



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ  
ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению  
больных раком молочной железы**

**Утверждено  
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

1. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин. В 2013 году зарегистрировано 60717 новых случаев, что составляет 20,9% от всей опухолевой патологии. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,79% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2013 году этот показатель составил 66,7%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,4%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение последних лет, и достигла 7,4%. Число женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 58,5%.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0%.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

#### Профилактика развития рака молочной железы.

##### а) профилактика развития РМЖ у здоровых женщин

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

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

Показания	Хирургическая профилактика
Риск развития РМЖ по заключению	Профилактическая контралатеральная

генетика превышает популяционный (включая мутации генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> )	мастэктомия снижает вероятность развития второго рака на 90-100% и может быть выполнена больным односторонним РМЖ как с первичной реконструкцией молочных желёз, так и без. Обязательно проведение гистологического исследования удалённых тканей, при обнаружении второго рака лечебную тактику определяют в соответствии с морфологическими и биологическими характеристиками
Морфологические признаки повышения риска развития второго РМЖ (атипическая протоковая гиперплазия, атипическая дольковая гиперплазия, дольковый рак <i>in situ</i> )	
Риск развития второго РМЖ равен популяционному или не оценён	

### Диагностика

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий.

Перечень исследований для определения распространённости опухолевого заболевания:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- билатеральная маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- цифровая R-графия грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- сканирование костей + R-графия зон накопления РФП – у пациентов местно-распространённым и метастатическим раком. При РМЖ стадий T<sub>0-2</sub>N<sub>0-1</sub> – выполняют по показаниям (оссалгии, повышение уровня ЩФ в сыворотке крови);
- трепанобиопсия опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани<sup>1</sup> и определением рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), HER2 и Ki67<sup>2</sup>;

<sup>1</sup> Патоморфологический диагноз устанавливают с помощью биопсии, он должен быть получен до всех видов лечебных воздействий. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удалённых тканей. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование; биопсию опухоли можно не выполнять, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае патоморфологическое исследование с описанием гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции и определение РЭ/РП, HER2 и Ki67 следует проводить в удалённой опухолевой ткани;

<sup>2</sup>Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ-методу. Результат

- ТИБ лимфатического узла при подозрении на метастаз;
- ТИБ первичной опухоли в случае «рака в кисте»;
- оценка овариальной функции;
- генетическое обследование (мутация *BRCA1/2*);
  - при отягощенном наследственном анамнезе – наличии РМЖ у 2 и более близких родственников;
  - у женщин моложе 35 лет;
  - при первично-множественном РМЖ

Перечень исследований для определения соматического статуса:

**Определение группы крови**

**Коагулограмма**

**Исследование крови на резус-фактор**

**Определение антител к *Tr. pallidum***

**Определение антигена *HBsAg***

**Определение антител к вирусу гепатита С**

**Определение антител к ВИЧ**

**Анализ мочи общий**

**Электрокардиография**

**Дополнительные исследования**

**Определяет врач с учетом выявленной соматической патологии и особенностей диагностической картины**

**Классификация и стадирование**

Классификацию осуществляют согласно системе TNM (7 издание, 2010).

Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов проведенного клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

T – первичная опухоль

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки опухоли

T<sub>is</sub> (DCIS) протоковый рак *in situ*

T<sub>is</sub> (LCIS) дольковый рак *in situ*

T<sub>is</sub> (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру).

---

определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании PЭ<sup>+</sup> и PП<sup>+</sup> клеток и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ-методом должны быть определены уровни экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном результате ИГХ-анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

T<sub>1mic</sub> – микроинвазия<sup>3</sup> 0,1 см в наибольшем измерении

Примечание:

T<sub>1a</sub> – опухоль от 0,1 см до 0,5 см в наибольшем измерении

T<sub>1b</sub> – опухоль от 0,5 см до 1 см в наибольшем измерении

T<sub>1c</sub> – опухоль от 1 см до 2 см в наибольшем измерении

T<sub>2</sub> – опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем измерении

T<sub>3</sub> – опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T<sub>4</sub> – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку<sup>4</sup> или кожу

T<sub>4a</sub> – прорастание грудной стенки

T<sub>4b</sub> – отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы

T<sub>4c</sub> – признаки, перечисленные в пп. 4a и 4b.

T<sub>4d</sub> – воспалительный (отечный) рак<sup>5</sup>

N – регионарные лимфатические узлы

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

N<sub>0</sub> – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N<sub>1</sub> – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения)

N<sub>2</sub> – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N<sub>2a</sub> – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные

N<sub>2b</sub> – клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N<sub>3</sub> – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичные лимфатические узлы на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов)

N<sub>3a</sub> – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения

N<sub>3b</sub> – метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов

N<sub>3c</sub> – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения

M – отдаленные метастазы

M<sub>x</sub> – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M<sub>0</sub> – нет признаков отдаленных метастазов

M<sub>1</sub> – имеются отдаленные метастазы<sup>6</sup>

---

<sup>3</sup>Микроинвазия – распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилежащие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

<sup>4</sup>Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

<sup>5</sup>Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляют категорию pTx, а при клинической – T4d. При оценке категории pT определяют инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T<sub>4b</sub> и T<sub>4d</sub>, могут оцениваться как T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub>, не влияя на стадирование.

<sup>6</sup> Легкое – pul, кости – oss, печень – hep, плевра – ple, брюшина – per, костный мозг – mar, головной мозг – bra, кожа – ski,

## Патологоанатомическая классификация

pT – первичная опухоль

– для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани,

– если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT,

– при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент.

pN – регионарные лимфатические узлы.

Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 лимфатических узлов. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых лимфатических узлов. Если классификация основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например pN<sub>1</sub>(sn).

pNx – недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены).

pN<sub>0</sub> – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились.

pN<sub>0</sub> (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях.

pN<sub>0</sub> (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании.

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

pN<sub>1mic</sub> – микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм).

pN<sub>1a</sub> – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении.

pN<sub>1b</sub> – микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.

pN<sub>1c</sub> – метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.

pN<sub>2</sub> – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.

pN<sub>2a</sub> – метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление  $\geq 2$  мм).

pN<sub>2b</sub> – клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.

pN<sub>3</sub> – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных

лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов, либо поражение надключичных лимфатических узлов.

$pN_{3a}$  – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах (>2мм) или в подключичные лимфатические узлы.

$pN_{3b}$  – клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов.

$pN_{3c}$  – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

$pM$  – отдаленные метастазы

$pM$  – категории, соответствующие категории  $M$

$G$  – степень дифференцировки ткани опухоли

$G_x$  – степень дифференцировки нельзя установить

$G_1$  – высокая степень дифференцировки ткани

$G_2$  – умеренная степень дифференцировки ткани

$G_3$  – низкая степень дифференцировки ткани

$G_4$  – недифференцированная опухоль

$ypN$  после лечения

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

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

Рубрикации  $X$  ( $ypN_x$ ) нужно использовать, если не была выполнена оценка  $ypN$  после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов

Категория  $N$  аналогичны тем, которые используют для  $pN$ .

Таблица 2

Группировка по стадиям

Стадия 0	$T_{is}$	$N_0$	$M_0$
Стадия IA	$T_1^*$	$N_0$	$M_0$
Стадия IB	$T_0, T_1^*$	$N_{1mi}$	$M_0$
Стадия IIA	$T_0$	$N_1$	$M_0$
	$T_1^*$	$N_1$	$M_0$
	$T_2$	$N_0$	$M_0$
Стадия IIB	$T_2$	$N_1$	$M_0$
	$T_3$	$N_0$	$M_0$
Стадия IIIA	$T_0$	$N_2$	$M_0$
	$T_1^*$	$N_2$	$M_0$
	$T_2$	$N_2$	$M_0$
	$T_3$	$N_1, N_2$	$M_0$
Стадия IIIB	$T_4$	$N_0, N_1, N_2$	$M_0$

Стадия IIIС	Любая Т	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M <sub>1</sub>
*T <sub>1</sub> включает T <sub>1mi</sub>			

**Лечение** желательно планировать на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога. При необходимости возможно привлечение морфолога, рентгенолога, анестезиолога и врачей прочих специальностей. При наличии противопоказаний к проведению показанных методов лечения необходимо составить индивидуальный план лечения. Общие противопоказания: случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска развития РМЖ. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики, с учетом возможного проведения лучевой и химиотерапии, желания пациентки.

Предлучевая подготовка – на РКТ или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой. Планирование проводят с учётом толерантности нормальных тканей. Колебания уровня доз в запланированном лечебном объеме не должны превышать 7%, а 95% запланированного лечебного объёма должно получить 95% запланированной дозы согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, МКРЕ -62.

Целесообразно регулярно проводить верификацию программ и укладок пациенток на аппарате для проведения лучевой терапии. Для точного воспроизведения укладки больных на протяжении всего курса лучевой терапии целесообразно использовать специальные приспособления – маммоборды.

План системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов (см. соответствующие разделы).

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

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

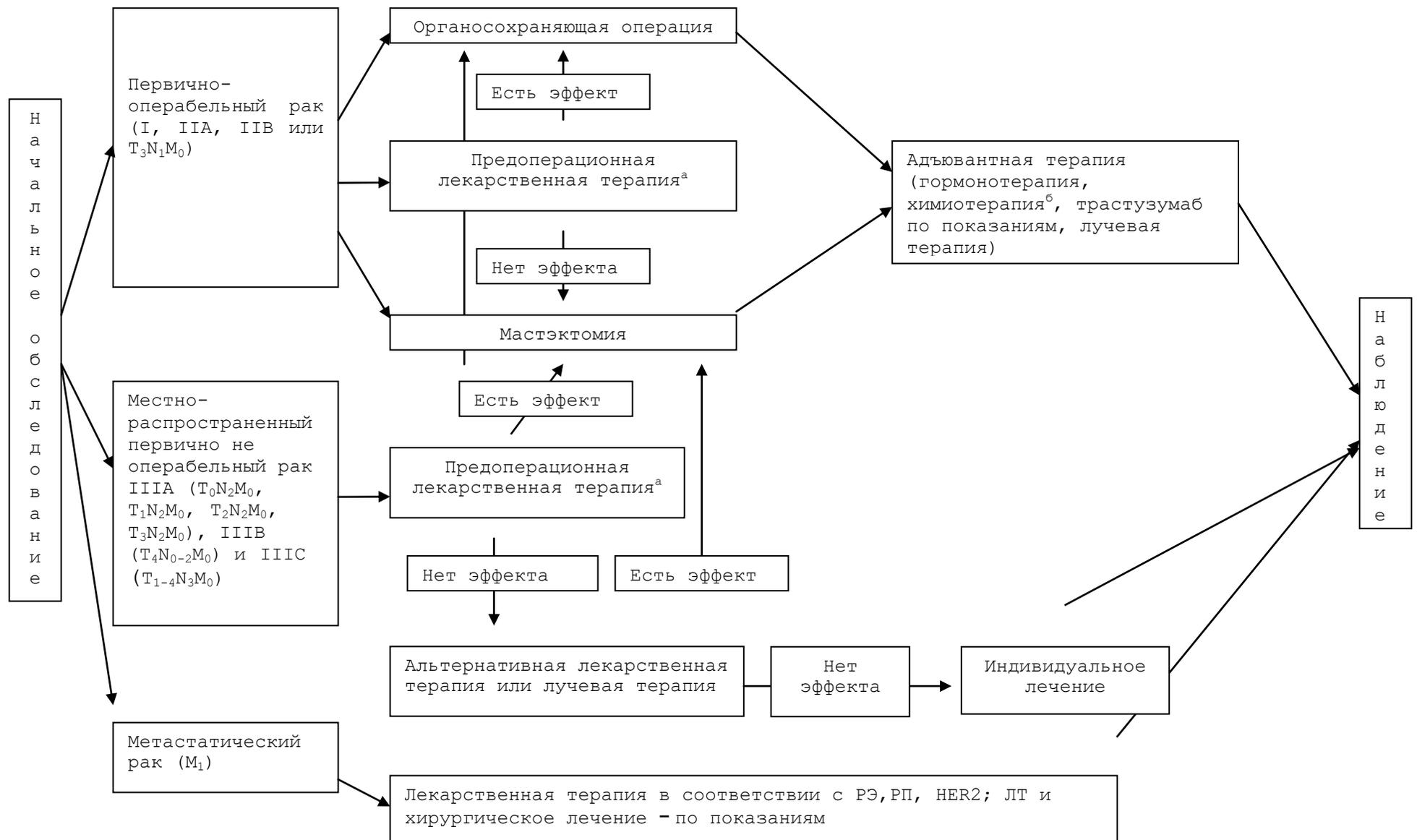


Рис. 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ (подробнее – см. соответствующие разделы).

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

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

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

### Стадия 0 (T<sub>is</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)

Хирургическое лечение

Дольковый рак *in situ*

а) Секторальная резекция, лампэктомия. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

б) С целью профилактики последующего развития РМЖ можно выполнять мастэктомию как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

Протоковый рак *in situ*

а) Органосохраняющие операции: секторальная резекция, лампэктомия. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

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

б) Мастэктомии как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее. При выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересечённых за соском. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

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

Лучевая терапия

Адьювантная ЛТ после органосохраняющей операции снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [1А].

После мастэктомии ЛТ не проводят.

Послеоперационный курс дистанционной ЛТ после органосохраняющего хирургического лечения проводят в период от 4 до 12 нед. после операции (при условии

полного заживления операционной раны).

Область облучения: вся оперированная молочная железа, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр. Больным старше 55 лет и при исключении сердца из зоны облучения возможно гипофракционирование – РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр.

Лекарственная терапия

При положительных РЭ и РП может быть рассмотрено назначение гормонотерапии [ША].

Стадия I T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, Стадия IIА (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)

Хирургическое лечение

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

Подкожная или кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

Альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является биопсия сторожевого лимфоузла. При выявлении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла на усмотрение хирурга удаляют лимфатические узлы I-II или I-III уровней. При отсутствии поражения сторожевого лимфатического узла подмышечную лимфаденэктомию не производят. При невозможности использовать технологию удаления сторожевого лимфатического узла показано удаление лимфатических узлов I-II уровней [IA].

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

Лучевая терапия

После радикальной мастэктомии ЛТ не проводят. При наличии опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции, при мультицентрическом характере роста после радикальной мастэктомии проводят послеоперационный курс дистанционной ЛТ в период от 4 до 12 нед после операции (при

условии полного заживления операционной раны). Область облучения: передняя грудная стенка РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводят в период от 4 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны). Область облучения: вся оперированная молочная железа, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 48-50 Гр. Регионарные лимфатические узлы не включают в объем облучения вне зависимости от локализации опухоли. Больным старше 55 лет и при исключении сердца из зоны облучения возможно гипофракционирование – РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45Гр.

Дополнительное лучевое воздействие (буст) локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клиппирования) проводят по показаниями – пациенткам моложе 50 лет, больным старше 50 лет при наличии признаков сосудистой инвазии, опухолевых клетках в краях резекции, G<sub>3</sub>, выраженном внутрипротоковом компоненте – РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10-16 Гр. Буст может быть также произведен интраоперационно на ускорителях электронов или фотонов либо при помощи низкоэнергетического рентгеновского излучения РОД 5-12 Гр, либо в виде внутритканевой лучевой терапии в дозе 15 Гр особенно в случаях, когда первичная опухоль располагалась в молочной железе глубже 28 мм от кожи.

При назначении химиотерапии послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводят через 3-4 нед после ее завершения (желательно не позднее 6 мес от момента выполнения операции), при назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией или перед ней.

Стадия IIА (T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>) Стадия IIВ (T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)

Хирургическое лечение

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

Подкожная или кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией. При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе.

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от

расположения опухоли и соотношения размера опухоли и объема молочной железы.

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

Лучевая терапия

После РМЭ ЛТ проводят:

– на мягкие ткани передней грудной стенки при размере опухоли 5 см и более, при pN<sub>0</sub> и наличии опухолевых клеток на расстоянии <1мм от края резекции; РОД 2 Гр, СОД 48-50Гр;

– при поражении 1-3 л/у – на мягкие ткани передней грудной стенки и на шейно-надподключичную зону РОД 2 Гр, СОД 50 Гр больным моложе 40 лет, G<sub>3</sub>, признаках сосудистой инвазии опухоли.

Ипсилатеральные парастернальные л/узлы облучают в случаях клинического или морфологического подтверждения их поражения; в остальных случаях решение принимает врач-радиолог с учётом конкретной клинической ситуации. РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, всегда учитывается вклад в лучевую нагрузку на эту область облучения передней грудной стенки.

После органосохраняющих операций ЛТ проводят на оставшуюся часть молочной железы РОД 2 Гр, СОД 50 Гр в сочетании или без дополнительного облучения ложа опухоли (показания см. выше).

Облучение регионарных зон в случае поражения 1-3 л/узлов РОД 2 Гр, СОД 50 Гр назначают больным моложе 40 лет, G<sub>3</sub>, при признаках сосудистой инвазии.

У больных старше 55 лет и при исключении сердца из зоны облучения возможно гипофракционирование – РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр.

Ипсилатеральные парастернальные л/узлы облучают в случае клинического или морфологического подтверждения их поражения, в других случаях решение принимает врач-радиолог с учётом конкретной клинической ситуации. РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, всегда учитывая вклад в лучевую нагрузку на эту область облучения передней грудной стенки.

Начало ЛТ – через 4-12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адъювантной ХТ – через 3-4 нед после окончания лекарственной терапии (но не позднее 6 мес после операции).

Если назначена гормонотерапия, ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией или перед ней.

При планировании подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациентку до операции должен проконсультировать

лучевой терапией. При наличии показаний к ЛТ рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса ЛТ.

Высокотехнологичная дистанционная ЛТ после выполнения объёмного 3D планирования по методике 3D CRT, IMRT должна проводиться на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами 6 или 18 МэВ или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка 70-230 МэВ.

Лекарственная терапия при операбельном раке молочной железы

План адъювантной системной лекарственной терапии основан на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов

- люминальный А
- люминальный В
- с гиперэкспрессией HER2 (не люминальный)
- базальноподобный.

Для определения биологического подтипа РМЖ в повседневной практике рекомендуется использовать суррогатные клиничко-патологические маркеры: РЭ, РП, HER2, Ki67 (табл. 3). Генный анализ (21-генная панель), если доступен, следует использовать только при определении показаний для назначения химиотерапии у больных люминальным РМЖ с N<sub>0</sub> и отрицательным HER2–статусом.

Адъювантная лекарственная терапия

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

Больные с экспрессией РЭ и РП в опухоли должны получать эндокринную терапию

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

Адъювантную лекарственную терапию следует начинать с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапию (таксанами) можно проводить одновременно с анти-HER2 терапией, если таковая показана. Гормонотерапию, если таковая показана, надо начинать после завершения химиотерапии и можно проводить одновременно с анти-HER2 терапией. ЛТ, если таковая показана, надо начинать после завершения химиотерапии и можно проводить одновременно с гормонотерапией и анти-HER2-терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

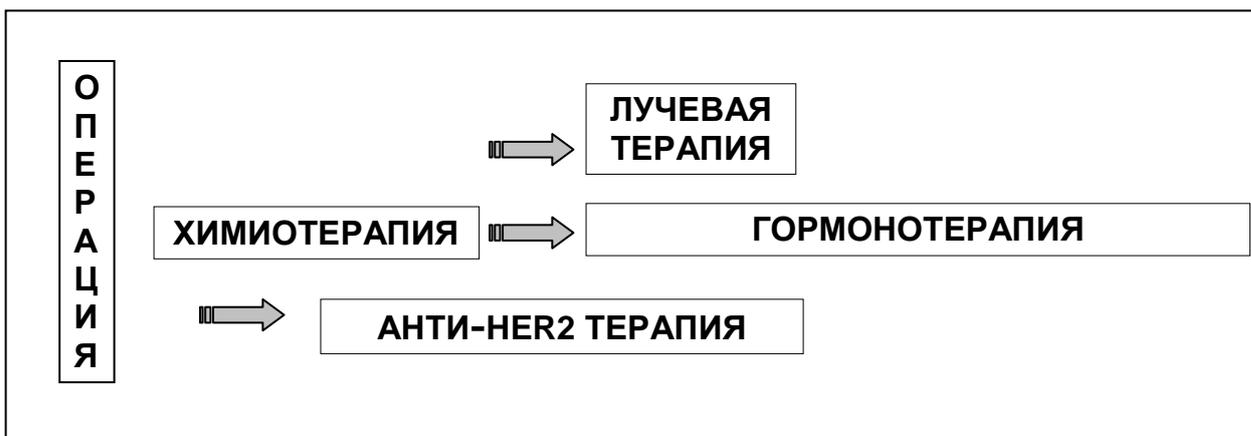


Рис. 2. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии.

## Биологические подтипы рака молочной железы.

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• РЭ положительные <u>и</u></li> <li>• HER2 положительный</li> <li>• любой Ki67</li> <li>• любые РП</li> </ul>	
С гиперэкспрессией HER2	<p>HER2 положительный (не люминальный)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация <i>HER2</i></li> <li>• РЭ и РП отрицательные</li> </ul>	
Базальноподобный	<p>Тройной негативный (протоковый)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• РЭ, РП и HER2 отрицательные</li> </ul>	<p>В 80% случаев тройные негативные РМЖ являются базальноподобными. Некоторые случаи с низким уровнем РЭ могут относиться к нелюминальным подтипам по данным генно-экспрессионного анализа. Тройной негативный РМЖ включает также некоторые особые гистологические подтипы, например, аденокистозный</p>

Таблица 4

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

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

HER2 положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия. Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны	Анти-HER2 терапия показана при $\geq T1b$ или N+
Тройной негативный (протоковый)	Химиотерапия. Оптимальный химиотерапевтический режим не определен. Целесообразно использование режимов химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов	Использование бевацизумаба, производных платины, гемцитабина, капецитабина не рекомендуется. Значение интенсифицированных режимов химиотерапии не определено
<p>Особые гистологические типы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• чувствительные к гормонотерапии (криброзный, тубулярный, муцинозный)</li> <li>• не чувствительные к гормонотерапии (апокринный, медулярный, аденокистозный, метапластический)</li> </ul>	<p>Эндокринная терапия</p> <p>Химиотерапия</p>	<p>Аденокистозный и медулярный варианты могут не требовать адъювантной химиотерапии (при N<sub>0</sub>)</p>

## Химиотерапия

Химиотерапия должна быть начата в течение ближайших 3-4 нед после операции и предшествует гормонотерапии и ЛТ. Наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах само по себе не является показанием к назначению адъювантной химиотерапии, хотя при поражении 4 и более лимфоузлов необходимо проведение адъювантной химиотерапии. Принадлежность опухоли к тому или иному биологическому подтипу не влияет на выбор химиотерапевтического режима. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии представлены в приложении.

Возможна замена доксорубина на эпирубицин в равноэффективной<sup>7</sup> дозе.

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

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

## Гормонотерапия

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

### ***Адъювантная гормонотерапия больных с сохранной функцией яичников:***

1) тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 5 лет; у отдельных больных, у которых функция яичников на момент окончания 5-летнего приема тамоксифена остается сохранной, прием тамоксифена может быть продлен еще на 5 лет (при наличии факторов высокого риска рецидива) (в общей сложности – 10 лет);

2) выключение функции яичников:

a. не рекомендуется в качестве дополнения или альтернативы адъювантной системной терапии (химиотерапии, гормонотерапии или их сочетанию);

b. может быть рекомендовано в отдельных случаях:

- когда необходимая адъювантная системная терапия (химиотерапия/гормонотерапия) по тем или иным причинам (противопоказания, отказ больной) проводиться не будет;

---

<sup>7</sup> (соотношение равно эффективных доз доксорубина и эпирубина составляет 1 : 2. Кардиотоксичность эпирубина при использовании в равно эффективной дозе равна кардиотоксичности доксорубина.

- в сочетании с ингибиторами ароматазы в отдельных случаях (при противопоказаниях к приему тамоксифена);

- возраст <40 лет;

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

- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;

- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников;

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

- оптимальный метод выключения яичников не определен;

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

Адьювантная гормонотерапия больных в менопаузе:

Критерии менопаузы:

- билатеральная овариэктомия;

- возраст > 60 лет;

- возраст < 60 лет:

- в отсутствие терапии тамоксифеном или торемифеном и супрессии функции яичников: аменорея в течение >12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;

- в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

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

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

1) тамоксифен 20 мг/сут. *per os* ежедневно в течение 5 лет;

2) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами  $Ca^{++}$  и вит. D) *per os* ежедневно в течение 5 лет.

3) режимы «переключения»:

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

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

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

- в качестве первоначальной гормонотерапии использовался тамоксифен, особенно, если больные достигли стойкой менопаузы к моменту окончания 5-летнего приема тамоксифена;

- в качестве первоначальной терапии был использован режим «переключения», и срок приема ингибиторов ароматазы составляет менее 5 лет.

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

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

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

### **Трастузумаб**

Больным с гиперэкспрессией HER2 или амплификацией *HER2*, в том числе – при  $\geq pT_{1b}$  или  $pN^+$ , показано назначение трастузумаба. Препарат вводят 1 раз в 3 нед по 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно по 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг). Стандартная продолжительность лечения составляет 1 год (17 введений). Введение трастузумаба рекомендуется начинать одновременно с химиотерапией (одновременно с таксанами, но после антрациклинов; табл. 4). Трастузумаб не назначают женщинам со снижением сократительной способности миокарда ( $ФВ_{ЛЖ} < 50\%$ ). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда ( $ФВ_{ЛЖ}$ ) с периодичностью 1 раз в 3 мес. Режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом представлены в приложении.

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

При первично операбельном РМЖ очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично операбельным РМЖ [клинические стадии ПА ( $T_2N_0M_0$ ), ПВ ( $T_2N_1M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ), ША ( $T_3N_1M_0$ ) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции], у которых имеются показания к проведению адъювантной терапии. При первично операбельном РМЖ время проведения лекарственной терапии (до или после операции) не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию;
- 2) улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с неполной морфологической регрессией) у больных РМЖ с тройным негативным и  $HER2^+$  (не люминальным) подтипами. Наличие остаточной опухоли при

люминальных подтипах имеет меньшее прогностическое значение;

3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае неэффективности.

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

При назначении предоперационной химиотерапии надо использовать стандартные режимы, применяемые в адъювантной терапии (см. приложение), с обязательным соблюдением доз и интервалов между курсами. Все положенные курсы химиотерапии следует проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. Если все запланированные курсы выполнены предоперационно, адъювантную химиотерапию не назначают независимо от степени лечебного патоморфоза. Если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, недостающие курсы проводят после операции. Назначение предоперационной химиотерапии при опухолях с высокой экспрессией РЭ и РП и низким пролиферативным потенциалом (люминальный А вариант) не рекомендуется. Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.

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

Для того чтобы избежать неоправданной токсичности, необходимо как можно раньше получить объективную и точную информацию об эффективности предоперационной лекарственной терапии. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6-8 нед. Оценку эффекта следует производить с помощью физикального осмотра и

инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2-4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии менее 6 курсов.

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

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ представлен в табл. 5.

Таблица 5

Тактика лечения первично-операбельного РМЖ [клинические стадии IА (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), IВ (T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), IА (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>)] в случае предоперационной лекарственной терапии .

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

<sup>а</sup>предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ

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

## 2. Местно-распространенный рак молочной железы ( IIIA, IIIB, IIIC стадии)

Стадия IIIA, IIIB, IIIC (T<sub>0-2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>4a,b,d</sub> N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>любая</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub>)

Проводят лечение комбинированным методом:

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

Хирургическое лечение

Мастэктомия с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. При подрастании опухоли к большой или малой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом. Для стадии IIIA и IIIC при получении хорошего эффекта после предоперационной лекарственной терапии возможно выполнение органосберегающей операции, подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод и сроки реконструкции определяются на консилиуме совместно хирургом и радиологом с учетом предстоящей терапии; при наличии показаний к лучевой терапии рекомендовано выполнить отсроченную пластическую операцию после завершения курса лучевой терапии).

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

Лучевая терапия

После РМЭ ЛТ проводят на мягкие ткани передней грудной стенки (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и зоны регионарного метастазирования – аксиллярную и шейно-надподключичную, РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. При наличии остаточных над- или подключичных л/узлов целесообразно их локальное облучение до СОД 60-64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований);

– на ипсилатеральные парастеральные л/узлы подводится РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, с учётом вклада в лучевую нагрузку на эту зону облучения передней грудной стенки.

После органосохраняющих операций ЛТ проводят на оставшуюся часть молочной железы в сочетании или без дополнительного облучения ложа опухоли (показания к его проведению см. выше), РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Больным старше 55 лет и при исключении сердца из зоны облучения возможно гипофракционирование РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр.

- на аксиллярную и шейно-надподключичную зоны РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. При наличии остаточных над- или подключичных л/узлов целесообразно их локальное облучение до СОД 60-64 Гр за весь курс ЛТ (при выборе локальных полей облучения необходимо выполнение УЗИ или КТ-исследований);

- на ипсилатеральные парастеральные л/узлы подводят РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, всегда учитывая вклад в лучевую нагрузку на эту зону облучения передней грудной стенки.

Начало ЛТ – через 4-12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адъювантной ХТ – через 3-4 нед после завершения лекарственной терапии (но не позднее 6 мес после операции).

Неоперабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения или отказе от операции

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

Область облучения: ЛТ проводят на молочную железу РОД 2,5 Гр, СОД 45-50 Гр (50-56 иГр) и на все зоны лимфооттока РОД 2,5 Гр, СОД 40-45 Гр (45-50 иГр) (на ипсилатеральные парастеральные лимфоузлы – РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр (45 иГр), всегда учитывая вклад в лучевую нагрузку на эту зону облучения молочной железы.

При узловых формах РМЖ эффективно использование локальной СВЧ-гипертермии (после подведения СОД 15Гр) с температурой в опухоли 42-43<sup>0</sup>С, число сеансов перегревания 6-8.

Через 1-2 недели – повторное обсуждение пациентки хирургом и радиологом.

Если возможно хирургическое лечение – предпочтительно выполнение РМЭ.

При невозможности выполнения операции или отказе от нее ЛТ проводят до СОД за весь курс лечения:

– на молочную железу СОД 55-60 Гр (60 - 65иГр), затем локально на опухоль – до 60-65 Гр (65-70 иГр) в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ;

– локально на отдельные определяемые лимфоузлы до 55-60 Гр (60-65 иГр) при

выборе локальных полей облучения необходимо УЗИ или КТ-исследование.

#### Лекарственная терапия

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

Таблица 6.

Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ [клинические стадии IIIA (T<sub>0</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>), IIIB (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) и IIIC (T<sub>1-4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub>)].

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

<sup>а</sup>предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ  
<sup>б</sup>адювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

#### Наблюдение после первичного лечения

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

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

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

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D. Женщины, получающие тамоксифен, должны осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 6 мес. с УЗИ органов малого таза и измерением толщины эндометрия.

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

#### Рецидивный и метастатический рак молочной железы

##### Обследование

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

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

##### Стадирование и оценка факторов риска

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

- сбор анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение функции яичников;

- осмотр, оценка общего состояния, определение показателей гемограммы: общий анализ крови, оценка функции печени и почек, уровень кальция;
- для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости; по показаниям – КТ/МРТ соответствующих зон;
- при наличии симптомов – сканирование костной системы с подтверждением с помощью R-графии, по показаниям – КТ/МРТ;
- КТ и/или МРТ центральной нервной системы – по показаниям.

#### Лечение

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

Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия.

Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует.

Выбор варианта лекарственной терапии осуществляют с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67), факторов риска и клинико-anamнестических особенностей больного. Лечение метастатической болезни обычно включает химио – и (или) гормонотерапию, которые должны дополняться таргетной терапией по показаниям (табл. 7; 8).

Таблица 7

#### Факторы риска, учитываемые при выборе метода лечения метастатического РМЖ

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

Таблица 8

Выбор метода лекарственной терапии диссеминированного РМЖ в зависимости от особенностей болезни

Клинические факторы	Химиотерапия	Гормонотерапия

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

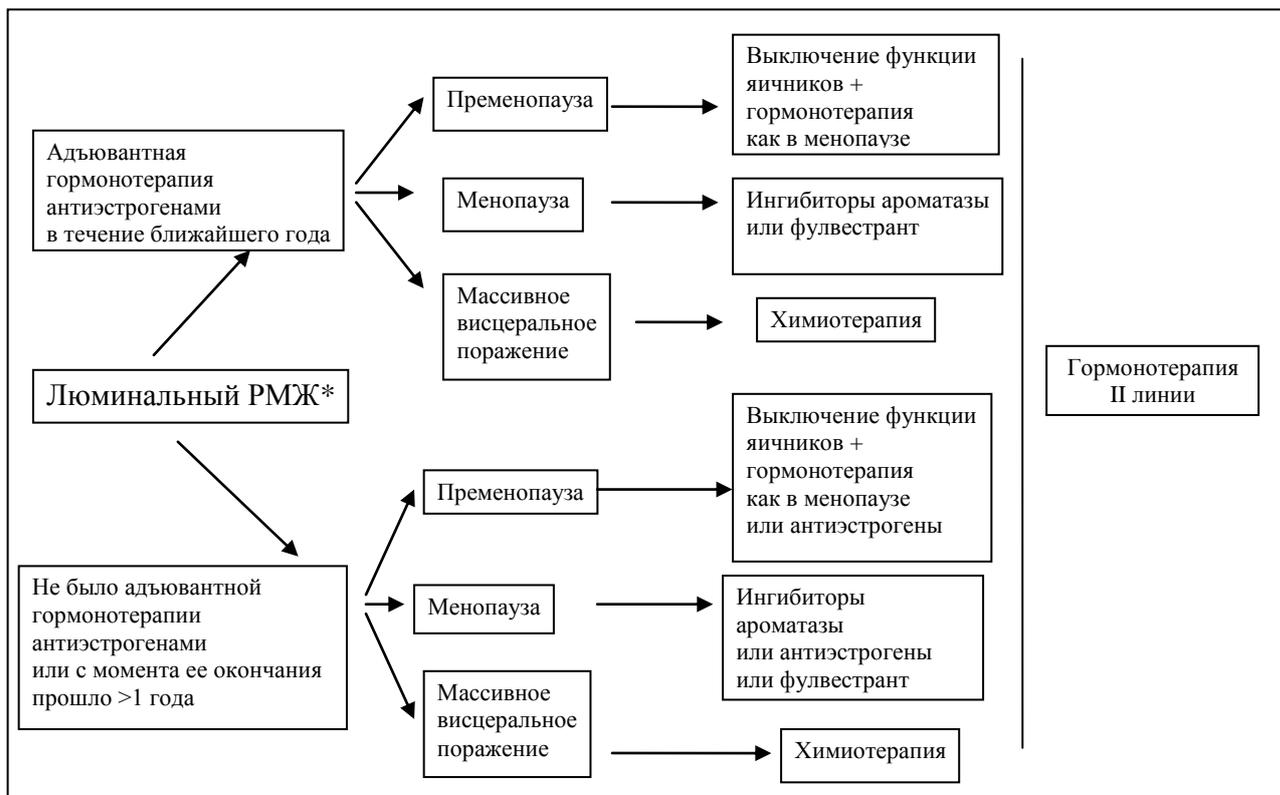
Лекарственная терапия может дополняться локальными видами лечения – лучевым (при метастазах в костях с болевым синдромом, угрозе переломов костей, сдавлении спинного мозга, метастазах в головном мозге) и хирургическим (при единичных ограниченных метастатических очагах во внутренних органах у больных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

При литических метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение ОМА. Подробно информация о принципах применения данной группы препаратов изложена в соответствующей главе.

Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы

Гормонотерапия является стандартом терапии распространенного РМЖ, чувствительного к гормонотерапии (люминальные А и В опухоли), за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с низкой экспрессией РЭ и РП (табл. 7; 8). HER2<sup>+</sup> статус не является противопоказанием к гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER2<sup>-</sup> опухолями. Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую гормонотерапию, если таковая проводилась (например, адъювантно), функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли. «Поддерживающая» гормонотерапия, назначаемая непосредственно после химиотерапии, т.е. в отсутствие признаков прогрессирования, не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант

лечения. Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется. При HER2<sup>+</sup> опухолях показано назначение анти-HER2 терапии. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии представлен на рис. 3.



\*при люминальном B подтипе с HER2<sup>+</sup> статусом лечение необходимо дополнить анти-HER2 терапией

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

#### Больные с сохранной функцией яичников

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

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

Если адъювантная терапия тамоксифеном была в течение ближайшего года:

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

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

#### Больные в менопаузе

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

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

Если адъювантная терапия тамоксифеном была в течение ближайшего года:

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

Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы была в течение ближайшего года:

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

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

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

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

Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы

Химиотерапия показана следующим категориям больных:

- тройной негативный РМЖ [РЭ(-), РП(-), HER2(-)];
- HER2<sup>+</sup> РМЖ;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии.

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

Химиотерапию с использованием одной и той же комбинации можно продолжать до прогрессирования болезни, доказанного клинически, и с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности и ее надо подбирать индивидуально. Длительную стабилизацию при минимальной токсичности надо расцениваться как положительный эффект лечения и не считать основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима.

Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии химиотерапии. Высокодозная химиотерапия вне рамок клинических исследований не рекомендована. Химиотерапевтические режимы, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ, представлены в приложении.

#### Анти-HER2 терапия

Больные HER2<sup>+</sup> РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). В качестве первой линии рекомендуется трастузумаб в монорежиме (если он не назначался с адъювантной целью) или в сочетании с пертузумабом (двойная анти-HER2 блокада). Необходима оценка

сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом. При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химиотерапевтического режима или переход на лапатиниб. Стандартные режимы использования анти-HER-2 препаратов при диссеминированном РМЖ представлены в приложении.

#### Динамическое наблюдение

Оценку эффекта следует проводить после 3 мес. гормонотерапии и 2-3 курсов химиотерапии. Эффективность оценивают на основании данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. – с оценкой зон, не проверявшихся до начала терапии.

#### Наблюдение

Наблюдение за больными после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном раке молочной железы. Больных с диссеминированным процессом надо наблюдать с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

#### Приложение

##### Режимы адьювантной и неадьювантной химиотерапии РМЖ

##### Не содержащие Трастузумаб режимы

- **АС:** доксорубицин,  $60 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1, каждые 3 нед, 4 курса
- **СМФ (внутри):** циклофосфамид  $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  внутрь в 1–14-й дни + метотрексат  $40 \text{ мг/м}^2$  в/в в дни 1 и 8 + 5-фторурацил  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед, 6 курсов
- **СМФ (в/в):** циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  + метотрексат  $40 \text{ мг/м}^2$  + 5-фторурацил,  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 6 курсов
- **АС → Dtx:** доксорубицин,  $60 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфамид,  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса → через 3 нед доцетаксел,  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса

- **АС → Ptx:** доксорубицин,  $60 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса → через 3 нед паклитаксел  $80 \text{ мг/м}^2$  в/в еженедельно, 12 курсов, или  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса

- **ТАС:** доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$ , + доксорубицин,  $50 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфамид  $500 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 6 курсов (все курсы – с поддержкой препаратами Г-КСФ: пэгфилграстим  $6 \text{ мг п/к}$  через 24 ч после окончания введения цитостатиков, или филграстим  $5 \text{ мкг/кг п/к}$  с в дни 4–11)

- **ТС:** доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса

Трастузумаб-содержащие режимы<sup>8</sup>

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

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

- **ТСН:** (доцетаксел,  $75 \text{ мг/м}^2$ , + карбоплатин АУС 6) в/в в день 1 каждые 3 недели, 6 курсов + трастузумаб,  $8 \text{ мг/кг}$  (первое введение) →  $6 \text{ мг/кг}$  в/в каждые 3 недели или  $4 \text{ мг/кг}$  (первое введение) →  $2 \text{ мг/кг}$  в/в еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с началом химиотерапии

### ***Режимы химиотерапии метастатического и рецидивного РМЖ***

#### **Монорежимы**

#### ***Антрациклины<sup>9</sup>***

- Доксорубицин,  $60\text{--}75 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 недели или  $20 \text{ мг/м}^2$  еженедельно

- Эпирубицин,  $60\text{--}90 \text{ мг/м}^2$  в/в в день 1 каждые 3 недели

---

<sup>8</sup>Требуется кардиомониторинг с определением сократительной способности миокарда до начала лечения, через 3; 6 и 9 мес.

<sup>9</sup> Суммарная доза антрациклинов не должна превышать  $450\text{--}500 \text{ мг/м}^2$  для доксорубицина и  $900 \text{ мг/м}^2$  для эпирубицина (с учетом всех линий химиотерапии).

- Доксорубицин пегилированный липосомальный, 40–50 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 4 нед или 20 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед

#### ***Ингибиторы микротрубочек***

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед или 80–100 мг/м<sup>2</sup> еженедельно
- Доцетаксел 60–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- Паклитаксел, связанный с альбумином, 100–150 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1; 8 и 15 каждые 4 нед или 260 мг/м<sup>2</sup> в день 1 каждые 3 нед
- Винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 3 нед
- Эрибулин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 3 нед
- Иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед

#### ***Антиметаболиты***

- Капецитабин 2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в 1–14 дни каждые 3 нед
- Гемцитабин 800–1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1; 8 и 15 каждые 3 нед

#### **Комбинированные режимы<sup>10</sup>**

- **CAF:** циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14-й + доксорубицин, 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед
- **FAС:** 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин, 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **FEC<sub>50</sub>:** 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> + эпирубицин, 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед
- **FEC<sub>75</sub>:** 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> + эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед
- **АС:** доксорубицин, 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **ЕС:** эпирубицин, 75 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **APtx:** доксорубицин, 60 мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел 125–200 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **ADtx:** доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **CMF:** циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 + 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед
- **DtxCap:** доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 + капецитабин 1500–2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14 каждые 3 нед

<sup>10</sup> Суммарная доза антрациклинов не должна превышать 450-500 мг/м<sup>2</sup> для доксорубицина и 900 мг/м<sup>2</sup> для эпирубицина (с учетом всех линий химиотерапии).

- **PtxG:** паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> после паклитаксела в дни 1 и 8 в/в каждые 3 нед
- **CapVnb:** капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14 + винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 3 нед
- **ICap:** иксабепилон, 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14 каждые 3 нед
- **CPtx:** карбоплатин AUC 6 + паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **CDtx:** карбоплатин AUC 6 + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 нед
- **Метрономный режим:** циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат 5 мг/сут внутрь (по 2,5 мг 2 раза в день) в дни 1 и 2 каждой недели

#### *Трастузумаб-содержащие режимы*

- **TCH:** (карбоплатин AUC 6, + доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup>) в/в в день 1 каждые 3 недели + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг в/в еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с началом химиотерапии
- **TPtx:** паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 недели или 80–90 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг в/в еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением паклитаксела
- **TDtx:** доцетаксел, 80–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 каждые 3 недели, + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в каждые 3 недели или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг в/в еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением доцетаксела
- **TVnb:** винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1 и 8 каждые 3 нед + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг в/в еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с введением винорелбина
- **TCap:** капецитабин 2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14 каждые 3 нед + трастузумаб 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг в/в каждые 3 нед или 4 мг/кг (первое введение) → 2 мг/кг в/в еженедельно. Введение трастузумаба начинается одновременно с приемом капецитабина
- **PerTDtx:** пертузумаб, 840 мг (первое введение) → 420 мг внутривенно в день 1 каждые 3 нед + трастузумаб, 8 мг/кг (первое введение) → 6 мг/кг внутривенно в день 1 каждые 3 нед + доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1 каждые 3 недели. При хорошей переносимости первого цикла доза доцетаксела может быть повышена до 100 мг/м<sup>2</sup>

### **Режимы для больных HER2<sup>+</sup> РМЖ, получавших трастузумаб**

- **CapLap:** капецитабин, 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни 1–14-й каждые 3 нед + лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно

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

- **T-DM1:** трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг внутривенно в день 1 каждые 3 нед

### **Режим с бевацизумабом**

- **PtxVvc:** паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> в дни 1; 8 и 15 + бевацизумаб 10 мг/кг в дни 1 и 15 в/в каждые 4 нед

### **Режимы гормонотерапии**

#### **Монорежимы**

- Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно
- Торемифен 60-120 мг/сут внутрь ежедневно
- Фулвестрант<sup>11</sup> 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в/м в 1 и 15 дни)

- Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно
- Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно
- Эксеместан 25 мг/сут ежедневно
- Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней
- Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед.
- Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
- Медроксипрогестерона ацетат<sup>11</sup> 500 мг/сут внутрь ежедневно
- Мегестрола ацетат<sup>11</sup> 160 мг/сут внутрь ежедневно

#### **Режимы с анти-HER2–препаратами**

- Ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно) + лапатиниб 1500 мг/сут внутрь ежедневно<sup>11</sup>

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

#### **Режим с ингибитором m-TOR<sup>11</sup>**

---

<sup>11</sup>Только для лечения диссеминированного РМЖ

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