначения в нео- или адъювантной терапии прошло более 12 мес.). Кроме того, вариантами для назначения могут быть капецитабин и винорелбин, особенно если пациентка хочет избежать алопеции. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные (с таксанами, гемцитабином), иксабепилон + капецитабин (при тройном негативном РМЖ). Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется. Режимы ХТ и рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом тройном негативном и люминальном гормонорезистентном HER2-негативном РМЖ представлены в табл. 10 и на рис. 7.

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 (наиболее часто используются капецитабин, эрибулин, винорелбин). Продолжение ХТ после III линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Антрациклиновые ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> АС: доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 400–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); ЕС: эпирубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 400–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); эпирубин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии) пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 4 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности³
Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4,5}; паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵; паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴; доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵; паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 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^{5,6}; доцетаксел 75 мг/м² в/в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶
Другие
<ul style="list-style-type: none"> капецитабин 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед.; гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день или карбоплатин AUC2 в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день или карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности;

- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷

Химиоиммунотерапия

- паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед [МКЗ I-C]⁸;
- гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед [МКЗ I-C]⁸

¹ Суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая нео-/адъювантную, не должна превышать 400–500 мг/м² для доксорубина и 900 мг/м² для эпирубина.

² До и в процессе терапии антрациклинами необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3–6 мес. (или чаще при наличии показаний).

³ При противопоказаниях к назначению доксорубина и эпирубина.

⁴ Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.

⁵ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л.

⁶ Бевацизумаб может быть добавлен к режимам ХТ первой или второй линии при HER2-негативном РМЖ; рекомендуемые режимы введения бевацизумаба: 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед., 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

⁷ При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами; не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ более 2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН.

⁸ Для больных тройным негативным РМЖ с прогрессированием по прошествии 6 мес. и более после завершения нео-/адъювантной ХТ в качестве первой линии лечения при CPS ≥ 10 (определение PD-L1 на иммунокомпетентных клетках рекомендуется проводить с помощью клона 22C3 на платформе DACO).

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

Больным BRCA1/2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавшим ранее ХТ антрациклинами и таксанами с нео-/адъювантной и/или лечебной целью, рекомендуется назначение PARP-ингибиторов (табл. 11). У больных BRCA-ассоциированным гормонозависимым РМЖ оптимальная последовательность назначения PARP-ингибиторов и ГТ (\pm ингибиторы CDK4/6) не определена; с учетом известного увеличения продолжительности жизни при назначении ГТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 рекомендуется эту опцию использовать в первую очередь.

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

Название препарата	Режим применения
Олапариб [МКЗ II-B1]	В таблетках по 300 мг внутрь \times 2 раза в день ежедневно, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Талазопариб [МКЗ II- B1]	1 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.3.4. 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. Анти-HER2-терапия должна начинаться как можно раньше (с первой линии терапии) и продолжаться как можно дольше. При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы и алгоритм анти-HER2-терапии представлены в табл. 12 и на рис. 8.

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

I линия:

- трастузумаб + пертузумаб + таксаны (предпочтительный режим I линии лечения): трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 18 введений или паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 циклов); после завершения химиотерапии таксанами — продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-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 [МКЗ I-A1]^{1, 2, 3, 10}

II линия и последующие линии:

- трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ I-C1]⁴;
- трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. (± пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., если не назначался ранее) в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии^{5, 6}:
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶;
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;

- циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно или 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. в монотерапии (без химиотерапевтического препарата) в качестве продолжения терапии в случае возникновения непереносимой токсичности химиопрепарата;
- лапатиниб 1250 мг внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ II-B1];
- лапатиниб 1000 мг 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;
- трастузумаб деруктестан 5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ I-A]⁸

HER2-положительный люминальный РМЖ^{9, 10}

- ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + лапатиниб 1500 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

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

¹ Увеличение количества циклов ХТ доцетакселом свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной выживаемости.

² Режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб нео-/адъювантно, а также больным, получавшим пертузумаб нео-/адъювантно, если с момента завершения терапии пертузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.

³ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб + пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

⁴ Для больных, получавших трастузумаб (± пертузумаб); является предпочтительным в качестве первой линии лечения, если с момента окончания нео- или адъювантной терапии прошло менее 1 года.

⁵ 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.

⁶ До и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3–6 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁷ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁸ Трастузумаб деруктестан при метастатическом HER2-позитивном РМЖ может быть назначен при прогрессировании после ≥ 2 линий анти-HER2-терапии по поводу метастатической болезни [МКЗ I-A].

⁹ В отсутствие признаков висцерального криза.

¹⁰ Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.

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

3.3.5. Лекарственная терапия метастатического рака молочной железы с транслокацией NTRK

При метастатическом секреторном РМЖ с транслокацией NTRK рекомендуется рассмотреть терапию ингибиторами протеинкиназ энтректинибом или ларотректинибом при исчерпанности других возможностей терапии (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы терапии метастатического секреторного рака молочной железы с транслокацией NTRK

Название препарата	Режим применения
Энтректиниб	600 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ларотректиниб	200 мг/сут. внутрь (в 2 приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

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 каждые 2–3 мес. ГТ и каждые 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 исследовавшихся 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 ранее 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

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

Пациентки детородного возраста должны использовать надежные 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). Рекомендуемыми методами сохранения фертильности являются:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопасность стимуляции суперовуляции у больных люминальным РМЖ не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. При невозможности использования рекомендуемых выше методов сохранения фертильности до начала ХТ могут быть назначены аналоги ГРГ в стандартных дозах, однако данный метод не является стандартным и не гарантирует сохранение функции яичников и фертильности. 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 онкологического профиля и проконсультирована в консультативно-диагностическом отделении или акушерском дистанционном консультативном центре на базе акушерских стационаров третьей группы (уровня) для определения акушерской тактики и дальнейшего наблюдения совместно с врачами-онкологами. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения беременных пациенток с РМЖ представлен на рис. 9. Особенности противоопухолевой и сопроводительной лекарственной терапии при лечении РМЖ на фоне беременности — см. раздел по лекарственной терапии солидных опухолей на фоне беременности (часть 1.1, стр. 73–89).

4.3. Рак молочной железы у мужчин

Рекомендации по лечению РМЖ у мужчин в целом экстраполированы из аналогичных рекомендаций для женщин, однако, имеются некоторые различия. В частности, генетическое тестирование рекомендуется всем мужчинам, страдающим РМЖ. Принципы локальной терапии не отличаются от таковых для женщин. В качестве нео- и адъювантной терапии используются те же режимы ХТ (+ анти-HER2-терапия по показаниям), что и у женщин.

В качестве адъювантной ГТ используется тамоксифен в течение 5–10 лет или, при противопоказаниях к приему тамоксифена, — ингибиторы ароматазы в сочетании с аналогами ГРГ. Адъювантная монотерапия ингибиторами ароматазы не рекомендуется, так как ассоциируется с более низкими отдаленными результатами по сравнению с монотерапией тамоксифеном, возможно вследствие недостаточной супрессии эстрадиола. Системная терапия распространенной болезни проводится в соответствии с аналогичными рекомендациями по лечению женщин. При назначении ингибиторов ароматазы

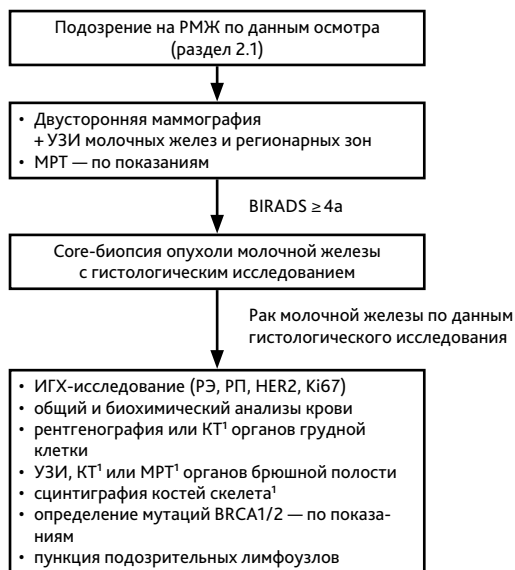
рекомендуется одновременное введение аналогов ГРГ (или орхидэктомия). Согласно имеющимся данным, монотерапия фулвестрантом у мужчин так же эффективна, как и у женщин. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, m-TOR, PIK3CA, PARP-ингибиторы систематически не изучались в соответствующих клинических исследованиях у мужчин, страдающих РМЖ. Однако доступные данные реальной клинической практики свидетельствуют о сопоставимой эффективности этих препаратов у мужчин и позволяют рекомендовать их по показаниям, аналогичным таковым при лечении женщин. Рекомендации по назначению ХТ, анти-HER2-терапии, иммунотерапии и PARP-ингибиторов аналогичны таковым для женщин.

Наблюдение после первичного лечения: имеются лишь ограниченные данные, поддерживающие скрининг (прогрессирования) РМЖ у мужчин. Оценку плотности костной ткани рекомендуется проводить каждые 2 года у мужчин, получающих аналоги ГРГ с адъювантной целью. Принципы терапии при снижении минеральной плотности костей не отличаются от таковых для женщин.

4.4. Рекомендации по поддержанию здорового образа жизни

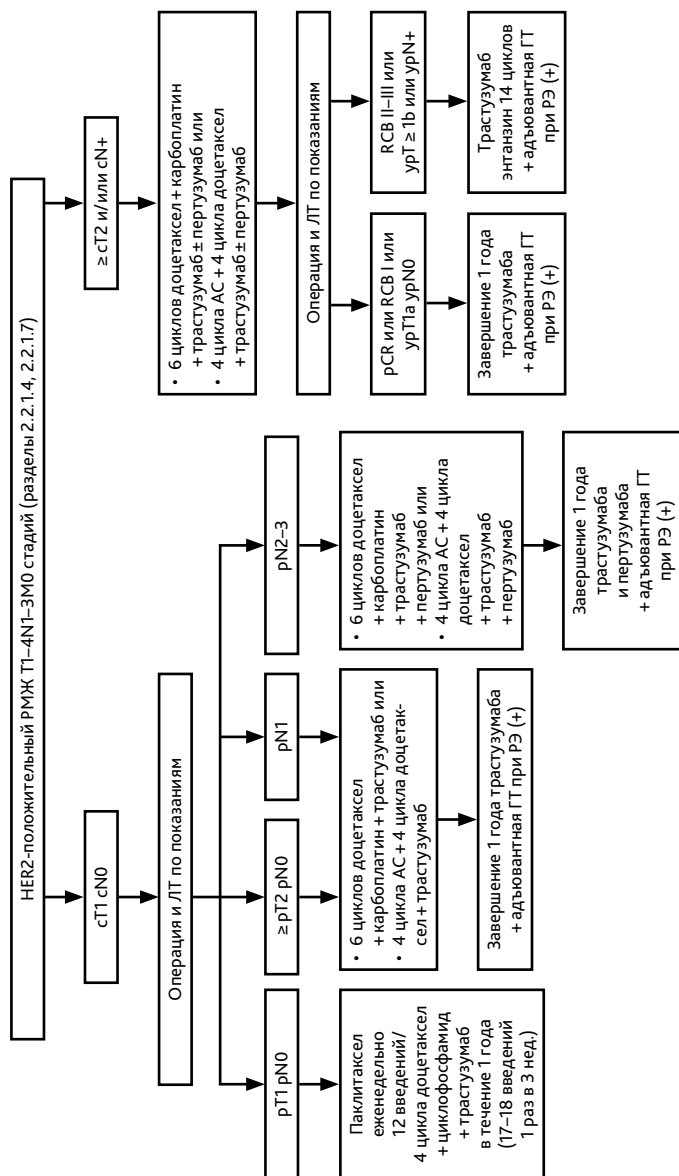
У больных операбельным РМЖ доказано позитивное влияние на прогноз и течение заболевание соблюдения правил здорового образа жизни:

- отказ от курения
- поддержание оптимального веса в зависимости от возраста;
- сохранение физической активности;
- включение в рацион питания овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов;
- ограничение потребления красного и обработанного мяса и продуктов быстрого питания ("fast food");
- ограничение сахаросодержащих напитков;
- ограничение употребления спиртных напитков.



1 При T3, N+, агрессивных подтипах, симптомах, подозрительных на наличие метастазов.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования при подозрении на рак молочной железы



При сT1–3N0–1 выполнение операции на первом этапе возможно по желанию пациентки, а также при невозможности проведения полноценной неоадъювантной лекарственной терапии в связи с возрастом и/или сопутствующей патологией

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного HER2-положительного рака молочной железы

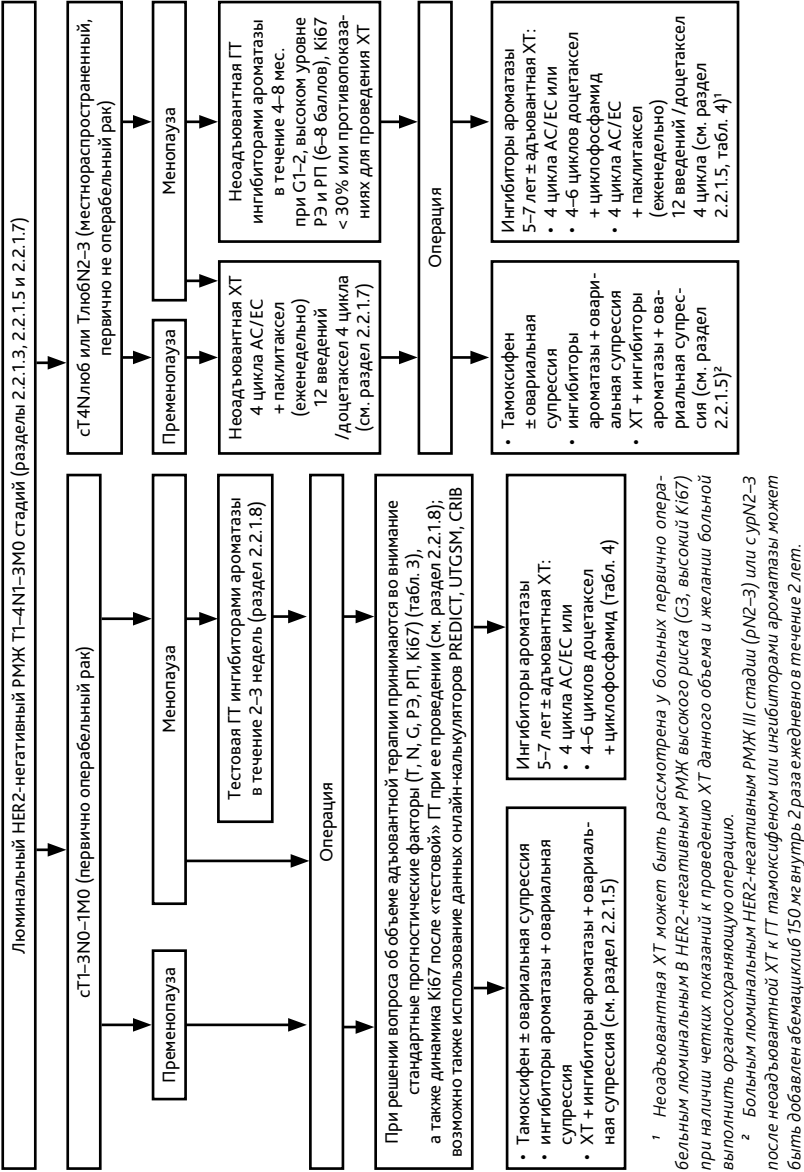
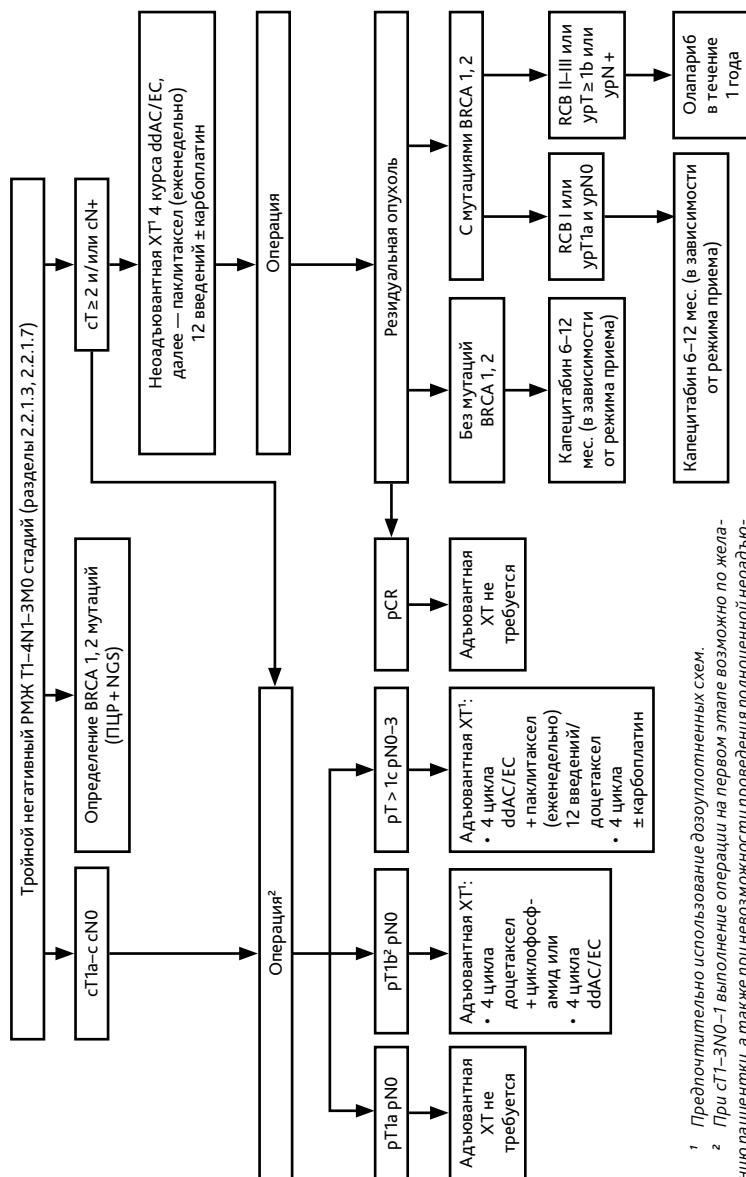


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного люминального HER2-негативного рака молочной железы.



¹ Предпочтительно использование дозоуплотненных схем.

² При сT1–3N0–1 выполнение операции на первом этапе возможно по желанию пациентки, а также при невозможности проведения полноценной неoadъювантной лекарственной терапии в связи с возрастом и/или сопутствующей патологией.

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеoadъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного тройного негативного рака молочной железы

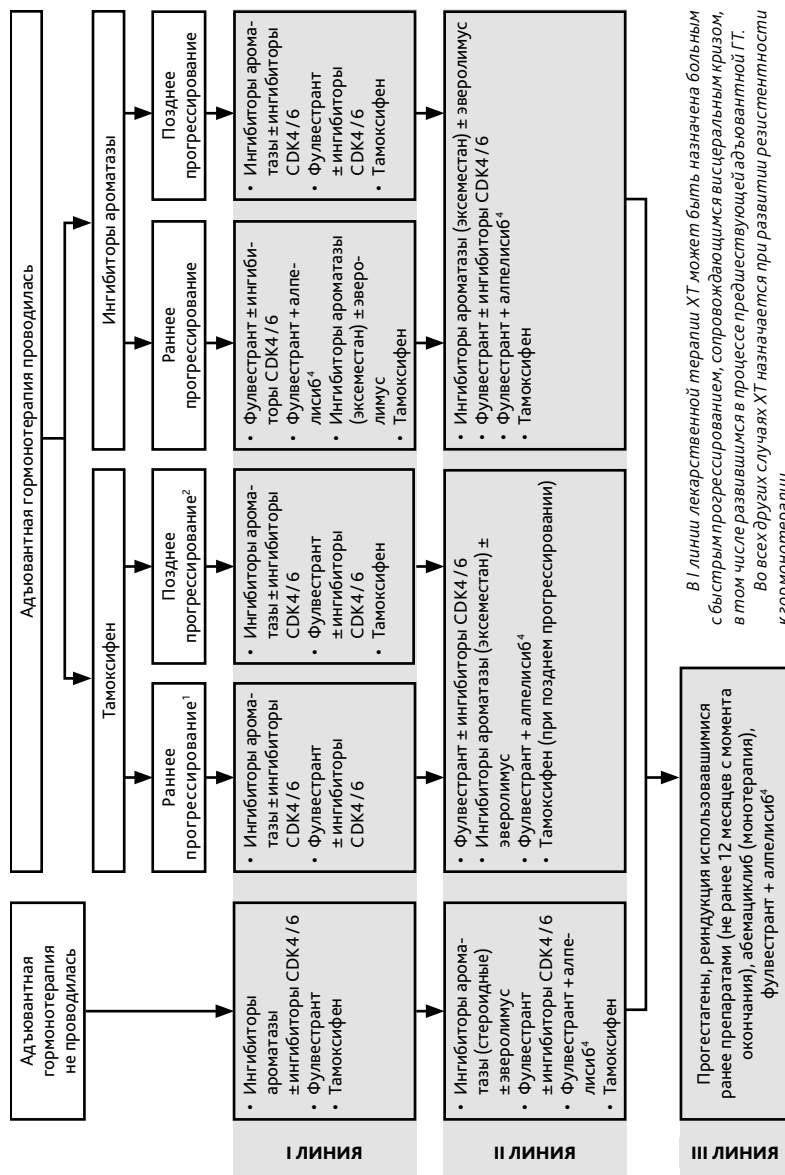
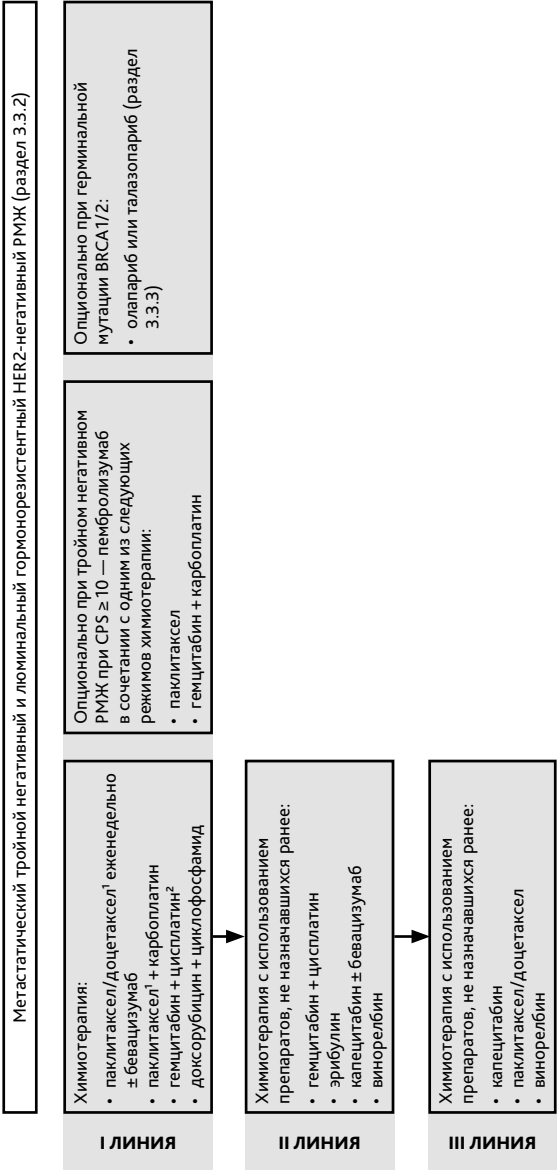


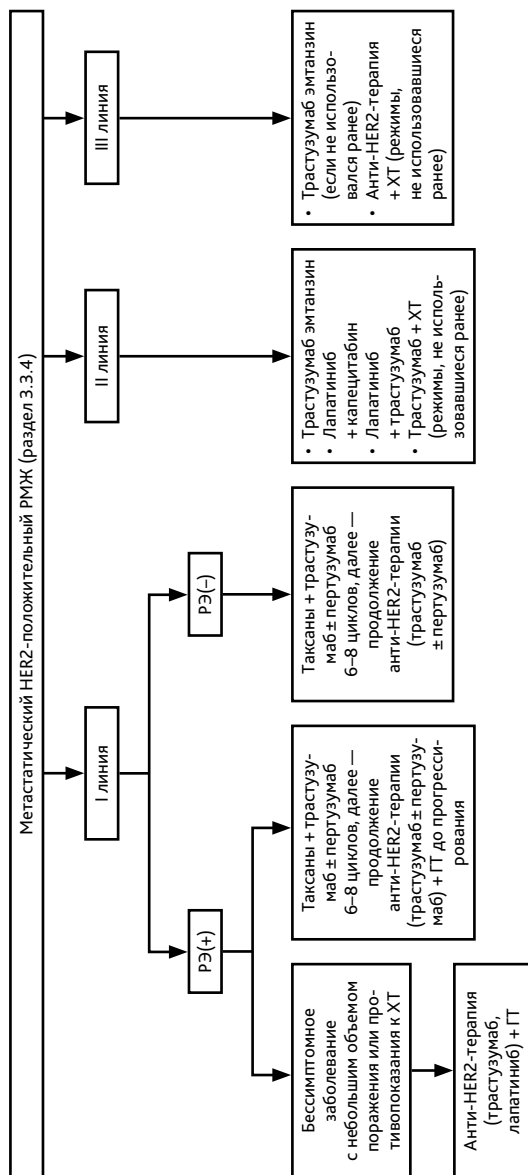
Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лекарственной терапии метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы (раздел 3.3.1)



¹ Риндукция таксанами может применяться, если с момента окончания нео-/адьювантной терапии с использованием этих препаратов прошло ≥ 1 года.

² По прошествии < 1 года от окончания нео-/адьювантной терапии таксанами.

Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом тройном негативном и люминальном гормонорезистентном HER2-негативном РМЖ



При наличии симптомных метастазов в ЦНС показано проведение локальной терапии (операция, СЛТ, облучение всего головного мозга).
При отсутствии экстракраниального прогрессирования смена лекарственной терапии не требуется.

Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом HER2-положительном РМЖ

