

*Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В.,
Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С.,
Полякова К.И., Полякова В.И.*

КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
лекарственной терапии
рака молочной железы (код по МКБ-10 – C50)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ОГЛАВЛЕНИЕ

УДК 616-091.8:618.146-006
ББК 55.6
К49

Организация – разработчик: государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»

Методические рекомендации разработаны на основании «Клинико-технологического алгоритма лекарственной терапии рака молочной железы (код по МКБ-10 – C50)», утвержденного Министерством здравоохранения Московской области

Составители:

Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В., Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С., Полякова К.И., Полякова В.И.

Эксперты:

Бяхов М.Ю. - заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи ЦГКБ г. Реутов
Шикина В.Е. - заместитель директора по онкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

К49 Клинико-технологический алгоритм лекарственной терапии рака молочной железы (код по МКБ-10 – C50). Методические указания. — М. Издательство Перо, 2021. — 152 с.

ISBN 978-5-00189-807-8

Предназначение:

Данный клинико-технологический алгоритм предназначен для организаторов здравоохранения, руководителей медицинских организаций, врачей-онкологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, клинических фармакологов.
Авторы несут персональную ответственность за предоставленные данные в клинико-технологическом алгоритме.

УДК 616-091.8:618.146-006
ББК 55.6

ISBN 978-5-00189-807-8

© Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», 2021
© Коллектив авторов, 2021

СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ.....	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	8
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	9
Определения	9
Эпидемиология.....	9
Молекулярная таксономия РМЖ.....	10
Этиология	11
Прогноз	13
Классификация	14
Стадирование.....	21
Скрининг.....	21
Диагностика.....	22
Методы лечения	29
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	30
Виды хирургических вмешательств.....	30
Показания к хирургическому лечению	31
Противопоказания к хирургическому лечению	31
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	31
Общие принципы	31
Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии)	32
Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы	33
Рецидивный и метастатический рак молочной железы	33
МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	34
Терапевтические цели.....	34
Варианты патогенетического лечения РМЖ	34
Неoadьювантная лекарственная терапия первично-операбельного рака молочной железы	36
Адьювантная лекарственная терапия РМЖ	37
Лекарственное лечение местнораспространенного первично-неоперабельного инвазивного рака молочной железы	40
Режимы неoadьювантной и адьювантной системной терапии	41
Метастатический и рецидивирующий рак молочной железы	52
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	66
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.....	67
Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных.....	67
Лечение анемии при злокачественных новообразованиях	73
Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.....	76

Профилактика и лечение тромбозмболических осложнений у онкологических больных.....	83
Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии.....	88
Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов.....	92
Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов.....	94
Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию.....	107
Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов....	115
РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	121
НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	130

СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ

Таблица 1 – Эпидемиология рака молочной железы.....	10
Таблица 2 – Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы.....	11
Таблица 3 – Международная гистологическая классификация ЗНО молочной железы.....	14
Таблица 4 – Клиническая TNM классификация РМЖ.....	16
Таблица 5 – Патологоанатомическая TNM классификация РМЖ.....	19
Таблица 6 – Группировка рака молочной железы по стадиям.....	21
Таблица 7 – Категории оценки BI-RADS и соответствующие им рекомендации.....	23
Таблица 8 – Перечень диагностических мероприятий, включенных в клинические рекомендации МЗ РФ 2019.....	24
Таблица 9 – Перечень специфических признаков рака молочной железы.....	28
Таблица 10 – Описание и длительность таргетной терапии.....	40
Таблица 11 – Алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019).....	41
Таблица 12 – Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019).....	44
Таблица 13 – Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019).....	48
Таблица 14 – Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019).....	50
Таблица 15 – Рекомендуемые режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019).....	55
Таблица 16 – Режимы химиотерапии, рекомендуемые при HER2-отрицательном рецидивном и метастатическом раке молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019).....	60
Таблица 17 – Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019).....	63
Таблица 18 – Медицинские мероприятия при диспансерном наблюдении после терапии РМЖ.....	66
Таблица 19 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности.....	67
Таблица 20 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии.....	68

Таблица 21 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии	69
Таблица 22 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии.....	70
Таблица 23 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии	71
Таблица 24 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты.....	72
Таблица 25 – Рекомендуемые дозы эритропозз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию.....	74
Таблица 26 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа.....	75
Таблица 27 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов.....	76
Таблица 28 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии	77
Таблица 29 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии	79
Таблица 30 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза.....	83
Таблица 31 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных	85
Таблица 32 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии	86
Таблица 33 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным	87
Таблица 34 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде.....	88
Таблица 35 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов	89
Таблица 36 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов	93
Таблица 37 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием	94
Таблица 38 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами.....	95
Таблица 39 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов и методы ее профилактики и лечения	96
Таблица 40 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии	107

Таблица 41 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений.....	110
Таблица 42 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений.....	111
Таблица 43 – Режимы химиотерапии с высоким (>20 %) риском развития фебрильной нейтропении.....	115
Таблица 44 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении.....	116
Таблица 45 – Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы.....	119
Таблица 46 – Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с раком молочной железы.....	123
Таблица 47 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с раком молочной железы	124
Приложение 1 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа HER2+, отрицательные гормональные рецепторы (РГ–)....	130
Приложение 2 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип А.....	131
Приложение 3 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип В, HER2-отрицательный	132
Приложение 4 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип В, HER2-положительный	134
Приложение 5 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа тройной негативный тип.....	136
Приложение 6 – Варианты лекарственной терапии рецидива или метастатического рака молочной железы с положительным HER2 статусом	137
Приложение 7 – Варианты лекарственной терапии рецидива или метастатического рака молочной железы с отрицательным HER2 статусом	138
Приложение 8 – Варианты гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.	
Подробный алгоритм.....	139
Приложение 9 – Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии рака молочной железы.....	140
Приложение 10 – Лекарственные препараты, используемые для эндокринной терапии рака молочной железы	144
Приложение 11 – Лекарственные препараты, используемые для таргетной терапии рака молочной железы	146
Приложение 12 – Лекарственные препараты, используемые для сопутствующей терапии рака молочной железы	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланин-аминотрансфераза	BRCA (от англ. breast cancer gene) – гены рака молочной железы
АСТ – аспартат-аминотрансфераза	CDK (от англ. cyclin-dependent kinases) – циклинзависимые киназы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	IGRT (от англ. image guided radiation therapy) – вид лучевой терапии с визуальным контролем
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	IMRT (от англ. intensity-modulated radiation therapy) – вид лучевой терапии с модулированной интенсивностью дозы
ЗНО – злокачественные новообразования	IORT (от англ. intraoperative radiation therapy) – контактная лучевая терапия, источник излучения контактирует с мишенью облучения, производится интраоперационно
Гр – грей	HER2 (от англ. human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
Г-КСФ – гранулоцитарные колоние-стимулирующие факторы	Ki67 – антиген, определяющийся в делящихся клетках
ИГХ – иммуногистохимический	NGS (от англ. Next generation sequencing) – метод высокопроизводительного секвенирования
КТ – компьютерная томография	SBRT (от англ. stereotactic body radiotherapy) – стереотаксическая радиохирurgia немозговых опухолей
ЛП – лекарственный препарат	SRS (от англ. stereotactic radiosurgery) – стереотаксическая радиохирurgia (головного мозга)
ЛТ – лучевая терапия	VMAT (RapidArc) (от англ. volumetric modulated arc therapy) – объемная модулированная лучевая терапия
ЛУ – лимфатический узел	
ММГ – маммография	
МРТ – магнитно-резонансная томография	
мРМЖ – метастатический рак молочной железы	
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	
ПЦР – полимеразная цепная реакция	
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография	
РМЖ – рак молочной железы	
РЭ – эстрогеновые рецепторы	
РП – прогестероновые рецепторы	
УЗИ – ультразвуковое исследование	
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка	
ХТ – химиотерапия	
ЭКГ – электрокардиография	
ХТ – химиотерапия	
ЩФ – щелочная фосфатаза	
BI-RADS (от англ. Breast Imaging-Reporting and Data System) – система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы.	

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Определения

Рак молочной железы (РМЖ) – это злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из эпителия молочной железы. Опухоль характеризуется гетерогенностью, включающей несколько вариантов с различными фенотипами, отличающимися по течению заболевания и чувствительности к противоопухолевым воздействиям.

Метастатический РМЖ (мРМЖ) является неизлечимым на настоящий момент заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь клинически значимого регресса симптоматики и продления жизни.

Эпидемиология

Рак молочной железы в экономически развитых странах является наиболее частой формой ЗНО у женщин. Мировая статистика свидетельствует, что ежегодно свыше 2 млн женщин заболевают РМЖ и заболеваемость постоянно увеличивается из года в год. При этом примерно 25% заболевают в возрасте до 50 лет и 5% в возрасте менее 35 лет. У мужчин РМЖ составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения данного ЗНО у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

В России РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения (20,9%), особенно в возрастной группе 30-59 лет (27,2% в структуре заболеваемости). Распространенность РМЖ в России в 2018 г составила 471,5 на 100 тыс. населения. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости данным ЗНО: среднегодовой темп прироста заболеваемости в России за период 2008–2018 гг составил 1,97%. Средний возраст установления данного диагноза у женщин составляет 60-62 года.

РМЖ имеет наибольший удельный вес (16,2%) в структуре смертности женщин в России, являясь одной из основных причин смерти женщин в возрасте старше 40 лет. Каждый год от данного ЗНО в России умирает около 23 тысяч женщин. Летальность на первом году с момента установления диагноза составляет 5,8%. Некоторые эпидемиологические данные по РМЖ в мире, России и Московской области за 2018 г приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Эпидемиология рака молочной железы

Регион	Общее число новых случаев (% в структуре ЗНО)	Кумулятивный риск в возрасте 0-74 года, %	Стандартизированный по возрасту коэффициент, на 100 тыс. населения
Заболееваемость			
В мире	2 088 849 (11,6%)	5,03	46,3
В РФ	70 682 (11,4%)	5,87	51,63
В Московской области	3 696 (13,3%)	-	52,19
Смертность			
В мире	626 679 (6,6%)	1,41	13,0
В РФ	22 295 (7,59%)	1,64	14,02
В Московской области	1026 (7,79%)	-	12,17

Молекулярная таксономия РМЖ

В настоящее время рак груди классифицируется на четыре основных клинических подтипа (табл. 2) на основе экспрессии на клеточной поверхности рецептора эстрогена (РЭ), рецептора прогестерона (РП) и присутствия онкогена HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека). Большинство случаев рака груди являются положительными по рецепторам гормонов (гормонзависимыми) (70%) (т.е. РЭ и / или РП положительны), примерно с 15-20% HER2 положительными (в клетках происходит гиперэкспрессия и амплификация HER2), а остальные являются тройными отрицательными (т.е. отрицательными для РЭ, РП и экспрессии HER2).

Высокий уровень Ki-67 (антигена, определяющегося в делящихся клетках) отражает быстро делящиеся опухолевые клетки. При этом не существует универсального порогового значения для интерпретации уровня Ki-67 – он оценивается исходя из опыта конкретной патоморфологической лаборатории.

Таблица 2 – Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы

Подтип	Характеристика подтипа		Частота встречаемости	Прогноз
Люминальный А	РЭ(+) и/или РП(+), при этом РП высокие (> 20%) HER2-негативный Ki67 – низкий (< 20%)		30–45%	наилучший
Люминальный В	HER2-негативный	РЭ(+) и/или РП(+), при этом РП низкие (< 20%) HER2-негативный Ki67 – высокий (примерно > 20%)	14–18%	значительно хуже
	HER2-позитивный	РЭ(+) и/или РП(+), при этом РП любые HER2-позитивный Ki67 – любой		
HER2-позитивный (не люминальный)	РЭ(-), РП(-), HER2-позитивный		8–15%	повышенная вероятность негативного исхода
Тройной негативный (базальноподобный)	РЭ(-), РП(-), HER2-негативный		27–39%	наихудшие показатели выживаемости

Этиология

Вопросы этиологии рака молочной железы в настоящее время исследованы недостаточно. Факторы риска, связанные с повышенным риском развития рака груди, обычно подразделяются на немодифицируемые факторы, такие как возраст и генетическая предрасположенность,

и модифицируемые факторы образа жизни. Ни один из канцерогенов окружающей среды по-видимому не связан с провокацией РМЖ.

Риск развития РМЖ увеличивается с возрастом: в 25 лет риск составляет 1:20 000, в 55 – 1:33, 75 – 1:11, после 80 – 1:8. Около 75% больных составляют женщины в постменопаузе.

В ряде случаев (около 10%) РМЖ имеет явно выраженный фактор наследственности. Известными генетическими факторами предрасположенности к данному ЗНО являются мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Среди всех больных доля BRCA-ассоциированного РМЖ не превышает 6%, тогда как у пациенток, в семейном анамнезе которых были случаи заболевания РМЖ или рака яичников, заболевание было связано с наследованием мутации в генах BRCA в примерно 25%. Вклад в наследственную составляющую РМЖ вносят также варианты генов ATM, BRIP1, CHEK2, NBN, PTEN, RAD51C, TP53 и других. При этом соматические мутации только в трех генах (TP53, PIK3CA и GATA3) встречаются с частотой >10% среди всех видов рака груди.

Факторы риска развития рака молочной железы (по убыванию значимости):

- наличие генов предрасположенности, в т.ч. мутации генов BRCA1/BRCA2;
- атипическая гиперплазия ткани молочной железы;
- ионизирующее излучение области головы, шеи или груди (например, в рамках лечения лимфогранулематоза);
- наличие ЗНО половых органов, в том числе вылеченного (рак яичников, рак шейки матки, рак тела матки);
- отягощенный семейный анамнез (РМЖ у кровных родственников);
- высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
- гормональные факторы: поздние первые роды (в возрасте более 35 лет); ранее менархе (до 12 лет); непрерывный прием гормональных контрацептивов или других экзогенных гормонов (более 5 лет); заместительная гормонотерапия в менопаузе; отсутствие в анамнезе беременностей и родов; позднее наступление менопаузы (после 55 лет);
- возраст (40-70 лет);
- ИМТ более 30;
- курение (особенно длительное);
- сахарный диабет;
- злоупотребление алкоголем.

Прогноз

Особенности течения и возможности лечения РМЖ, прежде всего, определяются биологическими особенностями опухолевых клеток: распространенностью процесса, степенью злокачественности, экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2 статусом, возрастом и состоянием овариальной функции пациентки.

Основные факторы, влияющие на 5- и 10-летнюю выживаемость пациентов:

- возраст на момент постановки диагноза;
- размер опухоли;
- стадия заболевания;
- степень дифференцировки ткани опухоли;
- количество положительных узлов;
- наличие эстрогеновых рецепторов (РЭ) и прогестероновых рецепторов (РП);
- наличие HER2 рецепторов;
- наличие антигена Ki67;
- гистологический вариант;
- качество и своевременность терапии.

Для большинства пациентов с РМЖ без лечения выживаемость составляет примерно 3–4 года. Показатели выживаемости с момента появления симптомов составляют от 18 до 40% через 5 лет и 5–10% через 10 лет.

В отдельных группах пациентов с ранним РМЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 98%.

Более чем в половине случаев РМЖ на том или ином этапе заболевания происходит метастазирование. Пик вероятности диссеминации опухолевого процесса приходится на 2–3 годы после первичного лечения, хотя риск развития метастаз сохраняется и через 5–10 лет после окончания лечения. После радикальной операции по поводу РМЖ без метастазов в лимфатические узлы подмышечных областей 5-летняя выживаемость составляет 78%, а при выявлении метастазов в подмышечных лимфатических узлах – 47%.

В развитых странах около 6-10% пациентов имеют метастатическую болезнь уже на момент установления диагноза, до 70–80% пациентов с РМЖ IV стадии умирают в течение 5 лет, что является значительно более высокой смертностью по сравнению с неметастатическим течением. Средняя выживаемость пациентов с мРМЖ составляет 2-4 года.

Прогноз заболевания (табл. 2) наиболее благоприятный у пациентов с гормонозависимыми опухолями, в случае которых можно рассчитывать на получение эффекта эндокринной терапии. Так, у пациенток в постменопаузе с гормонозависимым РМЖ даже при наличии множественных метастазов медиана продолжительности жизни может достигать 4 лет (в интервале от 5 до 50 месяцев). Однако длительное применение эндокринной терапии со временем сопровождается развитием резистентности опухоли к данному виду лечения. Люминальный тип А имеет наилучший прогноз с отличным ответом на эндокринную терапию. Люминальный тип В менее чувствителен к эндокринной терапии и имеет худший прогноз, чем люминальный тип А. Присутствие HER2 связано с плохим прогнозом у нелеченных пациентов, однако современные препараты таргетной HER2 терапии (например, трастузумаб) улучшают прогноз для пациентов с HER2-положительными опухолями. Тройной отрицательный РМЖ, также известный как базальноподобный, представляет собой группу, у которой возможны только варианты химиотерапии, и имеет худший прогноз. Данный тип чаще встречается у пациентов с мутациями зародышевой линии гена BRCA1.

Классификация

Международная гистологическая классификация

В настоящее время используется международная гистологическая классификация 2012 г., согласно которой выделяют различные типы ЗНО молочной железы (табл. 3).

Таблица 3 – Международная гистологическая классификация ЗНО молочной железы

Код	Диагноз
8500/3	Инвазивный неспецифицированный рак
8022/3	Плеоморфный рак
8035/3	Рак с остеокластоподобными стромальными гигантскими клетками
8500/3	Инвазивный неспецифицированный рак с преобладанием лимфоидной инфильтрации
8520/3	Инвазивный дольковый рак
8211/3	Тубулярный рак
8201/3	Крибриформный рак

8480/3	Муцинозный рак
8510/3	Медулярный рак
8513	Атипичная медулярная карцинома
8500/3	Инвазивный неспецифицированный рак с медулярными чертами
8507/3	Инвазивный микропапиллярный рак
8575/3	Метапластический неспецифицированный рак
8570	Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности
8572/3	Фиброматозоподобный метапластический рак
8070	Плоскоклеточный рак
8032/3	Метапластический рак с веретенкоклеточной метаплазией
8571/3	Метапластический рак с хрящевой дифференцировкой
8571/3	Метапластический рак с костной дифференцировкой
8575/3	Метапластический рак с другими типами мезенхимальной дифференцировки
8575/3	Смешанный метапластический рак
8982/3	Миоэпителиальный рак
8246/3	Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль
8041/3	Низкодифференцированный нейроэндокринный рак/мелкоклеточный рак
8574/3	Инвазивный неспецифицированный рак с нейроэндокринной дифференцировкой
8502/3	Секреторный рак
8503	Инвазивная папиллярная карцинома
8550/3	Ацинарноклеточный рак
8430/3	Мукоэпидермоидный рак
8525/3	Полиморфный рак
8290/3	Онкоцитарный рак
8314/3	Богатый липидами рак
8315/3	Богатый гликогеном рак
8410/3	Рак сальных желез
8983	Аденомиоэпителиома с карциномой
8200/3	Аденокистозный рак

8500	Протоковая карцинома <i>in situ</i>
8503	Интрадуктальная папиллома с протоковой карциномой <i>in situ</i>
8503	Интрадуктальная папиллярная карцинома
8504	Инкапсулированная папиллярная карцинома
8504	Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией
8509	Солидная папиллярная карцинома
8540	Болезнь Педжета (ЗНО соска)
8571/3	Железисто-плоскоклеточный рак низкой степени злокачественности
8530/3	Воспалительный рак

Анатомическая классификация

- Сосок (C50.0).
- Центральная часть (C50.1).
- Верхне-внутренний квадрант молочной железы (C50.2).
- Нижне-внутренний квадрант молочной железы (C50.3).
- Верхне-наружный квадрант молочной железы (C50.4).
- Нижне-наружный квадрант молочной железы (C50.5).
- Подмышечная часть (50.6).
- Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C50.8).
- Поражение молочной железы неуточненной части (C50.9).

TNM-классификация

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-классификацию Объединенного американского комитета по раку (AJCC) (8-е изд., 2017). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования (табл. 4), патоморфологическое – на основании заключения патоморфолога после операции (табл. 5).

Таблица 4 – Клиническая TNM классификация РМЖ

Категория	Критерии
Т – первичная опухоль	
Tx	– недостаточно данных для оценки опухоли;
Tis (DCIS)	– протоковый рак <i>in situ</i> ;

Tis (LCIS)	– дольковый рак <i>in situ</i> ;
Tis (Paget)	– рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);
T1mic	– микроинвазия ¹ 0,1 см в наибольшем измерении;
T1a	– опухоль от 0,1 см до 0,5 см в наибольшем измерении;
T1b	– опухоль от 0,5 см до 1 см в наибольшем измерении;
T1c	– опухоль от 1 см до 2 см в наибольшем измерении;
T2	– опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем измерении;
T3	– опухоль более 5 см в наибольшем измерении;
T4	– опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку ² или кожу;
T4a	– прорастание грудной стенки;
T4b	– отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;
T4c	– признаки, перечисленные в категориях T4a и T4b;
T4d	– воспалительный (отечный) рак ³ ;
N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)	
Nx	– недостаточно данных для оценки поражения регионарных ЛУ;
N0	– нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;
N1	– метастазы в смещаемых подмышечных ЛУ (на стороне поражения);
N2	– метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;
N2a	– метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;
N2b	– клинически определяемые метастазы во внутригрудных ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;
N3	– метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ, либо метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных ЛУ);

N3a	– метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения;
N3b	– метастазы во внутригрудных ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;
N3c	– метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения;
М – отдаленные метастазы	
Mx	– недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
M0	– нет признаков отдаленных метастазов;
M1	– имеются отдаленные метастазы ⁴ .

Примечание. 1 – 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 размеров фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

2 – Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

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

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

Классификация, произведенная врачом-патологоанатомом по результатам макро- и микроскопического исследования операционного материала, обозначается префиксом «р» (pT, pN, pM). Возможная комбинация префиксов, например, ypT. Префиксы для категорий TNM:

- m (множественные опухолевые узлы инвазивного рака);
- r (рецидив);
- y (в процессе комбинированного лечения);
- sn (сторожевой лимфатический узел).

Таблица 5 – Патологоанатомическая TNM классификация РМЖ

Категория	Критерии
pT – первичная опухоль	
pT	– категории, соответствующие категории T; 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	
pNx	– недостаточно данных (не найдено ЛУ, не удалены, не могут быть оценены);
pN0	– нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;
pN0 (I-)	– нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом и ИГХ исследованиях;
pN0 (I+)	– нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании;
pN1	– микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» ЛУ;
pN1mic	– микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм);
pN1a	– метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении;
pN1b	– микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» ЛУ;
pN1c	– метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» ЛУ;
pN2	– метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ или клинически определяемое поражение внутригрудных ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;

pN2a	– метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ (как минимум одно скопление ≥ 2 мм);
pN2b	– клинически определяемое поражение внутригрудных ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;
pN3	– метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ или подключичных ЛУ, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных ЛУ, или поражение 4 и более подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных ЛУ, либо поражение надключичных ЛУ;
pN3a	– метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ (>2 мм) или в подключичных ЛУ;
pN3b	– клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных ЛУ, или поражение более 3 подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных ЛУ;
pN3c	– метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения;
pM – отдаленные метастазы	
pM	– категории, соответствующие категории M; Морфологическая диагностика наличия метастазов (pM1) требует биопсии метастатического узла и подтверждения наличия опухоли. Таким образом, категория pM0 является неопределяемым понятием и может не использоваться. Она может быть установлена только на аутопсии.
G – степень дифференцировки ткани опухоли	
Gx	– степень дифференцировки нельзя установить;
G1	– высокая степень дифференцировки ткани;
G2	– умеренная степень дифференцировки ткани;
G3	– низкая степень дифференцировки ткани;
G4	– недифференцированная опухоль.

Стадирование

Группировку РМЖ по стадиям согласно TNM-классификации выполняют как представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Группировка рака молочной железы по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1 (включает T1mi)	N0	M0
Стадия IB	T0, T1 (включает T1mi)	N1mi	M0
Стадия IIA	T0 T1 (включает T1mi) T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Стадия IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Стадия IIIA	T0 T1 (включает T1mi) T2 T3	N2 N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0 M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Скрининг

В России отмечаются крайне высокие показатели запущенности РМЖ при диагностике, учитывая визуальную локализацию данного ЗНО: в 2018 г только 1,7 из 100 случаев данного онкологического заболевания выявлены на ранней стадии *in situ* (в Московской области – 1,2 на 100 случаев). При этом для РМЖ возможность ранней диагностики может быть мерой профилактики в виде более редкого выявления поздних стадий, и, следовательно, внесет значительный вклад в снижение смертности от данного заболевания. Одним из самых ярких доказательств успеха скрининга является выявляемость РМЖ.

Законодательной основой для разработки, внедрения и реализации скрининга РМЖ является приказ Министерства здравоохранения и

социального развития Российской Федерации от 15 марта 2006 г №154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы».

Скрининговая программа по ранней диагностике РМЖ включает следующие пункты:

- проведение дополнительного изучения анамнеза у пациенток в возрасте 20-40 лет, обратившихся впервые в течение года в амбулаторно-поликлиническое учреждение, для выявления факторов риска заболеваний молочной железы и определения необходимости проведения профилактических мероприятий;
- проведение маммографического (ММГ) обследования у пациенток в возрасте до 40 лет при наличии изменений в молочной железе по данным УЗИ и наличии факторов риска;
- обследование целевого населения – здоровые женщины в возрасте старше 40 лет;
- метод обследования – ММГ обследование в двух проекциях: прямой (краниокаудальной) и косой (медиолатеральной) каждой молочной железы;
- заключение по маммограммам дается одним врачом – рентгенологом;
- межскрининговый интервал – 2 года.

При отсутствии патологии на маммограмме выдается заключение с рекомендацией пройти очередное ММГ обследование через 2 года. Если при маммографии выявлена патология, женщину направляют в окружное маммологическое отделение для проведения уточняющей диагностики.

Диагностика

Диагностика заболеваний молочной железы основывается на сборе жалоб и анамнеза, осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, МР-ММГ, пункции узловых образований и подозрительных участков, гистологическом и цитологическом исследовании пунктата. Основными диагностическими обследованиями являются:

- УЗИ молочных желез и регионарных зон метастазирования;
- Маммография молочных желез (при возрасте женщины более 35 лет);
- Дуктография (контрастирование млечных протоков) при наличии отделяемого из соска молочной железы;
- Цветовая доплерография;

• Магнитно-резонансная томография (не является абсолютной альтернативой для маммографии или УЗИ, а скорее дополнительным инструментом);

- Цитологический метод диагностики;
- Морфологическая верификация заболевания с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (диагностическая секторальная резекция молочной железы, пункционная или трепан-биопсия);
- Мазок-отпечаток (при выделениях из соска);
- Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата или удаленной ткани (РЭ, РП, HER2, Ki-67).

Интерпретация результатов лучевых исследований должна проводиться по классификации BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). Стандартизированная шкала оценки BI-RADS едина для результатов ММГ, УЗИ и МРТ молочных желез и разделяется на отдельные категории (табл. 7). Каждой категории оценки соответствуют рекомендации по дальнейшему ведению пациента. Использование BI-RADS предложено Американским обществом радиологов (ACR) и является общепринятым в Европе, США и других странах мира при двух основных клинических сценариях:

- Скрининг РМЖ у бессимптомных женщин;
- Обследование молочных желез при наличии симптомов, которые могут указывать на РМЖ.

Таблица 7 – Категории оценки BI-RADS и соответствующие им рекомендации

Категория BI-RADS	Рекомендации	Вероятность рака
0 – требуется дополнительная визуализация	Лучевое дообследование: МГ, прицельное УЗИ	Не определена
1 – отрицательная	Обычное наблюдение	0%
2 – доброкачественные изменения	Обычное наблюдение	0%
3 – вероятно доброкачественные изменения	Повторное обследование через короткий интервал времени (6 мес)	$> 0\%$ и $\leq 2\%$

4 – подозрение на рак: 4А – мало-подозрительные изменения 4В – подозрительные изменения 4С – крайне подозрительные изменения	Биопсия	> 2% и < 95%: 4А – 2-10% 4В – 10-50% 4С – 50-95%
5 – характерно для рака	Биопсия	≥ 95 %
6 – подтвержденный биопсией рак	Хирургическое лечение, если показано	Определена

Диагностические процедуры при раке молочной железы, рекомендуемые Минздравом РФ в 2020 г, отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Перечень диагностических мероприятий, включенных в клинические рекомендации МЗ РФ 2019

Жалобы и анамнез: • Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики обследования и лечения.
Физикальное обследование: • Рекомендуется физикальный осмотр, включающий общий осмотр, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных).
Лабораторная диагностика: • Рекомендуется выполнять всем пациентам развернутый клинический анализ крови, анализ биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свертывающей системы крови, анализы крови на уровень ФСГ и эстрадиола (у пациенток моложе 60 лет с гормонзависимым РМЖ), общий анализ мочи. • Рекомендуется выполнять гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного и/или операционного гистологического материала. • При исследовании биопсийного материала в заключении должны быть указаны: гистологический вариант, степень дифференцировки и определение РЭ/РП, HER2 и Ki67.

<ul style="list-style-type: none"> • При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны: <ol style="list-style-type: none"> 1. Расстояние до ближайшего края резекции; 2. Состояние краев резекции; 3. Размеры опухоли в трех взаимно-перпендикулярных измерениях; 4. Гистологическое строение опухоли; 5. Степень дифференцировки опухоли; 6. pT; 7. pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов); 8. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован); 9. Степень патоморфологического ответа опухоли по шкале RCB (при наличии предшествующего комбинированного лечения) отдельно в опухоли и метастатически-измененных лимфатических узлах. • Определение в опухоли и/или в пораженных опухолью ЛУ уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ–методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании РЭ+ и РП+ 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). • У пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастазирования, возможно определение уровня экспрессии PD-L1 с помощью теста Ventana SP142 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или биопсийного материала из метастатического очага) для определения возможности назначения комбинации (паклитаксел+альбумин) и атезолизумаба. • Генетическое тестирование (определение методом ПЦР в лимфоцитах крови герминальных мутаций в генах BRCA1/2) рекомендуется в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> – при отягощенном наследственном анамнезе – наличие РМЖ у близких родственников моложе 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы; – у женщин моложе 45 лет, страдающих РМЖ; – при первично-множественном РМЖ;
--

- при тройном негативном фенотипе опухоли у женщин моложе 60 лет;
- при РМЖ у мужчин.

Инструментальная диагностика:

- Рекомендуется выполнить всем пациентам билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон для оценки местного распространения РМЖ. Маммография может проводиться женщинам до 35 лет при явном подозрении на рак.
- Рекомендуется выполнить МРТ молочных желез при наличии следующих показаний:
 1. возраст до 30 лет;
 2. наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK, NBS1, tP53;
 3. высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
 4. наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
 5. наличие долькового рака *in situ*.
- Рекомендуется выполнить всем пациентам УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для исключения отдаленного метастазирования.
- Рекомендуется выполнить КТ или МРТ брюшной полости с в/в контрастированием в случае неоднозначности результатов УЗИ органов брюшной полости.
- Рекомендуется выполнить всем пациентам рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования.
- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- Рекомендуется выполнить трепанобиопсию (кор-биопсию) первичной опухоли (желательно под навигационным контролем) с патоморфологическим и ИГХ (РЭ и РП, HER2 и Ki67) исследованием опухолевой ткани врачом-патологоанатомом для морфологической верификации диагноза и составления плана лечения.
- Рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием материала врачом клинической лабораторной диагностики в случае невозможности выполнения трепанобиопсии опухоли для морфологического подтверждения диагноза.
- Рекомендуется в случае начала неoadъювантной лекарственной терапии для правильного стадирования по системе TNM выполнение

- тонкоигольной аспирационной биопсии (пункции) регионарных лимфатических узлов (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием врачом клинической лабораторной диагностики материала для исключения (или подтверждения) их метастатического поражения при наличии клинических подозрений.
- Рекомендуется выполнить биопсию очагов в органах и тканях под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастазы в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- Рекомендуется выполнить гистологическое исследование материала биопсии очагов в органах и тканях, а при их метастатическом характере выполнить ИГХ исследование с определением РЭ, РП, HER2, Ki67 и уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках при тройном негативном фенотипе.
- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- Рекомендуется выполнить всем пациентам ЭКГ.
- По показаниям при подготовке к хирургическому лечению:
 - Эхокардиография;
 - Холтеровское мониторирование сердечной деятельности;
 - Исследование функции внешнего дыхания;
 - УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей;
 - Консультации: врача-кардиолога; врача-эндокринолога; врача-невролога и других специалистов в зависимости от сопутствующей патологии.

Диагностические этапы при подозрении и/или выявлении рака молочной железы

1. Подозрение на ЗНО

Ответственный за назначение: врач общей практики, специалист амбулаторного звена.

Ранняя диагностика РМЖ зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичного звена, которые должны обращать пристальное внимание на неспецифические признаки и жалобы пациента и признаки, характерные для данного ЗНО (табл. 9).

Таблица 9 – Перечень специфических признаков рака молочной железы

№ п/п	Жалоба/данные объективного осмотра	Длительность/частота
1	Объемное образование молочной железы	Не применимо
2	Кровянистые выделения из соска	
3	Деформация кожи молочной железы	
4	Втяжение кожи молочной железы (симптом «умбиликации»)	
5	Утолщение и отек кожи молочной железы с резким выступанием на ней потовых желез (симптом «лимонной корки»)	
6	Выраженное утолщение соска и складки ареолы (симптом Краузе)	
7	Изъязвление кожи над опухолью	
8	Втяжение соска	
9	Гиперемия кожи над молочной железой	
10	Увеличение в размерах подмышечных, подключичных, надключичных лимфоузлов	

При наличии одной или нескольких из жалоб из таблицы 9 обязательно назначение дальнейших исследований.

2. Уточнение диагноза:

Ответственный за назначение: врач-онколог.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного)

материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

3. Верификация диагноза (биопсия), оценка распространенности и определение стадии

Ответственный за назначение: онколог.

Всем пациентам рекомендуется выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала молочной железы, полученного при помощи трепанобиопсии или секторальной резекции, с применением иммуногистохимических методов (определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, исследование белка к рецепторам HER2, индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67) для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степени лечебного патоморфоза.

По показаниям (изменение структуры по данным УЗИ-исследования) рекомендуется выполнять цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла для уточнения стадии заболевания.

Для определения функционального состояния пациента назначается перечень обследований, необходимый для госпитализации пациента в дневной или круглосуточный стационар. Перечень назначений выполняется в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, в случае невозможности выполняется в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь.

4. Подготовка к онкологическому консилиуму

Ответственный за назначение: врач-онколог.

На данном этапе по результатам проведенных исследований, в том числе результатов иммуногистохимических исследований, решается вопрос о тактике дальнейшего ведения пациента.

Методы лечения

Стратегии терапии

- Хирургическое лечение.
- Лекарственная терапия.
- Лучевая терапия.

Цели лечения:

- Достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.
- Увеличение продолжительности жизни.

Общие принципы лечения

Тактика лечения определяется в зависимости от стадии заболевания, биологического типа опухоли и наличия дополнительных неблагоприятных факторов риска прогрессирования заболевания. К факторам риска относятся:

- возраст < 35 лет;
- высокая степень злокачественности (G3);
- выход опухоли за пределы капсулы пораженного лимфоузла.

Лечение опухолей молочной железы у мужчин аналогично таковому у женщин.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Виды хирургических вмешательств

Показания к хирургическому лечению на I этапе и объем оперативного вмешательства определяется на онкологическом консилиуме с учетом стадии заболевания, биологического типа опухоли, наличия сопутствующей патологии.

В амбулаторных условиях возможно выполнение трепанбиопсии молочной железы. Остальные манипуляции и операции необходимо проводить в стационарных условиях (в том числе в условиях дневного стационара).

Пациент должен быть ознакомлен со всеми видами хирургических вмешательств, проводимых при лечении рака молочной железы:

1. Радикальная мастэктомия (удаление всей молочной железы с регионарной лимфаденэктомией):

- радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц;
- радикальная мастэктомия по Маддену;
- радикальная мастэктомия по Пейти;
- простая мастэктомия (без регионарной лимфодиссекции).

2. Органосохраняющие операции:

- радикальная резекция, лампэктмия (секторальная резекция с регионарной лимфодиссекцией);
- секторальная резекция молочной железы с определением сигнальных лимфоузлов

3. Онкопластическая резекция (широкое иссечение опухоли с чистыми краями резекции без ущерба косметическим результатам).

4. Реконструктивно-пластические операции с одномоментной/отсроченной реконструкцией молочной железы:

- с использованием эндопротеза;
- с использованием собственных тканей (аутопластика).

Показания к хирургическому лечению:

- наличие узловой формы рака размером до 2,5 см;
- отсутствие мультицентричности и мультифокальности опухолевого роста (на маммограммах, УЗИ клинически);
- медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 месяца (по данным анамнеза);
- благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения хорошего косметического результата операции;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;
- желание больной сохранить молочную железу.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях РМЖ по желанию пациента при любой локализации опухоли.

Противопоказания к хирургическому лечению:

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- отдаленное метастазирование, наличие диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Общие принципы

Лучевая терапия (ЛТ) может применяться по показаниям для лечения рака молочной железы на различных стадиях, т.к. является эффективной и относительно безопасной.

Данный вид лечения подходит для пациентов с РМЖ после лампэктомии и мастэктомии. После лампэктомии для большинства пациентов рекомендована ЛТ. Применение ЛТ после мастэктомии обусловлено необходимостью снижения риска развития локорегионарных рецидивов, оказывающих влияние на физическое и психологическое состояние пациента, а также риска отсроченного рецидива и смерти. Если возможно хирургическое лечение – предпочтительно выполнение

радикальной мастэктомии. Лучевая терапия также может быть эффективна у пациентов с IV стадией рака с метастатическим распространением опухолевого процесса.

Лучевая терапия РМЖ может осуществляться следующими методами:

1. Брахитерапия – внутритканевая, или интерстициальная; временное размещение радиоактивного материала в области опухоли.
2. Дистанционная лучевая терапия – источник излучения находится вне организма. На сегодняшний день внедрены методы дистанционного облучения с использованием 3D планирования: конформная лучевая терапия (КФЛТ), лучевая терапия с модуляцией интенсивности внутри пучка (IMRT), технология для проведения лучевой терапии под визуальным контролем с модуляцией интенсивности (технологии IMRT и IGRT), лучевая терапия с синхронизацией акта дыхания пациента.

Сочетание с химиотерапией, гормональной и таргетной терапией:

- Гормонотерапию тамоксифеном следует отложить на время курса ЛТ в связи с его потенциальной способностью провоцировать фиброз тканей на фоне ЛТ.
- Одновременное проведение адъювантной химиотерапии и ЛТ нецелесообразно, так как увеличивает количество побочных эффектов.
- Возможно одновременное проведение адъювантной ЛТ и таргетной терапии (трастузумаб 1 раз в неделю, 52 введения).

Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии)

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

- ЛТ не рекомендуется проводить после мастэктомии.
- Проведение адъювантной ЛТ рекомендуется всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, для снижения риска местного рецидива.
- Всем пациентам рекомендуется начать послеоперационный курс дистанционной ЛТ в сроки до 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны.

Стадии I (T1N0M0) и IIА (T2N0M0)

- ЛТ рекомендуется проводить после мастэктомии в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции для достижения оптимального локального контроля над болезнью.
- Курс послеоперационной дистанционной ЛТ рекомендуется проводить после выполнения органосохраняющих операций для достиже-

ния оптимального локального контроля над болезнью.

- У пациентов с высоким риском локального рецидива (молодой возраст, в возрасте старше 50 лет с G3, при опухолевых клетках в краях резекции) для достижения оптимального локального контроля над болезнью рекомендуется подводить «буст» на ложе удаленной опухоли молочной железы.

- При назначении ГТ и/или анти-HER2 терапии ЛТ рекомендуется проводить одновременно с ГТ и/или анти-HER2 терапией.

Стадии IIА (T1N1M0), IIВ (T2N1M0, T3N0M0), IIIА (T3N1M0)

- Для достижения оптимального локального контроля над болезнью проведение ЛТ рекомендуется как после органосохраняющих операций, так и после мастэктомии.

Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы

- У пациентов с местно-распространенными формами РМЖ вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантной лекарственной терапии рекомендуется проводить ЛТ после радикальной мастэктомии (РМЭ) или органосохраняющих операций с целью оптимального локального контроля над заболеванием. ЛТ проводится на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока, при необходимости - «буст» на послеоперационный рубец или ложе удаленной опухоли.

- При неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе в период от 2 до 4 недель после завершения лекарственного лечения или отказе пациента от операции рекомендуется провести курс дистанционной ЛТ, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума с участием врача радиотерапевта и химиотерапевта). С целью оптимального локального контроля над заболеванием рекомендуется проводить ЛТ на молочную железу дозу 50 Гр за 25 фракций, на зоны лимфооттока на стороне поражения 50 Гр за 25 фракций.

- При невозможности выполнения операции или отказе пациента от нее с целью оптимального локального контроля над заболеванием рекомендуется проводить ЛТ по радикальной программе.

Рецидивный и метастатический рак молочной железы

- Рекомендуется с целью оптимального лечения и улучшения качества жизни пациентов диссеминированным РМЖ обсуждать использование лучевого и хирургического методов лечения на консилиуме с участием врача-хирурга и врача-радиотерапевта.

МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Терапевтические цели

В качестве целей неoadъювантной (первичной, индукционной) терапии можно выделить следующие:

- уменьшение объема первичной опухоли, что позволяет выполнять органосохраняющие операции;
- уменьшение размеров и количества пораженных лимфатических узлов;
- увеличение числа консервативных хирургических вмешательств;
- элиминация отдаленных микрометастазов;
- увеличение безрецидивной и общей выживаемости;
- возможность получить информацию о факторах прогноза (патоморфоза опухоли, индекса апоптоза, Ki-67) и в зависимости от этого спланировать адъювантное лечение.

Адъювантная лекарственная терапия – терапия, проводимая после хирургической или лучевой терапии. Целью адъювантной системной терапии является увеличение общей выживаемости больных и продление безрецидивного периода за счет длительного подавления процесса метастазирования после хирургического лечения. Химиотерапия улучшает прогноз пациентов пременопаузального возраста с наличием метастазов в региональные лимфоузлы, а также улучшает отдаленные результаты лечения в группе пациентов пожилого возраста.

Цели лечения пациентов с мРМЖ носят паллиативный характер. Тем не менее, первичными целями лечения мРМЖ являются:

- увеличение продолжительности жизни;
- улучшение показателя времени до прогрессирования;
- продление продолжительности ответа на терапию.

Варианты патогенетического лечения РМЖ

Варианты патогенетического лечения РМЖ включают применение химиотерапии, гормональной терапии и таргетной терапии.

В качестве **химиотерапевтических** используются такие средства как: аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, алкалоиды барвинка и их аналоги, таксаны, антрациклины и родственные соединения, соединения платины. Назначение химиотерапии рекомендуется у большей доли пациентов с тройным негативным, HER2-положительным раком и у пациентов с люминальным HER2-отрицательными опухолями высокого риска. Включение таксанов в схемы лечения улучшает эффективность химиотерапии независимо от возраста, статуса лимфатических узлов, размера опухоли,

экспрессии стероидных рецепторов или применения тамоксифена. При этом использование таксанов приводит к увеличению вне сердечной токсичности. Последовательное применение антрациклинов и таксанов имеет преимущества по сравнению с одновременным применением. По некоторым данным, последовательность таксаны→антрациклины может быть более эффективной, чем традиционная последовательность антрациклины→таксаны. В целом режимы химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов снижают смертность от РМЖ на 33%. Неантрациклиновые режимы на основе таксанов, такие как 4 цикла доцетаксела и циклофосфида (ТС), могут быть использованы в качестве альтернативы 4-х циклов химиотерапии с включением антрациклинов у определенной группы пациентов (например, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском). Препараты платины могут быть использованы у пациентов с наличием мутаций в гене BRCA при тройном негативном типе рака. Химиотерапия обычно проводится в течение 12-24 недель (4-8 циклов) в зависимости от индивидуального риска рецидива и выбранных режимов. Возможность применения интенсифицированных режимов (в условиях использования сопроводительной терапии) должна рассматриваться, в частности, при опухолях с высокой пролиферативной активностью.

Показания к химиотерапии:

- цитологически и гистологически верифицированные РМЖ;
- при лечении местно-распространенных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах/ отдаленные органы: легкие, печень, головной мозг, костная структура; при лечении метастатической болезни иные подходы и дополнительные препараты (капецитабин, винорелбин);
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000 (неопухолевого генеза);
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных фенотипах опухоли (тройной негативный, HER2-негативный рак).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия $> 38^{\circ}\text{C}$ неопухолевого генеза;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние по шкале Карновского (50% и менее).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Неoadъювантная лекарственная терапия первично-операбельного рака молочной железы

Первоначально применение неoadъювантной лекарственной терапии ограничивалось местно-распространенными неоперабельными формами РМЖ, но по мере накопления и анализа клинических данных она стала использоваться и при операбельных формах заболевания.

Показания к неoadъювантной лекарственной терапии:

- тройной негативный фенотип или положительный HER2 статус;
- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;
- согласие пациента на выполнение органосохраняющей операции; с пациентом должна быть обсуждена необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
- четкие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента

при внутритротоковом РМЖ) на первом этапе показано оперативное лечение с изучением удаленной опухоли.

Не рекомендуется назначать неoadъювантную химиотерапию при первично-операбельном люминальном А подтипе РМЖ. Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована неoadъювантная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта.

Адъювантная лекарственная терапия РМЖ**Общие принципы:**

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная ХТ капецитабином (2000 мг/м^2 в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);
- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями;
- адъювантная анти-HER2 терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях. Минимальным объемом адъювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным – в течение 12 мес., включая дооперационный этап. Больным, не получавшим неoadъювантно пертузумаб, при $N \geq 2$ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объема лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в течение 12 мес.
- Не рекомендуется введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным – в течение 12 мес., включая дооперационный этап.
- Введение анти-HER2 препаратов (например, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым режимом.

Принципы адъювантной эндокринной терапии

Больные с экспрессией РЭ и РП (уровень экспрессии ЭР $\geq 1\%$ инвазивных раковых клеток) должны получать адъювантную эндокринную терапию в течение как минимум 5 лет. Эндокринная терапия включает применение антиэстрогенов, аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), ингибиторов ароматазы, прогестагенов. Адъювантная гормонотерапия должна начинаться после завершения адъювантной химиотерапии, если таковая показана, и может сочетаться с введением

трастузумаба и лучевой терапии. Адъювантная гормонотерапия имеет особенности в зависимости от функции яичников.

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 изначально или возникших на фоне приема последнего. Монотерапия тамоксифеном является адекватным вариантом адъювантной гормонотерапии для определенной категории больных с благоприятными прогностическими признаками.

Монотерапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой 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.

Антиэстрогены

Сегодня «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии I линии является тамоксифен, относящийся к антиэстрогенам. Механизм действия препаратов этой группы сводится к конкурентному ингибированию специфических рецепторов эстрогенов, находящихся на поверхности ядра опухолевой клетки. У женщин тамоксифен назначается в дозе 20 мг/сутки на протяжении 5 лет.

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона занимают важное место в лечении женщин в пременопаузе с эстроген-зависимым РМЖ и используются в качестве адъювантной терапии, а также при метаста-

тическом раке. У молодых женщин отдается предпочтение использованию аналогов ГРГ, которые обратимо подавляют функцию яичников.

Наиболее значимыми представителями препаратов из группы аналогов ГРГ являются: гозерелин (назначается в дозе 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней), бусерелин (в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней) и лейпрорелин (в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней). Данные препараты подавляют секрецию гонадотропина и позволяют осуществить химическую кастрацию. В отличие от хирургического и лучевого способов, химическое выключение функции яичников является обратимым: при прекращении действия препарата функция яичников восстанавливается. Эффективность этого метода лечения РМЖ составляет в среднем 40%. Терапия агонистами рилизинг-гормонов осуществляется в течение 5 лет или до момента наступления менопаузы.

Ингибиторы ароматазы

Лечение нестероидными ингибиторами ароматазы – анастрозолом (суточная доза 1 мг), летрозолом (суточная доза 2,5 мг) – или стероидным ингибитором – эксеместаном (суточная доза 25 мг) может быть использовано только у женщин после естественной менопаузы, после кастрации или в сочетании с фармакологическим подавлением функции яичников. У пациентов до 60 лет, у которых менопауза произошла в течение последнего года или в связи с химиотерапией необходима биохимическая проверка гормонального статуса. Применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена в течение 5 лет, спустя 2-3 года и после 5 лет использования тамоксифена связано с более низким риском рецидива, но не оказывает существенного влияния на общую выживаемость. Так как в случае применения препаратов из группы ингибиторов ароматазы имеется повышенный риск развития остеопороза и переломов костей, то до начала лечения следует оценивать исходную минеральную плотность костной ткани, и во время лечения рекомендуется дополнить дефицит кальция и витамина D3 и проводить регулярно (каждые 1-2 года) мониторинг минеральной плотности костной ткани.

Принципы адъювантной таргетной терапии

Таргетная терапия основана на терапевтическом использовании моноклональных антител (трастузумаб) и показана при HER2-положительном раке (по данным ИГХ-метода как 3+ или FISH+), в том числе при \geq pT1b или pN+ в комбинации с химиотерапией (табл.10).

Пациенты должны получать адъювантную терапию трастузумабом в течение 1 года в условиях регулярного контроля функции сердца (ЭКГ

и ЭхоКГ). Стандартная терапия трастузумабом состоит из 17 введений 1 раз в 3 недели. Обычно препарат вводят 1 раз в 3 недели по 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно по 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг) (на курс 52 введения).

Лечение трастузумабом рекомендуется начинать одновременно с химиотерапией таксанами. Введение трастузумаба одновременно с химиотерапевтическим режимом на основе антрациклинов не рекомендуется в связи с увеличением риска развития кардиотоксических эффектов. Трастузумаб рекомендуется вводить одновременно (не последовательно) с неантрациклиновыми режимами химиотерапии. Режим доцетаксел-карбоплатин (DCH) + трастузумаб предпочтителен для женщин с высоким риском развития кардиотоксических эффектов. Трастузумаб не назначают женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ <50%). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда (ФВЛЖ) с периодичностью 1 раз в 3 месяца.

Таблица 10 – Описание и длительность таргетной терапии

Таргетная терапия	Длительность
Трастузумаб первая доза 4 мг/кг, далее 2 мг/кг 1 раз в неделю (на курс 52 инфузий)	1 год
Трастузумаб первая доза 8 мг/кг, далее 6 мг/кг 1 раз в 21 день (на курс 17 инфузий)	1 год
Трастузумаб 600 мг п/к 1 раз в 21 день (на курс 17 инъекций)	1 год

Лекарственное лечение местнораспространенного первично-неоперабельного инвазивного рака молочной железы

К первично неоперабельным опухолям молочной железы относится РМЖ стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечная форма.

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

Адьювантная лекарственная терапия также назначается по принципам лечения первично-операбельных опухолей. Адьювантная анти-HER2 терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях. Минимальным объемом адьювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным – в течение 12 мес., включая дооперационный этап. Больным, не получавшим неoadъювантно пертузумаб, при $N \geq 2$ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объема лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в течение 12 мес.

Режимы неoadъювантной и адьювантной системной терапии

Алгоритмы назначения и режимы неoadъювантной и адьювантной терапии отражены в таблицах 11–13.

Таблица 11 – Алгоритм назначения адьювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адьювантная системная терапия	Комментарии
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адьювантной ХТ (в дополнение к адьювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: – большая степень распространения болезни; – ≥ 4 пораженных метастазами регионарных ЛУ; – $\geq T3$. В качестве ХТ рекомендуются режимы AC/EC (4 курса) или DC (4 курса)
Люминальный В (HER2–)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	• При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адьювантная ГТ. Для остальных пациентов (в дополнение к адьювантной ГТ):

		<ul style="list-style-type: none"> • при T1b-с и N0: AC/EC (4 курса), DC (4 курса) или CMF (6 курсов), рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; • при T2 и N0: AC/EC (4 курса), DC (4 курса) или CMF (6 курсов); • при T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса таксанов)
Люминальный В (HER2+)	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: возможна ХТ без антрациклинов (паклитакселем 12 недель или DC 4 курса) в сочетании с трастузумабом в течение 12 месяцев (с последующей ГТ). • При T2-T3 (> 20 мм) или N+: антрациклины AC/EC (4 курса) → таксаны (4 курса доцетаксел / 12 недель паклитаксел) + анти-HER2 терапия трастузумабом или DCH (6 курсов) с трастузумабом (с последующей ГТ). При противопоказаниях к назначению антрациклинов рекомендован режим DCH (6 курсов). После завершения ХТ продолжается анти-HER2 терапия в сочетании с ГТ.
HER2+ (не люминальный)	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: возможна ХТ без антрациклинов (12 недель паклитаксела или 4 курса DC) в сочетании с трастузумабом (с последующей ГТ).

		<ul style="list-style-type: none"> • При T2-T3 (> 20 мм) или N+: антрациклины → таксаны + анти-HER2 терапия (трастузумаб ± пертузумаб) (с последующей ГТ). При противопоказаниях к назначению антрациклинов рекомендуется режим DCH (6 курсов)
Тройной негативный	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 ХТ DC (4 курса). • При T1c-T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC → 4 курса доцетаксел / 12 недель паклитаксел). В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке

Таблица 12 – Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019)

Режим	Описание режима
HER2-отрицательный	
АС×4 ¹	Доксорубицин 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
АС×4 ^{1,2,3}	Доксорубицин 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
АС×4 → D×4 ¹	АС (доксорубицин 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	АС (доксорубицин 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
АС×4 → P×4 ^{1,4}	АС (доксорубицин 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 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла
АС×4 → P×4 ^{1,2,3}	АС (доксорубицин 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 → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла
АС×4 → P×12 ^{1,2,3}	АС (доксорубицин 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 → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
DC×4 ²	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, 4 цикла
CMF ⁵	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов

Капецитабин (монотерапия) ⁶	Капецитабин 2000-2500 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес
¹ доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90-100 мг/м ² (режим ЕС); ² требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к со 2-го по 6-й дни каждого цикла); ³ режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ; ⁴ режим введения паклитаксела 175 мг/м ² 1 раз в 3 недели является менее эффективным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ; ⁵ при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов; ббольшым РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III.	
HER2-положительный	
АС×4 → (D + трастузумаб) ×4 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубицин 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 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 6-12 мес
АС×4 → (P + трастузумаб) ×12 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубицин 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 + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес
АС×4 → (P + трастузумаб) ×4 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубицин 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 175 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 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес

(P + трастузумаб) × 12 ⁵	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес
(DC + трастузумаб) × 4 ^{5,6}	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; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес
DCH × 6 ^{2,3,4}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,3,4,6,7}	АС (доксорубицин 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 → 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 – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1,2,3,4,6,7}	АС (доксорубицин 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 → 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; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,2,3,8}	АС (доксорубицин 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 → 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
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{2,3,8}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес
Трастузумаб–эмтанзин × 14 ⁹	Трастузумаб–эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 14 циклов

¹ доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90-100 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);

² введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом;

³ 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;

⁴ минимальная длительность адъювантной терапии трастузумабом составляет 6 мес (при использовании рекомендуемых режимов, предусматривающих введение трастузумаба одновременно с таксанами), оптимальная – 12 мес, включая дооперационный этап в случае проведения неоадъювантной терапии.

⁵ рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b,c (>5 мм, но ≤20 мм) и N0;

⁶ рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к со 2-го по 6-й дни каждого цикла);

⁷ режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется

рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ;

⁸ режим рекомендуется при сочетании следующих признаков: не проводилась неоадъювантная лекарственная терапия, $N \geq 2$ и отрицательные РЭ и РП; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес;

⁹ рекомендуется при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, после неоадъювантной ХТ с включением антрациклинов и/или таксанов и трастузумаба (\pm пертузумаб).

Таблица 13 – Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019)

Режим	Описание режима
Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии РМЖ (всем пациентам с гормонозависимыми опухолями)	
Антиэстрогены ¹	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ²	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	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; ² только для больных в менопаузе, в т.ч. достигнутой с помощью овариальной супрессии; ³ только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.	
Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии РМЖ в зависимости от функции яичников	
Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	–
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена

2–3 года (суммарно – 5 лет)	
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия ^{1,2,3,4} + 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 T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия;	

² рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет;
³ овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы;
⁴ при промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.

Пациентам с гормонозависимым РМЖ в постменопаузе (в т.ч. получающим овариальную супрессию) рекомендовано рассмотреть назначение остеомодифицирующих препаратов в адъювантной терапии. С целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни могут быть назначены:

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

Таблица 14 – Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии РМЖ (рекомендации МЗ РФ 2019)

Режим	Описание режима
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	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
АС×4 → P×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 → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла
АС×4 → P×12 ^{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 → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений

АС×4 → (P + карбо) × 12 ^{1,3,4,5}	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 еженедельно 12 введений + карбоплатин АUC-6 в/в 1 раз в 3 нед 4 цикла
CMF ⁶	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов
HER2-положительный	
АС×4 → (D + трастузумаб) × 4 ^{1,7,8,9}	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 ^{1,7,8,9}	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
DCH×6 ^{8,9}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов
АС×4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,3,4,7,8,9}	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 → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
АС×4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,3,4,7,8,9,10}	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 + 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

(DCH5 + пертузумаб) ×6 ^{4,8,9,10}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов
¹ доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90-100 мг/м ² (режим ЕС); ² режим введения паклитаксела 175 мг/м ² 1 раз в 3 недели является менее эффективным по сравнению с еженедельным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ; ³ режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ; ⁴ рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к со 2-го по 6-й дни каждого цикла); ⁵ режимы с включением производных платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе; ⁶ при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов; ⁷ 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); ⁸ введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом; ⁹ 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; ¹⁰ режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях ≥T2 или N+.	

Метастатический и рецидивирующий рак молочной железы

Лечение метастатического рака молочной железы в большинстве случаев является паллиативным, зависит от клинической ситуации и требует индивидуального подбора терапии. Лечение метастатической

болезни обычно включает гормонотерапию и/или химиотерапию в сочетании или без таргетных препаратов (трастузумаб, лапатиниб).

Выбор терапии осуществляется с учетом ряда факторов таких как предшествующая терапия и ее эффективность, длительность безрецидивного периода, молекулярный подтип, чувствительность к гормонотерапии, HER2-статус, степень распространенности (количество и локализация метастазов), состояние менструальной функции, возраст и наличие сопутствующей патологии, общее состояние, необходимость достижения быстрого контроля симптомов и выбора пациента (скорость достижения терапевтического эффекта, токсичность терапии, путь введения препаратов).

Только местный рецидив

Выбор тактики медикаментозного лечения зависит от предшествующего лечения:

- Пациентам, которым была проведена лампэктомия и лучевая терапия, необходимо выполнить тотальную мастэктомию со стадированием поражения подмышечных лимфатических узлов, если не проводилось иссечение подмышечных ЛУ I-II уровня.

- Пациентам, которым была проведена мастэктомия плюс иссечение подмышечных ЛУ I-II уровня, по возможности необходимо выполнение хирургической резекции.

- Пациентам, которым была выполнена мастэктомия без предшествующей лучевой терапии, необходимо проведение хирургической резекции по возможности и лучевой терапии с воздействием на грудную стенку, надключичные и подключичные ЛУ.

Только регионарный или локорегионарный рецидив

Выбор лечения зависит от локализации рецидива опухолевого процесса:

- При локализации рецидива в подмышечной области возможна хирургическая резекция плюс лучевая терапия на область грудной стенки, надключичных, подключичных лимфатических узлов, подмышечной впадины.

- При надключичной локализации рецидива возможно проведение лучевой терапии на область грудной стенки, надключичных и подключичных ЛУ.

- При локализации рецидива в зоне внутренних молочных ЛУ возможно проведение лучевой терапии на область грудной стенки, надключичных, подключичных и внутренних молочных ЛУ.

Метастазы в костную ткань

Региональная лучевая терапия является методом выбора при локализованных в костях метастазах. Если ожидаемая продолжительность

жизни более 6 месяцев, возможно назначение в сочетании с химио и эндокринной терапией следующих лекарственных препаратов (по согласованию расширенной врачебной комиссии):

- Деносумаб 120 мг п/к 1 раз в 4 недели.
 - Золендроновая кислота 4 мг в/в медленно 15 минут 1 раз в 3 мес.
 - Памидронат 90 мг в/в медленно в течение 2 часов 1 раз в 3 мес.
- Продолжительность терапии не более 2 лет.

Эндокринная терапия при метастатическом РМЖ

Рекомендуется проводить гормонотерапию гормонозависимого (люминального) РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий гормонотерапии, а также гормоно-резистентные случаи.

Таблица 15 – Рекомендуемые режимы гормонотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019)

Группы препаратов	Схемы терапии
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
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ²	Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; Торемифен 60 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов ³	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + ингибиторы CDK4/6 ^{3,4,8}	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + палбоциклиб 125 мг/сут или рибоциклиб 600 мг/сут внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ³	Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Ингибиторы ароматазы третьего поколения + ингибиторы CDK4/6 ^{3,4,8}	Анастрозол 1 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сут или экземестан 25 мг/сут внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут или рибоциклиб 600 мг/сут внутрь в 1-21-й дни, интервал 1 нед (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁷
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ³	Экземестан 25 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Экземестан + эверолимус ^{3,5}	Экземестан 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Прогестагены ³	Медроксипрогестерон 500-1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; Мегестрол 160 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб ^{6,7}	Абемациклиб 400 мг/сут внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ только для пациентов 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 для пациентов 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;

³ только для пациентов в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГРГ или овариэктомия);
⁴ при развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба до 100 мг/сут и 75 мг/сут, рибоциклиба – до 400 мг/сут и 200 мг/сут, абемациклиба – до 200 мг/сут и 100 мг/сут внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению препаратов);
⁵ для пациентов в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса при прогрессировании на фоне терапии экземестаном и эверолимусом;
⁶ при прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ;
⁷ при развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба до 300 мг/сут, 200 мг/сут и 100 мг/сут внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата);
⁸ комбинация ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом является предпочтительной опцией 1 и 2 линий лечения, учитывая значимый выигрыш в БРВ и приемлемый профиль токсичности.

Рекомендуется больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале химиотерапии, начинать гормонотерапию (ингибиторами ароматазы) в сочетании с анти-HER2 препаратом.

Эндокринная терапия при мРМЖ в предменопаузе

Рекомендуется использовать овариальную супрессию в комбинации с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы (анастрозол):

- 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^{++} 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 пациентами в менопаузе [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.

- Для овариальной супрессии используются аналоги ГРГ:

- гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней.

- лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

- Использование комбинации аналогов ГРГ с ингибиторами ароматазы требует постоянного мониторинга уровня эстрогенов;

- Удаление яичников является предпочтительным выбором у пациенток в предменопаузе с мРМЖ;

- Для пациентов, у которых менопаузальный статус не ясен (в результате гистерэктомии или аменореей вызванной проведением химиотерапии), необходимо документальное подтверждение высокого уровня фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) и низкого уровня эстрадиола.

Эндокринная терапия у женщин в постменопаузе

- 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 эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) или

- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес. или

- тамоксифен 20 мг/сут.

- Если адъювантная терапия тамоксифеном была в течение ближайшего года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или

- эксеместан 25 мг/сут. в сочетании с препаратами Ca^{++} и вит. D) или

- фулвестрант 500 мг 1 раз в мес.

- 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 (эксеместан) и наоборот.

Вторая линия гормонотерапии пациентов в менопаузе может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использованы ранее), фулвестрант в зависимости от того, какие препараты пациент получал ранее.

Системная химиотерапия метастатического и рецидивного РМЖ

Выбор варианта лекарственной терапии осуществляют с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67), факторов риска и клинико-anamnestических особенностей больного. Лечение метастатической болезни обычно включает химио- и (или) гормонотерапию, которые должны дополняться таргетной терапией по показаниям (табл. 16, 17).

Проведение химиотерапии при мРМЖ показано:

- тройной негативный подтип РМЖ;

- HER2+ РМЖ;

- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии

- пациентам с гормонально чувствительным раком при выраженных симптомах заболевания, которым уже проведен курс эндокринной терапии (при висцеральном кризе вне зависимости от того, проведен или нет курс гормонотерапии);

- пациентам, которым требуется облегчение выраженных симптомов заболевания.

Химиотерапия рецидива или мРМЖ проводится с использованием монотерапии цитотоксическими препаратами или с использованием комбинированной химиотерапии.

Рекомендуется химиотерапию с использованием одной и той же комбинации продолжать до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная ста-

билизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие непереносимой/дозолимитирующей токсичности.

Таблица 16 – Режимы химиотерапии, рекомендуемые при HER2-отрицательном рецидивном и метастатическом раке молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019)

Режим	Описание режима
Антрациклиновые^{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 каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450-500 мг/м ² (с учетом нео-/адьювантной терапии)
ЕС	Эпирубин 60-75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м ² (с учетом нео-/адьювантной терапии)
Доксорубин	Доксорубин 60-75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450-500 мг/м ² (с учетом нео-/адьювантной терапии)
Эпирубин	Эпирубин 60-90 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м ² (с учетом нео-/адьювантной терапии)
Таксановые	
Паклитаксел монотерапия	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно; до прогрессирования или непереносимой токсичности ³
	Паклитаксел 90 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности ³
Доцетаксел монотерапия	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности

Паклитаксел+ карбоплатин AUC2	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или непереносимой токсичности
(Паклитаксел + альбумин)	(Паклитаксел + альбумин) 260 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
Паклитаксел + бевацизумаб	Паклитаксел 90 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности ⁴
Доцетаксел + бевацизумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности ⁴
(Паклитаксел + альбумин) + атезолизумаб	(Паклитаксел + альбумин) 100 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед ⁵
Другие	
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
Капецитабин монотерапия	Капецитабин 2000-2500 мг/м ² внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
Винорелбин монотерапия	Винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Винорелбин 60 мг/м ² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м ² 1 раз в неделю
Гемцитабин монотерапия	Гемцитабин 800-1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности
Гемцитабин + цисплатин / карбоплатин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед; до прогрессирования или непереносимой токсичности

Цисплатин / карбоплатин AUC6	Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день или карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Циклофосфамид + метотрексат	Циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Иксабепилон монотерапия	Иксабепилон 40 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Иксабепилон + капецитабин	Иксабепилон 40 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁶
Эрибулин	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Этопозид	Этопозид 100 мг/сут внутрь в 1-10-й дни каждые 3 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Олапариб	Олапариб 600 мг/сут внутрь ежедневно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая адъювантную, не должна превышать 450-500 мг/м² для доксорубицина и 900 мг/м² для эпирубицина;

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

³ предпочтительно еженедельное введение паклитаксела;

⁴ рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в т.ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом;

⁵ для пациентов с тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при установленной с помощью теста Ventana SP142 экспрессии PD-L1 на ≥1% иммунокомпетентных клеток;

⁶ при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами;

⁷ рекомендуется при HER2-негативном РМЖ у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших нео-адъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Таблица 17 – Режимы лекарственной терапии HER2-положительного рецидивного и метастатического рака молочной железы (рекомендации МЗ РФ 2019)

Режим	Описание режима
Трастузумаб в сочетаниях с другими режимами	<p>Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед в сочетании с одним из следующих режимов^{1,2}:</p> <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – 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 в/в каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 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 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности; – циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й

	<p>и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</p> <p>– иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</p> <p>– иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед (при резистентности к антрациклинам, таксанам); до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</p> <p>– эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности;</p> <p>– этопозид 100 мг/сут внутрь в 1–10-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности.</p> <p><i>Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата при возникновении непереносимой токсичности последнего</i></p>
Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	<p>Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов;</p> <p>после завершения 6 курсов лечения – продолжение анти-HER2 терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед и пертузумабом 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{3, 4}</p>
Трастузумаб-энтанзин	Трастузумаб-энтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁵
Лапатиниб + капецитабин	Лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м ² /сут внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁵ ;

Лапатиниб + трастузумаб	Лапатиниб 1000 мг/сут внутрь ежедневно + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности ⁵
Для HER2-положительного люминального РМЖ (РЭ+/РП+/HER2+++)^{6,7}	
Ингибиторы ароматазы + трастузумаб	Ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы + лапатиниб ⁴	Ингибиторы ароматазы + лапатиниб ⁴ 1500 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб	Ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + трастузумаб	Фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Тамоксифен + трастузумаб	Тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
<p>¹ 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;</p> <p>² до и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль ФВлж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес (или чаще при наличии показаний);</p> <p>³ увеличение количества курсов доцетаксела свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости;</p> <p>⁴ режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб адъювантно/неоадъювантно;</p> <p>⁵ для пациентов, получавших трастузумаб;</p> <p>⁶ в отсутствие признаков висцерального криза;</p> <p>⁷ все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.</p>	

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В процессе лечения для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии необходимо осуществлять наблюдение и вносить необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.). Целесообразно проводить периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментальных обследований с соблюдением следующего регламента: при проведении химиотерапии осмотр, оценка симптомов и анализ лабораторных данных проводятся перед каждым курсом, при проведении гормонотерапии – каждые 1-3 месяца; инструментальное обследование при химиотерапии проводится каждые 2-4 курса, а при гормонотерапии – каждые 2-3 месяца. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Целью наблюдения по окончании лечения является максимально раннее выявление местного рецидива или контралатерального рака и оценка возможных побочных эффектов терапии (менопаузальные симптомы, остеопороз) с целью их своевременного и адекватного лечения, а также оказание психологической и информационной поддержки с целью адаптации пациента, перенесшего онкологическое лечение.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». Сроки диспансерного наблюдения: осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно.

Следующие медицинские мероприятия проводятся пациентам в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (или специализированную медицинскую помощь) (табл. 18). При любом плане наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснение анамнеза (жалоб), оценку симптомов и физикальное обследование. Выполнение ПЭТ-КТ и определение уровня опухолевых маркеров не является обязательным.

Таблица 18 – Медицинские мероприятия при диспансерном наблюдении после терапии РМЖ

Обследования	Частота проведения
Всем пациентам независимо от возраста	
Двухсторонняя (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральная маммография	1 раз в год

УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца	1 раз в год
На определенный срок диспансерного наблюдения	
Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес
Пациент получает гормональные препараты, после окончания специализированного лечения	
УЗИ органов малого таза	1 раз в 6 мес
Консультация врача гинеколога	1 раз в 6 мес
Пациент получает ингибиторы ароматазы, после окончания специализированного лечения, а также при достижении ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии	
Денситометрия	1 раз в год

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных

Меры профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении химио- и/или лучевой терапии онкологических пациентов представлены в таблицах 19-24.

Таблица 19 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

Группа / лекарственный препарат	Схема назначения
Антагонист 5-НТЗ-рецепторы	Назначается до первого введения умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палонсетрона, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.
Дексаметазон	Назначается в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов внутрь или в/в, затем через 2-3 дня после окончания ХТ.

	Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.
Апрепитант	Назначается при высокоэметогенной многодневной химиотерапии в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг в 2-5 дни.

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2-3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение – палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

Таблица 20 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	-
	Фосапрепитант ²	50 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин до ХТ	-	-	-
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
	Ондансетрон ² или	8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
	Гранисетрон или	1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ	-	-	-

	Трописетрон	5 мг в/в или внутри за 30- 60 мин до ХТ	-	-	-
Глюкокор- тикоиды	Дексаметазон ²	12 мг в/в 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутри или в/м 2 раза в день	8 мг внутри или в/м 2 раза в день	8 мг внутри или в/м 2 раза в день до 5 дн.
± Бензоди- азепины ¹	Лоразепам	0,5-2,0 мг внутри или в/в каждые 4-6 ч			
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹					

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов Н2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в и 8 мг перорально; при использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2-й-5-й дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 21 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон ² или	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 минут до ХТ	-	-
	Ондансетрон ² или	8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ	-	-
	Гранисетрон или	1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ	-	-

	Трописетрон	5 мг в/в или внутри за 30-60 минут до ХТ	-	-
Глюкокорти- коиды	Дексаметазон ²	8-12 мг в/в или внутри 16 мг минут до ХТ	8 мг внутри или в/м	8 мг внутри или в/м
± Бензодиазе- пины ¹	Лоразепам	0,5-2,0 мг внутри или в/в каждые 4-6 ч		
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹				

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в или 8 мг перорально;

на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни; назначение дексаметазона на 2-й и 3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 22 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутри или в/в в день 1
или	
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон внутри, в свечах или в/в, однократно, за 30-60 минут до ХТ Или гранисетрон 1-3 мг в/в или 2 мг внутри за 30-60 минут до ХТ Или трописетрон 5 мг в/в или внутри за 30-60 минут до ХТ Или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30-60 минут до ХТ

или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10-40 мг внутри или в/в за 30-60 минут до ХТ

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид).

Профилактика тошноты и рвоты при минимальноэметогенной однократной химиотерапии не требуется.

Таблица 23 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Зона облучения	Группа	Лекарственные препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно в день (через день) или ондансетрон 16-24 мг внутри или ректально (предпочтительно) или в/в, или в/м в день или гранисетрон 2 мг внутри (предпочтительно) или 1-3 мг в/в или в/м в день или трописетрон 5 мг внутри (предпочтительно) или в/в или в/м в день.
	Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутри (предпочтительно) в/в или в/м. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения.
1. Облучение черепа, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза 2. Области молочный желез, конечностей	У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия тошноты и рвоты можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии проводится с учетом зоны облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии при антиэметической профилактике рекомендуется:

- Определять эметогенный потенциал по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику);
- При наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

Таблица 24 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

Причина	Рекомендуемые мероприятия
Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта)	Необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант
Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы	Стандартного подхода нет. Следует рассмотреть следующие варианты: <ul style="list-style-type: none"> • Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка: <ul style="list-style-type: none"> – бензодиазепины (лоразепам по 0,5-2,0 мг каждые 4-6 ч.); – D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч); – фенотиазины (аминазин 25 мг 4 раза в сутки); – бутирофеноны (галоперидол 1-2 мг каждые 4-6 ч). • В связи с тем, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов сверхбыстрым метаболическим

	<p>фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора другим представителем данного класса препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – палонсетрон 0,25 мг в/в однократно через день; – ондансетрон 24 мг внутрь или в/в в день; – гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг в/в в день.
--	--

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

– Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- Обструкция или парез (винкристин) кишечника.
- Метастазы в головной мозг.
- Гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия.
- Уремия.
- Назначение опиатов.
- Психофизиологические (рвота ожидания).

– В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на умеренно эметогенный и с умеренно эметогенного на высокоэметогенный.

Следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах.
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- При диспепсии добавить H2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Лечение анемии при злокачественных новообразованиях

Заместительные трансфузии эритромаcсы (гемотрансфузии) не являются безопасным и эффективным методом лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоо-

пухоловым лечением. ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции уровня гемоглобина (Hb).

Согласно приказу МЗ РФ №363 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении концентрации Hb <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до ≤25%. При хронических анемиях гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

В качестве лекарственной терапии анемии используются препараты, стимулирующие эритропоэз. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию, представлены в таб. 25.

Таблица 25 – Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Препараты	Начальная доза	Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	Остановка в лечении	Отмена препарата
Эпоэтин альфа ¹	• 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. • 12 000 МЕ × 3 раза в нед. • 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	25–50% дозы	При Hb >130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня <120 г/л	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)
Эпоэтин альфа ¹	30 000 МЕ × 1 раз в нед.			
Эпоэтин альфа ¹	20 000 МЕ × 1 раз в нед.			
Эпоэтин альфа ¹	• 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. • 500 мкг × 1 раз в нед.			

1 – Все эритропоэтины вводятся п/к.

2 – Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 26.

Таблица 26 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	• В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа; минимальное время введения – 3,5 часа	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг – для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг – 1,5 мг/кг; ожидание – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтоза ¹	• В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения – 15 мин.	Нет
Железа [III] гидроксид декстран ¹	• В/в струйно: 100–200 мг × 2–3 раза в нед. В зависимости от содержания Hb • В/в капельно: 20 мг/кг; минимальное время введения – 4–6 часов	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью

1 – Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

В табл. 27 представлена информация о витаминах, рекомендуемых дополнительно при коррекции анемии у онкологических больных.

Таблица 27 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов

Препарат	Способ введения и начальная дозировка
Цианкобаламин (Витамин В12)	0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
Фолиевая кислота	2 мг/сут. внутрь

Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии

Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в табл. 28.

Таблица 28 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии

Препарат	Дис- функ- ция ЛЖ/ СН	АГ	Ар- тери- аль- ная гипо- тония	Ише- мия мио- карда	ИМ	Нару- ше- ния ритма и про- води- мости	↑QTc	Син- дром Рей- но	Ин- султ	Бо- лез- ни пе- ри- фе- ри- чес- ких арте- рий	ЛАГ	ТТВ/ ТЭЛА	Оте- ки	При- кар- дит/ пери- кар- ди- аль- ный вы- пот
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Цисплатин	v	v		v	v	v		v	v	v		v	v	
Циклофосфа- мид	v			v		v					v			v
Винкристин		v	v	v	v	v		v						
Эверолимус		v		v								v		
Темсиролимуc		v		v								v		
Трастузумаб	v													
Бевацизумаб	v	v		v	v				v			v		
Афлиберцепт		v			v				v			v		
Сорафениб	v	v		v	v	v	v		v			v	v	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Сунитиниб	v	v		v	v	v	v		v			v	v	v
Акситиниб		v		v	v				v			v		
Регорафениб		v		v	v									
Вандетаниб		v							v					
Лопатиниб	v			v		v	v							
Иматиниб	v	v										v	v	v
Интерферон-альфа	v	v	v	v	v	v		v	v	v	v	v		
Интерлейкин 2		v	v											

Примечания. Дисфункция ЛЖ/СН – дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ТГВ/ТЭЛА – тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочной артерии.

Рекомендуемые профилактические мероприятия и варианты лекарственной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений представлены в табл. 29.

Таблица 29 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Профилактика	Лечение
Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность	
<ul style="list-style-type: none"> Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубицин <360 мг/м², даунорубицин <800 мг/м², эпирубицин <720 мг/м², идарубицин <150 мг/м², митоксантрон <160 мг/м²). Использование менее кардио-токсичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если возможно. Использование липосомальной формы доксорубидина (при раке яичников, саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при мРМЖ). Отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба. Коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся ССЗ согласно принятым рекомендациям для общей популяции с использованием ингибиторов АПФ (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.) и/или бета-адреноблокаторов (карведилол, небиволол). 	<ul style="list-style-type: none"> При развитии дисфункции ЛЖ/СН на фоне лечения противоопухолевую терапию следует приостановить. Вопрос о тактике дальнейшего ведения решается в зависимости от степени снижения и значения фракции выброса ЛЖ, наличия симптомов СН и времени выявления. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо как можно раньше начинать стандартную терапию СН, согласно клиническим рекомендациям для общей популяции. Терапия включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности, медикаментозные, хирургические, электрофизиологические, механические методы лечения, а также психологическую реабилитацию. Необходима консультация кардиолога.

<ul style="list-style-type: none"> • Применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина I на фоне терапии антрациклинами. • Дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² или эпирубицина – 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами. • Регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 мин.) при терапии антрациклинами. 	
---	--

Ишемическая болезнь сердца

<ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно рекомендациям для общей популяции. • У больных ИБС при отсутствии альтернативной терапии следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. • При предполагаемом высоком риске вазоконстрикции (фторпиримидины, таксаны) возможно профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция. • Перед началом терапии, ассоциированной с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты 	<ul style="list-style-type: none"> • При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. При планировании дальнейшего лечения необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. • В случае вазоспазма возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактических мер и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. • При наличии симптомов и признаков острого коронарного синдрома (ИМ), нестабильной
--	--

<p>платины, блеомицин, интерферон альфа), возможно назначение антиагрегантов, статинов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция.</p>	<p>стенокардии, показана экстренная госпитализация в кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин сублингвально. Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне ИМ.</p>
---	---

Артериальная гипертензия

<ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. • Рекомендовано изменение образа жизни и раннее фармакологическое лечение, для назначения/коррекции которого целесообразна консультация кардиолога/терапевта. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение АГ проводится согласно рекомендациям для общей популяции, целесообразно раннее назначение лекарственной терапии. • В качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, используют ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин). • У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН также рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол). • Диуретики не следует использовать в качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QTc.
--	--

	<p>Не рекомендовано совместное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция дилтиазема и верапамила с анти-VEGF препаратами в связи с возможным межлекарственным взаимодействием.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вопрос об уменьшении дозы или приостановке противоопухолевой терапии рассматривают только при неконтролируемой или осложненной АГ. При достижении контроля АД терапия должна быть возобновлена при тщательном мониторинге.
Нарушения ритма и проводимости сердца	
<ul style="list-style-type: none"> • При увеличении длительности QTc >500 мс или более, чем на 60 мс от исходного значения следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные факторы предрасположенности (электролитные расстройства, брадикардию). Лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе после нормализации величины QTc. • При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данного ЗНО следует продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение нарушений ритма и проводимости сердца проводится согласно рекомендациям для общей популяции, однако должно быть индивидуализировано и приниматься на основании ожидаемой продолжительности и качества жизни. • В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт» следует назначить в/в инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей трансвенозной кардиостимуляции или в/в инфузии допамина или добутамина. В случае развития устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию. • При возникновении фибрилляции / трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога. Решение о выборе тактики должно основываться на

	выраженности симптомов аритмии и выборе пациента.
Инсульт и тромбоэмболические осложнения	
<ul style="list-style-type: none"> • Для оценки риска развития используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие ≥ 2 баллов является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин или 1 балла у женщин (если этот фактор не женский пол) возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска на основании шкал риска кровотечений. 	<ul style="list-style-type: none"> • В качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Примечания. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин превращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЭКГ – электрокардиография.

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Лечение

Рекомендуемые варианты лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в острой стадии у онкологических больных представлены в табл. 30.

Таблица 30 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³	Режимы введения
<p>Низкомолекулярные гепарины:</p> <ul style="list-style-type: none"> - далтепарин натрия - надропарин кальция - надропарин кальция форте (фраксипарин форте) 	<ul style="list-style-type: none"> - 100 МЕ/кг 2 раза в сутки - 200 МЕ/кг 1 раз в сутки - 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки 	30 дней

- эноксапарин натрия	- 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	- болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы - внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки	5–7 дней
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней

1 – НМГ и гепарин натрия вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении гепарина натрия АЧТВ должно увеличиться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня, после чего следует продолжить лечение с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2–3) или НМГ, причем через месяц дозу НМГ следует уменьшить до 75% от первоначальной. Следует учитывать наличие противопоказаний.

2 – У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25–30 мл/мин) при назначении НМГ или гепарина натрия необходим мониторинг анти-Ха активности. НМГ далтепарин натрия безопасен при нарушении функции почек вследствие отсутствия биоаккумуляции и не требует коррекции профилактической дозы.

3 – При тромбоцитопении (<100×10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить.

При рецидиве ВТЭО на фоне длительной терапии антагонистами витамина К (АВК) с МНО <2 рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или фондапаринукс натрия, а затем – АВК с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве ВТЭО у больного, длительно получающего АВК при значении МНО=2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (НМГ, гепарин натрия или фондапаринукс натрия) или 2) изменить дозу АВК с целью увеличения МНО до 3,5. При рецидиве ВТЭО у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести больного на фондапаринукс натрия, или имплантировать кавафилтр в дополнение к лечению НМГ.

Лечение катетер-ассоциированного тромбоза рекомендуется проводить преимущественно НМГ. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней. Решение об удалении катетера принимается индивидуально. В большинстве случаев катетер приходится удалять.

У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ, приемлемой альтернативой для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (табл. 31). Эффективность применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в онкологии сопоставима с эффективностью НМГ, но частота кровотечений выше. ПОАК не рекомендуется применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), с активаторами СYP3A4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

Таблица 31 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных

Препарат	Способ введения и дозировка		
	Острая фаза (5–7 дней)	Длительная терапия (3–6 мес.)	Продолженная профилактика (>6 мес.)
Апиксабан	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки	По 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран этексилат	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приема – 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан ¹	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки

1 – Ривароксабан рекомендуется в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.

Профилактика

Все стационарные онкологические больные являются кандидатами для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счет снижения двигательной активности.

В процессе противоопухолевой терапии антитромботическая профилактика рекомендуется:

- больным множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном (табл. 32). Амбулаторным больным с множественной миеломой, имеющим не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сутки;
- стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммунотерапию, при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 32);
- онкологическим больным, получающим лучевую терапию, при наличии дополнительных факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 32).

Таблица 32 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1-14 дней) и 1-2 дня после окончания каждого курса лечения
Антагонисты витамина К (варфарин)	Малые дозы (1,25–2,5 мг) под контролем МНО=1,5 внутрь	

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. Антикоагулянтную профилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем коагулограммы (Д-димер, концентрация фибриногена). Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела <50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2800 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия – в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия – в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности.

В некоторых случаях онкологическим больным рекомендована установка атромбогенного кавафилтра в нижнюю полую вену в качестве меры профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (табл. 33).

Таблица 33 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным

Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов; • невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения); • эмболоопасный тромб проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной и нижней полой вене); • острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением; • наличие ТГВ нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания. 	<ul style="list-style-type: none"> • септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен; при использовании кавафилтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием; • двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства; • распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

Хирургическим больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин, рекомендуется антитромботическая профилактика (табл. 34). Продолжительность профилактики различна: после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакокопии продолжительностью более 30 мин длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней; после обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска, рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 28 дней.

Таблица 34 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³	Режимы введения ⁴⁻⁵
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Гепарин натрия	болюсно 5000 МЕ 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки	Через 6–24 ч после операции

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска; профилактика проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

2 – У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

3 – У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

4 – При наличии дополнительных факторов риска профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

5 – В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. Начинать антитромботическую профилактику возможно с 2–3 суток после операции.

Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии

Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение, вызванное приемом лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения печеночных аминотрансфераз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Для оценки тяжести ЛПП и прогноза заболевания могут использоваться критерии тяжести гепатотоксичности группы по изучению

лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья (NIH DILI network), основанные на анализе показателей АЛТ, ЩФ, общего билирубина и МНО. В таблице 35 представлены наиболее распространенные варианты ЛПП при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 35 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов

Класс препаратов	Препарат	Повышение АСТ/АЛТ	Другие признаки гепатотоксичности
Антиметаболиты	5-фторурацил	70% случаев	–
	Капецитабин	>5 ВГН в <1% случаев	Умеренное повышение билирубина >40
	Гемцитабин	30–70% случаев	АЛТ > 5 ВГН в 5–12% случаев Повышение билирубина, ЩФ – редко
	Метотрексат	15–50% случаев	
	Пеметрексед	30–60% случаев	Повышение билирубина, ЩФ – редко
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	70% случаев	–
	Ифосфамид	Умеренное	–
	Оксалиплатин	Умеренное	–
	Цисплатин	Небольшое	–
	Карбоплатин	30% случаев	–
	Дакарбазин	Умеренное	–
Противоопухолевые антибиотики	Доксорубицин, эпирубицин	40% случаев	–
	Блеомицин	10-30% случаев	–
Препараты, воздействующие на тубулин	Винкаалкалоиды	5–10% случаев	–
	Трабектедин	40% случаев	–

Таксаны	Паклитаксел	7–26% случаев	–
	Доцетаксел	Умеренное	–
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	15% случаев в комбинации с другими препаратами, выраженное – в 1–4% случаев	–
	Топотекан	> 15% случаев, выраженное – в 1–4% случаев	–
	Этопозид	5–10% случаев в комбинации с другими препаратами	–
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	–	Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до ФПН
	Бевацизумаб	–	Возможность протективного эффекта
(Мульти)киназные ингибиторы	Эрлотиниб	Умеренное, >5 ВГН в >10% случаев	–
	Гефитиниб	9–13% случаев, >5 ВГН в 2–4% случаев	–
	Лапатиниб	5–15% случаев, >5 ВГН - редко	–
	Сорафениб	Умеренное, >5 ВГН в 1–3% случаев	–
	Пазопаниб	>50% случаев, >5 ВГН в >8% случаев	Увеличение уровня общего билирубина

			в 30% случаев. Комбинация увеличения уровня общего билирубина и АЛТ в 1–2% случаев
	Сунитиниб	> 40% случаев, >5 ВГН в >2–3% случаев	–
	Регорафениб	39–45% случаев, >5 ВГН в 3–6% случаев	Редко – гипераммониемия и развитие печеночной энцефалопатии
	Вемурафениб	30% случаев, >5 ВГН в 3% случаев	–
Гормональные препараты	Тамоксифен	–	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абиратерон	–	Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы

Лечение проводится в соответствии с действующими рекомендациями и должно учитывать онкологический статус пациента. Общие рекомендации по ведению пациентов с развитием ЛПП на фоне проводимой химиотерапии базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США. Может потребоваться коррекция дозы противоопухолевого препарата с низким терапевтическим индексом и/или, если препарат метаболизируется при участии CYP3A4/5, активность которого снижается при хронических заболеваниях печени. Наиболее сложной проблемой является возможность

противоопухолевого лечения при нарушении белково-синтетической и детоксикационной функций печени. При наличии исходной печеночной недостаточности назначение определенных химиотерапевтических агентов может потребовать коррекцию их дозы.

Чаще всего для коррекции ЛПП, индуцированном противоопухолевыми препаратами, используют S-аденозилметионин (SAMe). Назначение SAMe в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг в сутки показало наибольшую эффективность. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять 3–6 месяцев. Эффективность терапии SAMe оценивается по степени снижения уровня печеночных аминотрансфераз. При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение SAMe с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема до разрешения холестаза.

Развитие ЛПП при иммунотерапии онкологии с использованием селективных моноклональных антител, блокирующих «контрольные точки» иммунного ответа, обычно протекают по типу бессимптомного повышения уровня печеночных аминотрансфераз и общего билирубина. Симптомы обычно отмечаются на 6–14 неделе с начала лечения ингибиторами контрольных точек и иногда сопровождаются повышением температуры тела. Частота развития ЛПП зависит от дозировки назначаемых препаратов и варьирует от 5 до 30%.

Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы (остеопороз) на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе.

Основой успешного лечения больных с метастазами в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. Применение остеомодифицирующих агентов (ОМА), таких как бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб), для лечения больных с костными метастазами является средством поддерживающей терапии, дополнением к основному лечению.

Бисфосфонаты в настоящее время входят в стандарт лечения метастазов в костях, остеопороза, гиперкальциемии при различных ЗНО.

Одним из противопоказаний для применения бисфосфонатов является выраженное нарушение почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее). Максимальной активностью среди них, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота.

К моноклональным антителам относится деносумаб. Он достоверно снижает риск развития костных осложнений на 17% при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром. Также является препаратом патогенетической терапии при лечении гигантоклеточной опухоли кости (остеокластобластомы) у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом.

Основные режимы применения ОМА при метастатическом поражении костей, гиперкальциемии и остеопорозе у онкологических пациентов представлены в табл. 36.

Таблица 36 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов

Препарат	Доза и режим введения
При метастатическом поражении костей	
Деносумаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 недели
Золедроновая кислота	В/в инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин каждые 4 недели. После 9–12 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в дозе 4 мг.
Памидроновая кислота	В/в инфузия 90 мг в течение 2–4 ч каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	В/в инфузия 6 мг 1–2 ч каждые 4 недели внутрь - 50 мг 1 раз в сутки
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	В/в инфузия 1500 мг >4 ч каждые 4 недели. Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет.
При гиперкальциемии и остеопорозе	
Ибандроновая кислота	При тяжелой гиперкальциемии (≥ 3 ммоль/л) однократно вводят 4 мг. При умеренной гиперкальциемии (< 3 ммоль/л) показано введение 2 мг препарата. Препарат используется в виде 1–2-часовых в/в инфузий.

	С целью лечения остеопороза ибандронат применяют в дозе 150 мг 1 раз в месяц.
Золедоновая кислота	4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин. С целью лечения остеопороза - 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы, адекватная гидратация либо перевод на терапию деносуабом.
Клодроновая кислота	При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.
Деносуаб	С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев

Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов

Ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности (ПН), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с ПН, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови. Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора. Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.

Список противоопухолевых препаратов, обладающих нефротоксическим действием, приведен в табл. 37.

Таблица 37 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием

Группа	Лекарственные препараты
Алкилирующие препараты	<ul style="list-style-type: none"> • соединения платины (цисплатин, карбоплатин) • хлорэтиламины (циклофосфамид и др.) • производные нитрозомочевина (кармустин, ломустин и др.)

Антиметаболиты	<ul style="list-style-type: none"> • антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат) • антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин) • ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина)
Противоопухолевые антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> • антрациклины (доксорубин) • прочие противоопухолевые антибиотики (митомин С)
Ингибиторы ангиогенеза	<ul style="list-style-type: none"> • бевацизумаб

Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса, представлены в табл. 38.

Таблица 38 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома)	Лекарственный препарат
Гломерулопатии	Болезнь минимальных изменений	ИФН, бисфосфонаты (памидронат)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз	ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат)
Тубуло-интерстициальные нефропатии	Острый тубулярный (канальцевый) некроз	Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый)	Сорафениб, сунитиниб
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический)	Метотрексат
Тубулопатии	Фанкони-подобный синдром редко	Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин,

Таблица 39 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов, методы ее профилактики и лечения

Зависимость от дозы	Симптомы	Профилактика	Лечение
Цисплатин			
<ul style="list-style-type: none"> • Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает ПН. • При суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается ПН вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5-й дни после введения препарата. 	<ul style="list-style-type: none"> • В течение первых 4 мес. монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином возможны симптомы ГУС. • Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия (в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона); гипермагниемия и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более. • Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях – через несколько месяцев после отмены препарата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Разделить суммарную дозу цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м². • Обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 ч (лучше – за 3 ч) до начала введения цисплатина из расчета 0,5–1,5–2,0 л/м² 0,9% раствора NaCl; объем рассчитывается индивидуально. • Проводить мониторинг мочевого диуреза: при задержке жидкости более 1 л назначить маннитол до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить 125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² 	Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином.

		<p>обязательно, диурез должен составить не менее 250 мл за 30 мин.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат) для снижения риска осложнения. Амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином; амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и защищает их от повреждающего действия цисплатина. 	
Гемцитабин			
	<p>Повышение АД, дисфункция печени и почек, развитие гемолитической анемии, тромбоцитопении и ГУС в 2,5% случаях.</p>	<p>Для оценки функционального состояния почек до начала лечения целесообразно определение СКФ, в процессе лечения необходима гидратация сбалансированными электролитными растворами из расчета 30–40 мл/кг/сут.</p>	<p>Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови и восстановить или улучшить функцию</p>

			почек, но в 25% случаев отмечается прогрессирование ПН до терминальной стадии.
Метотрексат			
<ul style="list-style-type: none"> • Нейротоксичность зависит от дозы препарата и скорости элиминации. • При введении в больших дозах (1 г/м^2) в условиях кислотной реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристалл-индуцированная неолигурическая и протеинурическая ПН. • При наличии у пациента мутации гена $SLCO1B1$ выведение метотрексата задерживается. 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипокалиемический ацидоз и гипокальциурия, токсическое поражение печени, миелодепрессия. • Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах ($2\text{--}15 \text{ г/м}^2$) сочетают с гипергидратацией (до 2 л в сутки) сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе $40\text{--}60 \text{ мл/кг/сут.}$ и подщелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия. Для этого в/в (капельно) вводят смесь из $40 \text{ мл } 4,2\% \text{ раствора NaHCO}_3$ и $400\text{--}800 \text{ мл}$ раствора NaCl накануне, в день лечения и в следующие 2–3 дня. • Назначить «петлевые» диуретики; 	<ul style="list-style-type: none"> • При проведении активной гидратации и защелачивании мочи токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. • Экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе $8 \text{ г/м}^2/\text{сут.}$,

<ul style="list-style-type: none"> • При высокой концентрации метотрексата в крови ($1\text{--}12 \text{ г/м}^2$) в 47% случаях СКФ снижается почти в два раза. 		<ul style="list-style-type: none"> • При назначении высоких доз метотрексата ($2\text{--}15 \text{ г/м}^2$) необходимо в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м^2 каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата; • При сохранении высокой концентрации метотрексата в крови показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо(диа)фильтрации с расчетом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах 42–94%); • Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения. 	<p>позволяют значительно снизить системную и нефротоксичность.</p>
---	--	---	--

Доксорубин			
Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м ² . Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной ПН, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов.	Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т.к. выявлено снижение соотношения цитохрома С и оксидаз подтипов I и IV.	В качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения кумулятивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе 20–30 мл/кг/сут. в течение 5–7 дней, т.к. парат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов.	Специализованное лечение не разработано
Митоминин С			
При достижении кумулятивной дозы 40–60 мг/м ² за период лечения на 4–8-й неделе после введения последней дозы препарата может развиваться ГУС, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирают от почечной или	Азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения	Меры специальной профилактики неизвестны	При развитии тяжелой формы ГУС больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью

дыхательной недостаточности.			выполнения заместительной почечной терапии.
Ифосфамид			
<ul style="list-style-type: none"> • Нетоксичная доза препарата не установлена. • Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек. • При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирование окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони. • Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевыводящих путей и вызывает развитие геморрагического цистита. • У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется переходящей ферментопатией и временным повышением экскреции 	<p>Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • введение физ. раствора из расчета 25–30 мл/кг/сут. до введения ифосфамида; • в период введения ифосфамида необходимо назначение месны. Разовая доза месны для взрослых составляет 20% от дозы цитостатика, 1-е введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, 2-е и 3-е – через 4 и 8 ч после 1-го. При непрерывной инфузии (24 ч) ифосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – 	<p>При появлении симптомов токсического поражения почек следует прекратить введение препарата.</p>

	<p>белка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. • В 18–28% случаях при лечении ифосфамидом развивается ОПН и ХПН. 	<p>в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика введение месны продолжают еще 6–12 ч в той же дозе. В случае применения в очень высоких дозах общая доза месны может быть увеличена до 120–160% от дозы оксафосфорина.</p>	
Циклофосфамид			
В отличие от ифосфамида прямая нефротоксичность циклофосфамида не описана	<p>Может вызывать геморрагический цистит и гипонатриемия из-за нарушения экскреции почками воды.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физ. раствора из расчёта 25–30 мл / кг / сут. • При непрерывной инфузии (24 ч) циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика 	<p>Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, примерно через 24 ч.</p>

		<p>введение месны продолжают еще 6–12 ч в той же дозе.</p>	
Бисфосфонаты			
Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней; с осторожностью применять у больных, находящихся на гемодиализе	<ul style="list-style-type: none"> • Памидронат может вызывать локальный сегментарный склероз и сегментарный гломерулосклероз, клинически проявляющийся НС и ПН. В 2–10% случаев развивается острый канальцевый некроз. • У 9–15% пациентов, получающих золедроновую кислоту, отмечается развитие дисфункции почек с повышением уровня креатинина и развитием ОПН 	<ul style="list-style-type: none"> • При назначении бисфосфонатов у больных с распространенным опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторирование функции почек. • Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. 	<ul style="list-style-type: none"> • При ухудшении функции почек лечение прерывается. • После восстановления функции почек при повторных курсах дозы препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе.

Бевацизумаб			
Потенциально неотоксичный препарат	<ul style="list-style-type: none"> • При применении препарата отмечено увеличение частоты повышения АД и протеинурии. • Описаны случаи развития тромботической микроангиопатии и гломерулопатии с минимальными изменениями, клинически проявляющиеся НС и ОПН. 	<ul style="list-style-type: none"> • При приеме бевацизумаба необходимо мониторирование АД и протеинурии. Гипертензию можно скорректировать назначением стандартных гипотензивных препаратов, но в случае гипертонического криза следует прервать терапию. Обычно протеинурия незначительная, но при развитии НС следует прервать терапию. 	При развитии тромботической микроангиопатии и гломерулопатии рекомендуется прерывать противопухолевое лечение и назначить комплексную терапию, включающую высокие дозы ГК (1-2 мг/кг/сут.), введение свежезамороженной плазмы, ферез и др. под наблюдением нефролога.

Кармустин, ломустин, стрептозотозин и семустин			
Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м ² .	<ul style="list-style-type: none"> • Применение семустина в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной ПН через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом. • У 65–75 % больных, длительно получавших стрептозотозин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности: сначала протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. 	Меры профилактики не разработаны.	При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед.
Гидроксимочевина			
Симптомы нефротоксичности развиваются чаще при увеличении дозы пре	Иногда на фоне лечения гидроксимочевиной отмечено появление протеинурии,	Меры профилактики не разработаны.	При появлении симптомов

парата выше 600 мг / м².	гематурии, лейкоцитурии, умеренное снижение клиренса креатинина либо повышение содержание мочевины в крови.	нефротоксичности следует уменьшить дозу или отменить препарат.
Флударабин		
	<ul style="list-style-type: none"> • Описаны случаи развития ПН вследствие синдрома лизиса опухоли. Лабораторные критерии: гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, клинические: ОПН, судорожный синдром, нарушение ритма сердца вплоть до внезапной смерти. • Отмечено снижение почечной функции в виде протеинурии, увеличения креатинина. 	<p>С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечить хороший венозный доступ и постоянный кардиомониторинг; • проводить гидратацию в объеме не менее 2 л / м² / сут., что позволит увеличить диурез и выведение мочевой кислоты и фосфатов; гидратация должна начинаться за 24–48 ч до ХТ и продолжаться еще 48–72 ч после её завершения; • назначить аллопуринол или бензбромарон в дозе 300 мг / м² / сут. за 2–3 дня до начала ХТ и в период ХТ. <p>При развитии ОПН, уремии с тяжелыми электролитными нарушениями следует начать гемодиализ как можно скорее.</p>

Прим. ГУС – гемолитико-уремический синдром; НС – нефротический синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ПН – почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (табл. 40): акнеподобная сыпь, ксероз / трещины кожи, изменения ногтей, изменения и выпадение волос, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС). Некоторые из них часто сопровождаются зудом и болью, значительно снижающим качество жизни пациентов.

Кожную токсичность вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что связано с угнетением физиологических сигналов данного рецептора в коже. Так, частота возникновения акнеподобной сыпи составляет: для цетуксимаба и панитумумаба – 70-90%, афатиниб – 89%, эрлотиниб – 49-80%, гефитиниб – 37-66%, вандетаниб – 46%, лапатиниб – 28-45%. Причем для цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Также кожную токсичность могут вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Так, частота возникновения ЛПС составляет: липосомальный доксорубин – 75%, капецитабин и регорафениб – 60%, сорафениб – 34–48%, доцетаксел, сунитиниб и длительно фторурацил – 35–37%, цитарабин – 14–33%, акситиниб – 29%, вемурафениб – 19–28%, цетуксимаб+FOLFIRI – 18%, афлиберцепт+FOLFIRI – 11%. Менее часто ЛПС возникает при назначении таких препаратов как паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, этопозид, винорелбин, иринотекан, эпирубицин.

Большинство цитостатических препаратов приводят также к алопеции.

Таблица 40 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Дерматологическая реакция	Группа препаратов / препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
Ксероз / Трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да

Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты (доцетаксел)	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, BRAF-ингибиторы; химиопрепараты (капецитабин, липосомальный доксорубин и др.)		Да

Наиболее распространённым нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, ингибиторов тирозинкиназы, BRAF-ингибиторов является акнеподобная сыпь. При назначении ингибиторов EGFR сыпь развивается первой (в первые 2–3 недели терапии) и часто сопровождается зудом. После 2–4 месяцев терапии интенсивность сыпи обычно уменьшается, и ведущими симптомами становятся паронихии, трещины кожи, ксероз (сухость) кожи и связанный с ней зуд. При прекращении терапии сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

Степень выраженности акнеподобной сыпи (от 1 до 4 степени) классифицируют согласно NCI–CTCAE V.4.03. Если на фоне терапии ингибиторами EGFR при должной профилактике развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию и использование увлажняющих и солнцезащитных средств, прекратить использование гидрокортизона наружно и назначить терапию местным антибактериальным

средством (табл. 42). При появлении сыпи 3–4 степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени, продолжить профилактическую терапию и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином (табл. 42). Показана консультация дерматолога. В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени, если она не сопровождается значимыми симптомами.

Если у пациента на фоне сыпи развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендованы консультация хирурга, системная и местная антибиотикотерапия, солевые компрессы.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 5 недель приёма препарата. Для профилактики до начала терапии целесообразно выполнение необрезного маникюра и педикюра. Для лечения паронихии используется местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон + неомицин + натамицин для ежедневного использования; системная терапия доксициклином; симптоматическая терапия с применением НПВП (табл. 42). При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга.

ЛПС или ладонно-подошвенная эритродизестезия – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов. Химиопрепараты вызывают ЛПС за счёт токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию ладоней и стоп. Таргетные препараты вызывают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления.

Оценка степени выраженности ЛПС основывается на том, насколько данное осложнение нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента. При ЛПС 1 степени терапия может быть продолжена, при ЛПС 2–3 степени необходимо прервать приём препарата до снижения ЛПС до 1 степени. Медикаментозная терапия назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 42).

Рекомендуемые профилактические меры и варианты медикаментозной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кожных осложнений представлены в табл. 41 и 42.

Таблица 41 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений

Тип осложнения	Категория средств	Препарат	Способ применения
Акнеподобная сыпь, сухость кожи, трещины кожи, паронихии	Увлажняющий крем	-	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
	Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1%	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
	Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1 / 3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
ЛПС	Увлажняющий крем	-	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
	Другие средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
		Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
	Кератолитический крем	Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

Таблица 42 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений

Тип осложнения	Категория средств	Препарат	Способ применения
Сыпь всех степеней при выраженном отёке и зуде	Дерматотропные средства, антагонист кальция	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
		Такролимус мазь 1%	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Топический кортикостероид + антибактериальное вещество	Бетаметазон + флуцидодовая кислота	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
Выраженный зуд	Кортикостероид для системного применения	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR
Сыпь 1–2 степени	Местные антибактериальные средства	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день
		Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля – 10 мг клиндамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки
		Эритромицин и ацетат цинка (порошок в комп. с растворителем)	Раствор наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2 раза в сутки
		Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%, 10%	Тонкий слой 2,5-5% геля наносится на поражённые участки кожи 1 раз в сутки в течение

			2–3 недели. Затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений
Сыпь 3–4 степени	Местные антибактериальные средства		Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г
			Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 ЕД бацитрацина в 1 г
			Мулипроцин мазь 2%
			Доксициклин капсулы 100 мг
Трещины кожи	Местные антисептические средства		Пантенол 5%, 9%
			Хлоргексидин раствор 0,05%
Паронихии	Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1%	Местно
	Комбинированный кортикостероид для местного применения	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем	Местно
	Антисептики	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день

		Нитрат серебра (карандаш медицинский)	Точечно на поражённый участок 1 раз в день
ЛПС 1-й степени	Кератолитический крем	Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5%; Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
	Местные антисептические средства	Салициловая мазь 2%	2 раза в день в виде компрессов
		Пантенол 5%, 9%	2 раза в день
ЛПС 2-й степени	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	Гидрокортизона-17-бутират	2 раза в день на воспалённые участки
		Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 1–2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Флуметазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази – 0,0002 г флуметазона пивалата)	

ЛПС 3-й степени	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и / или антимикотический компонент)	2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Фиксированная комбинация бетаметазон + кальцитриол	2 раза в день на воспалённые участки
	Местные антибактериальные средства	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Бетаметазон + фузидовая кислота	
		Гидрокортизон + неомицин + натамицин	
	Местный анестетик	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания 1–2 г на воспалённые участки 2 раза в день

Редукцию доз ингибиторов EGFR и химиопрепаратов при возобновлении терапии после коррекции дерматологических осложнений следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов

Основным и самым ранним проявлением активности инфекции у больных с нейтропенией является лихорадка. Сочетание лихорадки со снижением количества нейтрофилов носит термин фебрильной нейтропении (ФН). Ряд режимов стандартной химиотерапии сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть). Комбинирование таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН.

Таблица 43 – Режимы химиотерапии с высоким (>20 %) риском развития фебрильной нейтропении

Нозология	Режим
Рак мочевого пузыря	Метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин
	Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотненные режимы (доксорубицин, циклофосфамид / паклитаксел 1 раз в 2 нед.)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
НМРЛ	Доцетаксел, карбоплатин
МРЛ	Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
Саркомы	Доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	Этопозид, ифосфамид (+месна), цисплатин
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, цисплатин
Рак желудка	Доцетаксел, фторурацил, цисплатин

Ряд факторов с большой долей вероятности ведут к развитию инфекционных осложнений у больных с ФН (высокий риск). Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного (в течение 1 ч) назначения противомикробной терапии (табл. 44). Диагностические

процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН.

Таблица 44 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении

Базовая терапия	Дополнительные назначения (при необходимости двойного перекрытия Грам(–) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенического энтероколита, пневмонии и парапроктита))	При непереносимости бета-лактамов антибиотиков
Фебрильная нейтропения		
Базовые антибиотики: • пиперацillin + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или	К терапии добавить один из антибиотиков: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч.	Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй:
• меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч (при наличии аллергии к бета-лактамам, отсутствии эффекта на пиперацillin + тазобактаме и цефепиме)		• тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
Бактериемия или выявленный очаг инфекции		
Базовые антибиотики: • ванкомицин 15 мг/кг	К терапии добавить один из антибиотиков:	Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в

в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии). К базовому антибиотику добавляется второй: • пиперацillin + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч.	• тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч.	каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии)
MRSA инфекция (метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>) / инфекция кожи и мягких тканей		
Базовые антибиотики: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии) или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. К базовому антибиотику добавляется второй: • пиперацillin + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или	К терапии добавить один из антибиотиков: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч.	Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или

• меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч.		• даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии); • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
Мукозит ≥ 2 ст.		
Алгоритм лечения MRSA инфекции	Алгоритм лечения MRSA инфекции	Базовые антибиотики: • азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч; • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
Алгоритм лечения MRSA инфекции + один из перечисленных ниже антибиотиков: • сульфаметоксазол / триметоприм 480 мг в/в или внутрь каждые 12 ч; • тайгециклин 100 мг в/в однократно, затем – по 50 мг в/в каждые 12 ч.	–	–
Мультирезистентные формы микроорганизмов		
Алгоритм лечения MRSA инфекции + колистин (2,5 мг/кг в/в каждые 12 ч).	–	–

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) целесообразно назначать для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при ФН. Применение Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня, однако не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН и не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН. Рекомендуется использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединённый с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ) (табл. 45). ГМ-КСФ (саргомостим, мограмостим) для профилактики и лечения ФН использовать не рекомендуется в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Таблица 45 – Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

МНН	Группа КСФ	Форма выпуска	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	Р-р для п/к и в/в введения	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	6 мг (без учёта массы тела) однократно п/к не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	100 мкг/кг или 6 мг (без учёта массы тела) п/к однократно че-

			рез 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфил-грастим	Ковалентный конъюгат фил-грастима с одной молекулой поли-этиленгликоля, пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	7,5 мг (без учёта массы тела) п/к однократно не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	Лиофилизированное сухое вещество для п/к и в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

Индивидуальный риск ФН следует оценивать перед каждым курсом ХТ. Применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 ч) или на фоне ХТ может привести к развитию тяжёлой цитопении, поэтому прекращается как минимум за 48 ч до начала ХТ. Введение Г-КСФ необходимо продолжать до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН до $10,0 \times 10^9 / л$).

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН ($\geq 20\%$) при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (> 7 дней) или глубокая нейтропения (АЧН $< 0,1 \times 10^9 / л$). Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропии, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитация представляет собой неотъемлемую часть лечебного процесса у пациентов с диагностированными ЗНО и включает в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности пациента, повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни с избавлением от боли.

Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или лучевой терапии и/или химиотерапии. Курс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально – с учетом состояния пациента, его функциональных возможностей и мотивации.

Предреабилитация – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения / химиотерапии / лучевой терапии).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение / химиотерапию / лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Таким образом, реабилитация в онкологии проводится на всех этапах, включая диагностику онкологического заболевания, все этапы специального лечения и отмену терапии, до выздоровления, и носит междисциплинарный характер, включая медицинскую, психологическую, социальную помощь.

Медицинская реабилитация пациента с онкологическим заболеванием начинается с первых дней госпитализации. Это сопроводительная терапия на всех этапах специальной противоопухолевой терапии,

коррекция психосоматических расстройств, консультирование психиатра с последующей психотерапевтической помощью (по показаниям). Такие методы, как физиотерапия, лечебная физкультура по стиханию острых клинических проявлений заболевания и т.д., способствуют заметному восстановлению двигательной активности и устранению наиболее распространенных нежелательных последствий терапии ЗНО.

Важнейшей частью медицинской реабилитации после окончания противоопухолевого лечения является обязательная ежегодная диспансеризация, медико-социальная экспертиза с работой по индивидуальной программе реабилитации с привлечением технических средств, средств физической культуры и спорта, медико-генетическое консультирование.

Психологическая реабилитация начинается с этапа постановки диагноза и включает в себя работу врача и психолога. Работа врача с пациентами заключается, в первую очередь, в разъяснении происхождения, сообщении диагноза, тактики лечения и ожидаемого прогноза заболевания, информировании пациентов о сущности болезни и принципах ее лечения, возможных побочных проявлениях каждой диагностической и лечебной процедуры. Врач может назначить также консультацию психолога. Значительное место отводится психологическому и психотерапевтическому консультированию и сопровождению, коррекции психосоматических расстройств с учетом данных, полученных при анкетировании по опросникам изучения качества жизни.

Онкологическим больным показаны многие методы курортной терапии.

Социальная реабилитация строится на результатах тестирования по опросникам изучения качества жизни. К вопросам социальной реабилитации относятся постановка на учет в медико-социальном кабинете и работа в направлении решения выявленных проблем, информирование о правах и льготах, медико-социальная экспертиза по вопросу получения статуса инвалида, юридическое консультирование по различным вопросам, решение жилищных проблем, поиск финансовых ресурсов для оказания адресной помощи.

Правильно подобранный курс реабилитации позволит пациенту вернуться к полноценной жизни и/или продолжить программную терапию.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Стандарты, порядки оказания медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого и другие связанные нормативно-правовые документы представлены в табл. 46 и 47.

Таблица 46 – Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с раком молочной железы

Наименование стандарта	Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IIIB, C стадии (хирургическое лечение)"	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 782н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы III стадии (предоперационная лучевая терапия	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 756н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I-III стадии (системное лекарственное, включая химиотерапевтическое, лечение)"	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 723н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии (хирургическое лечение)"	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 705н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I - III стадии (послеоперационная лучевая терапия)"	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 704н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I-IV стадии при наличии внутрикожного метастаза (фотодинамическая терапия)"	Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 661н

"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)"	Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 645н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии - первично; I-IV стадии - прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)"	Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 612н
"Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы"	Приказ Минздравсоцразвития России от 01.12.2005 N 744
"Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"	Приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. № 915н
"Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"	Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016)
"Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология" (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 N 26478)	Приказ Минздрава России от 12.11.2012 N 907н

Таблица 47 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с раком молочной железы

Наименование стандарта	Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт
"Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению"	Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 N 543н (ред. от 30.03.2018)

"О введении в действие СанПиН 2.6.1.1192-03" (вместе с "СанПиН 2.6.1.1192-03. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормативы"	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.02.2003 N 8
---	--

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Высоцкая И.В. и др. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей. – Москва: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014.
2. Грушина Т.И. Реабилитация пациенток после радикального лечения первичного рака молочной железы с помощью методов физической терапии. Физиотерапия Бальнеология Реабилитация, 2011. – № 2. – С.11–17.
3. Давыдов М.И. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015.
4. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология. 2015; 60(4): 30-35.
5. Андреева Ю.Ю., Жукова Л.Г., Завалишина Л.Э., Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Франк Г.А., Фролова М.А., Шатова Ю.С., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Г.Г. Клинические рекомендации. Рак молочной железы // Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. Российское общество онкомаммологов. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
6. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
7. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2019.
8. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. – М: Практическая онкология, 2010.
9. Каприн А.Д. Маммология: Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
10. Моисеенко В.М. Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддер-

живающая терапия в онкологии / под редакцией: В. М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2019. – 773 с.

11. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). – С. 128–163.
12. Харченко В. П., Рожкова Н. И., Маммология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.
13. Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
14. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J. et al. ASCO clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(23): 3784–3796.
15. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer // Ann Oncol, 2018; 29: 1634–1657.
16. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis // Breast Cancer Res Treat, 2012; 134(3): 957–967.
17. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM) // Eur J Cancer, 2017; 75: 284–298.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomized trials // Lancet, 2012; 379: 432–444.
19. Fisher B., Anderson S., Bryant J. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N Engl J Med, 2002; 347:1233-124.
20. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N Engl J Med, 2015; 372: 436–446.
21. Gabriel NH, James LC, Carl JD, Stephen BE, Elizabeth AM, Hope SR, et al. Breast. In: Mahul BA, editor. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. pp. 589–628.

22. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.

23. Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M., Allred D.C., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer // *J Clin Oncol*, Vol 28, Issue 16, 2010: 2784-2795.

24. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer // *Surg Today*, 2016; 46(7): 821–826.

25. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402–2416.

26. McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet* 2014; 383(9935): 2127–2135.

27. Mittendorf EA, Chavez-MacGregor M, Vila J, Yi M, Lichtensztajn DY, Clarke CA, et al. Bioscore: a staging system for breast cancer patients that reflects the prognostic significance of underlying tumor biology. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 3502–3509/

28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Электронный ресурс]. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019 // National Comprehensive Cancer Network. – Режим доступа: <https://www.nccn.org>.

29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Электронный ресурс]. Breast Cancer. Version 3.2019 // National Comprehensive Cancer Network. – Режим доступа: <https://www.nccn.org>.

30. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. Review // *Curr Oncol Rep*. 2004 Jan; 6(1): 53–61.

31. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C., Balmana J., Cardoso M.J., Gilbert F., Senkus E. Prevention and Screening in BRCA Mutation Carriers and Other Breast/Ovarian Hereditary Cancer Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*, 2016; 27 (suppl 5): 103–110.

32. Partridge AH., Rumble R.B., Carey LA., Come SE., et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline // *J Clin Oncol* 32: 3307–3329.

33. Paterson R, Phillips KA. Genetic testing in women with breast cancer: implications for treatment // *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017; 17(11): 991–1002.

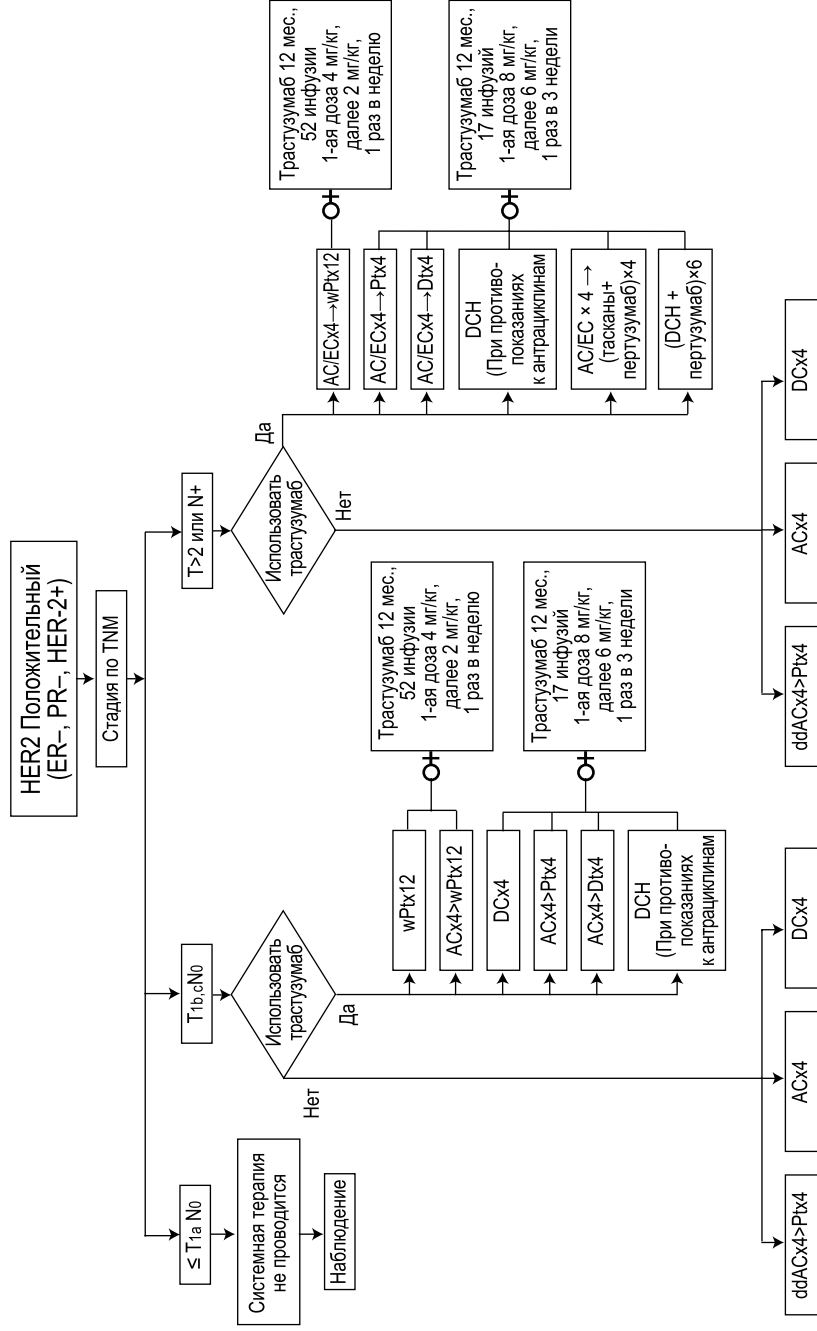
34. Recht A., Comen E.A., Fine R.E., Fleming G.F. et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update // *J Clin Oncol*, 2016; 34: 4431–4442.

35. Sirohi B, Arnedos M, Popat S et al. Platinum-based chemotherapy in triple negative breast cancer // *Ann Oncol*, 2008, 19: 1847–1852.

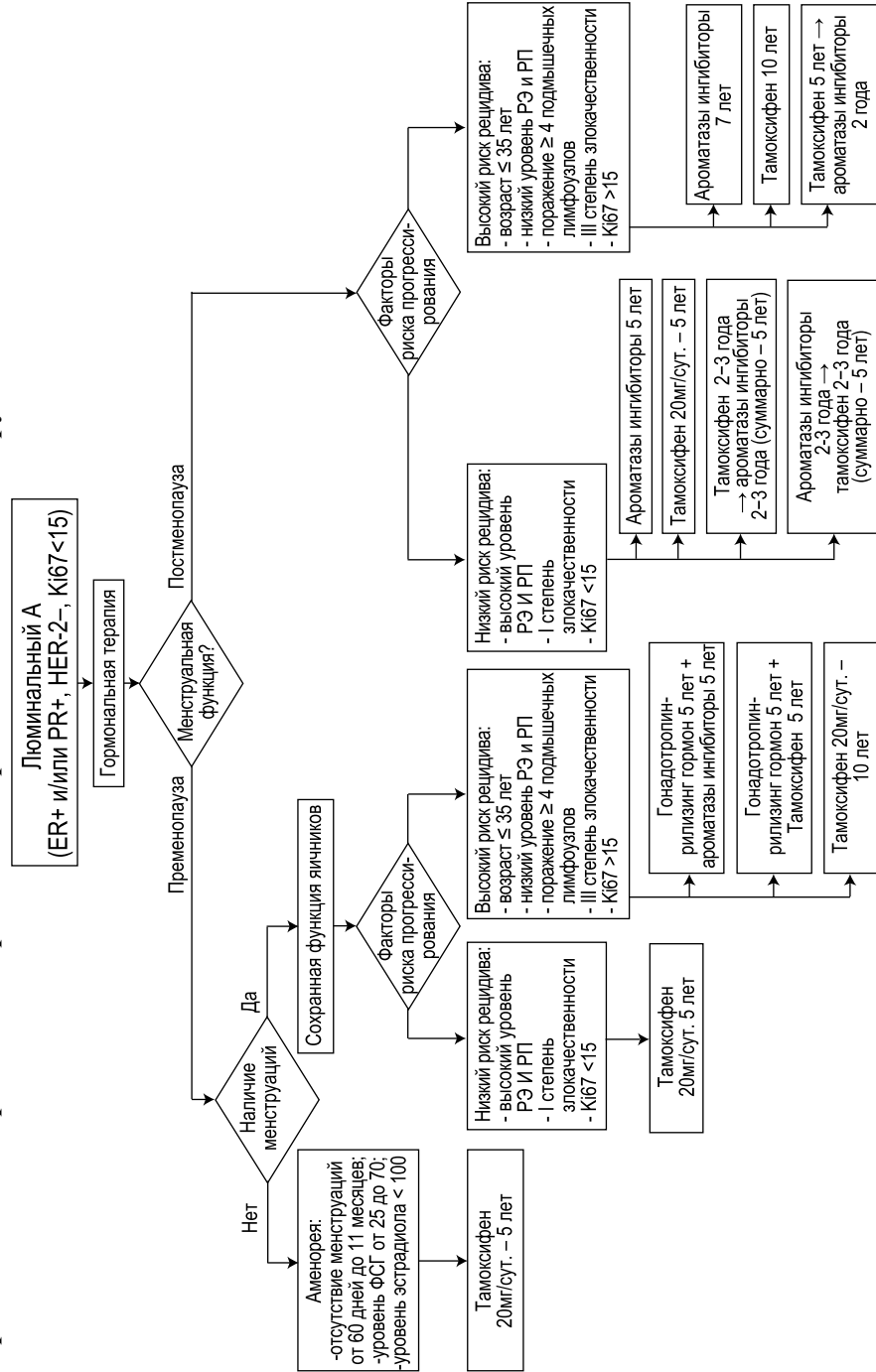
36. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016 // *Breast*, 2017; 31: 46–50.

37. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK et al. The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review // *JAMA Surg* 2017; 152(6): 589–594.

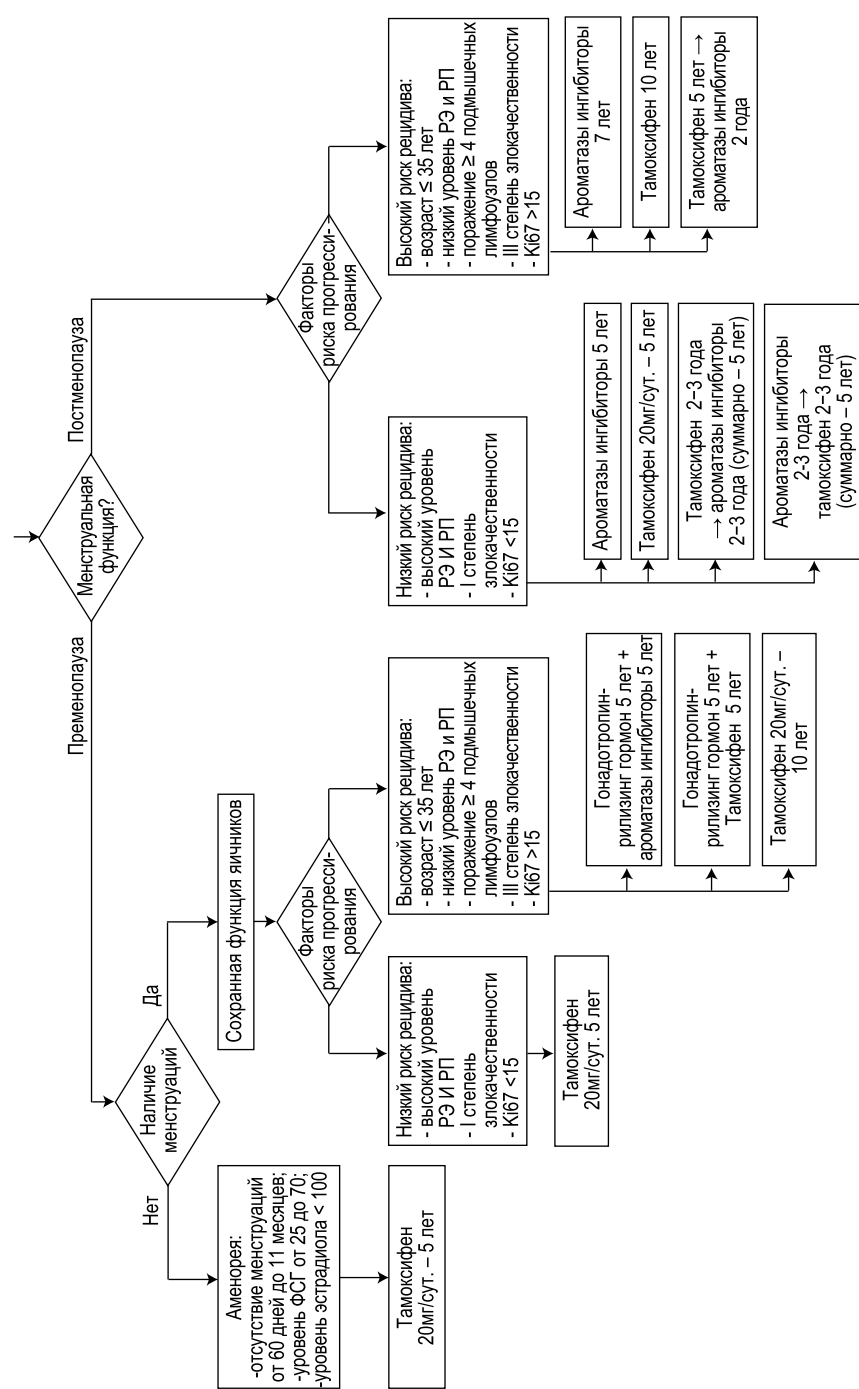
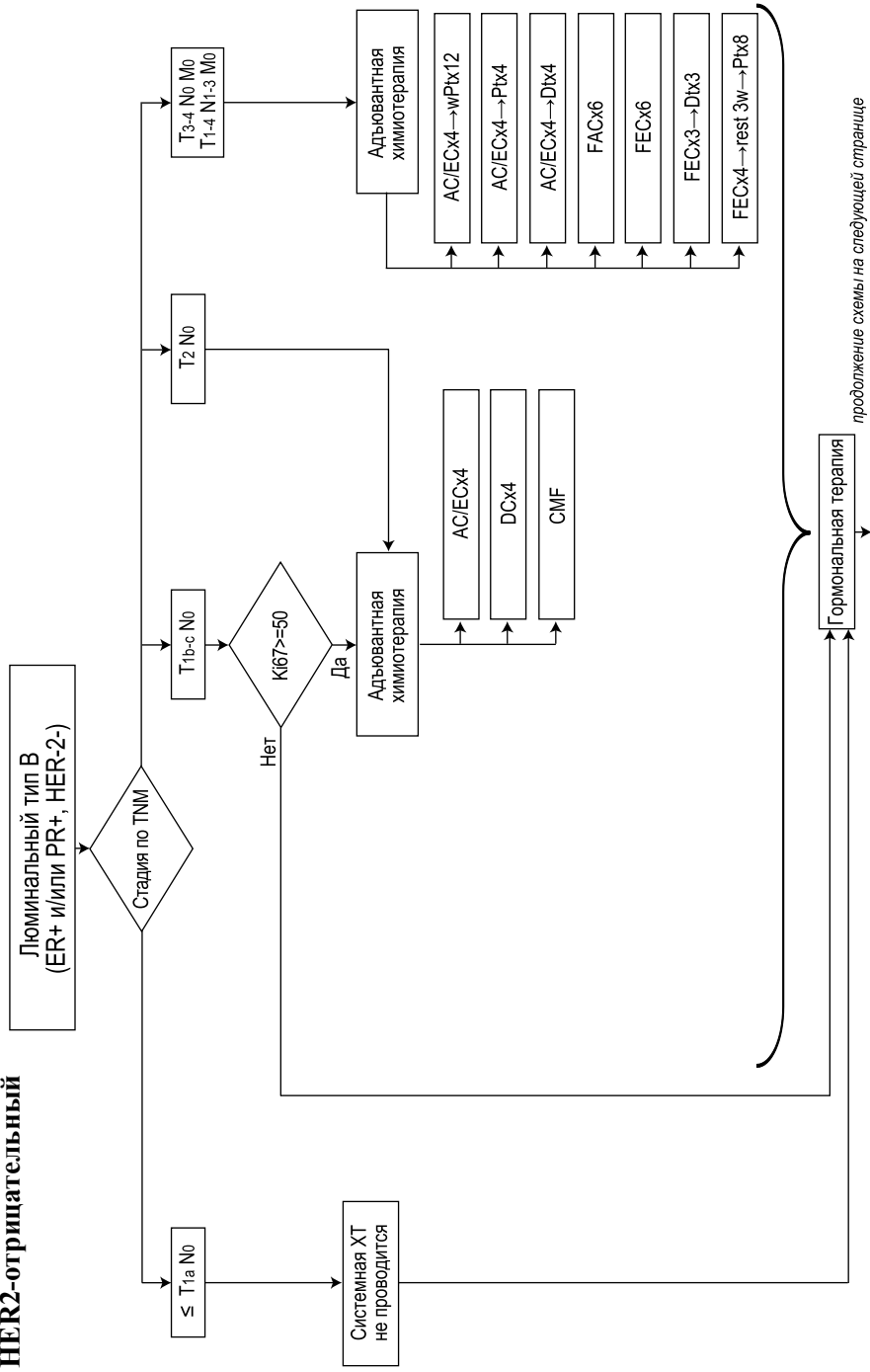
ПРИЛОЖЕНИЯ



Приложение 2 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип А



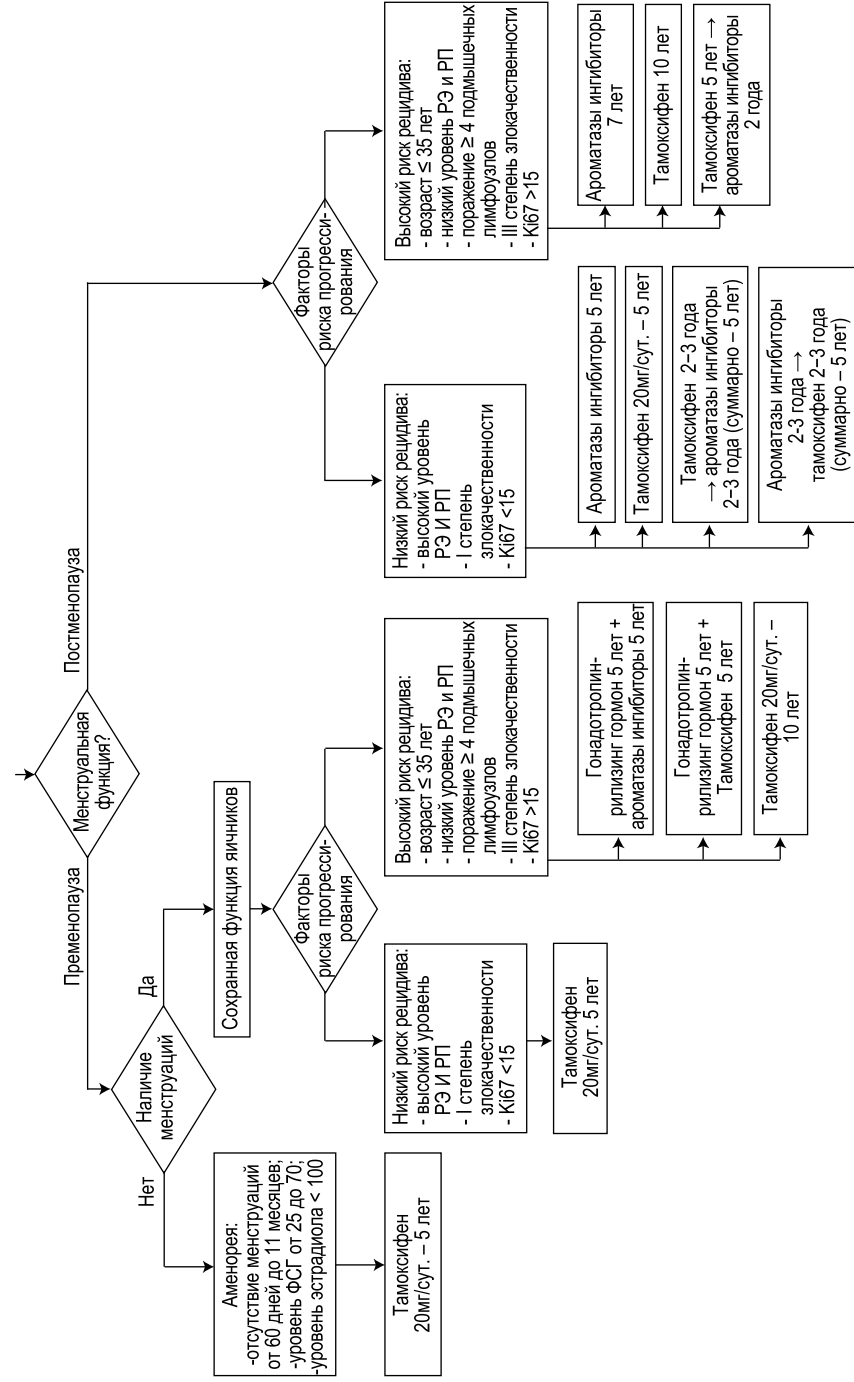
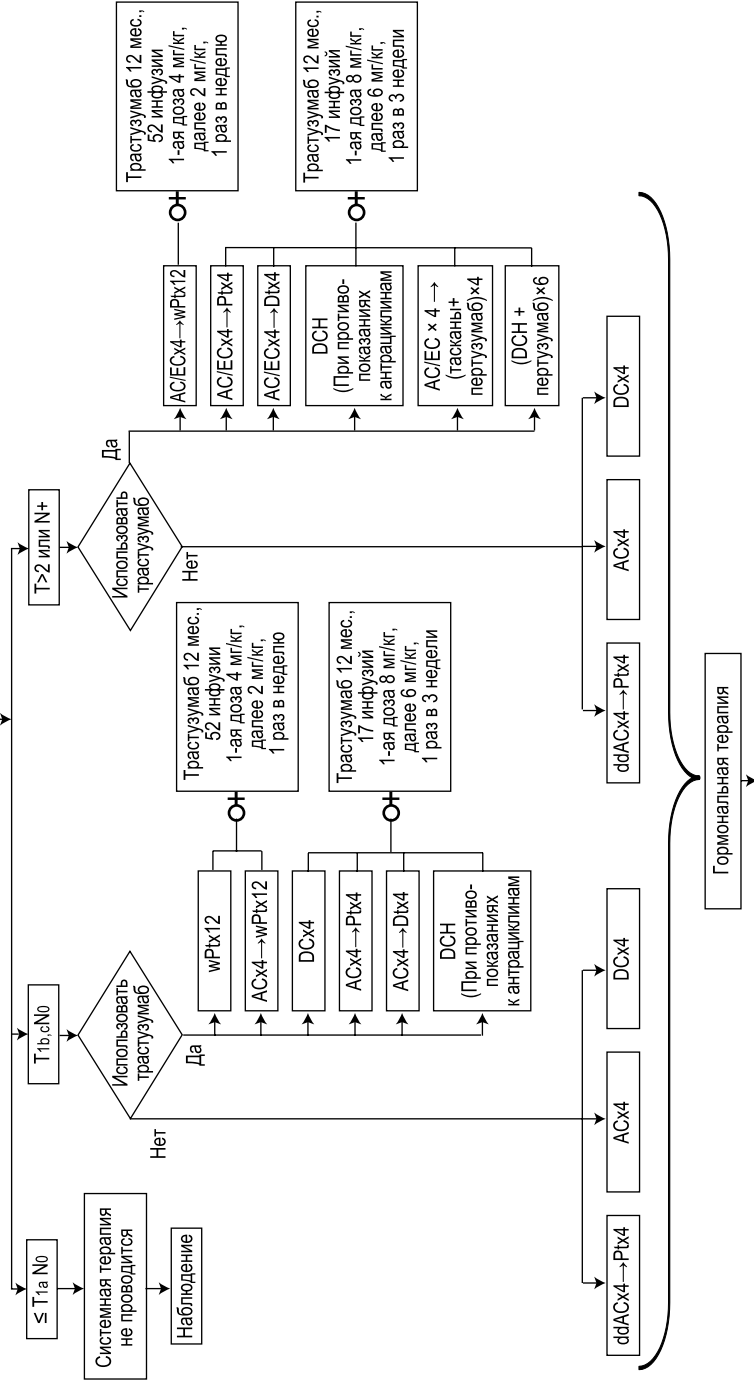
Приложение 3 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип B, HER2-отрицательный



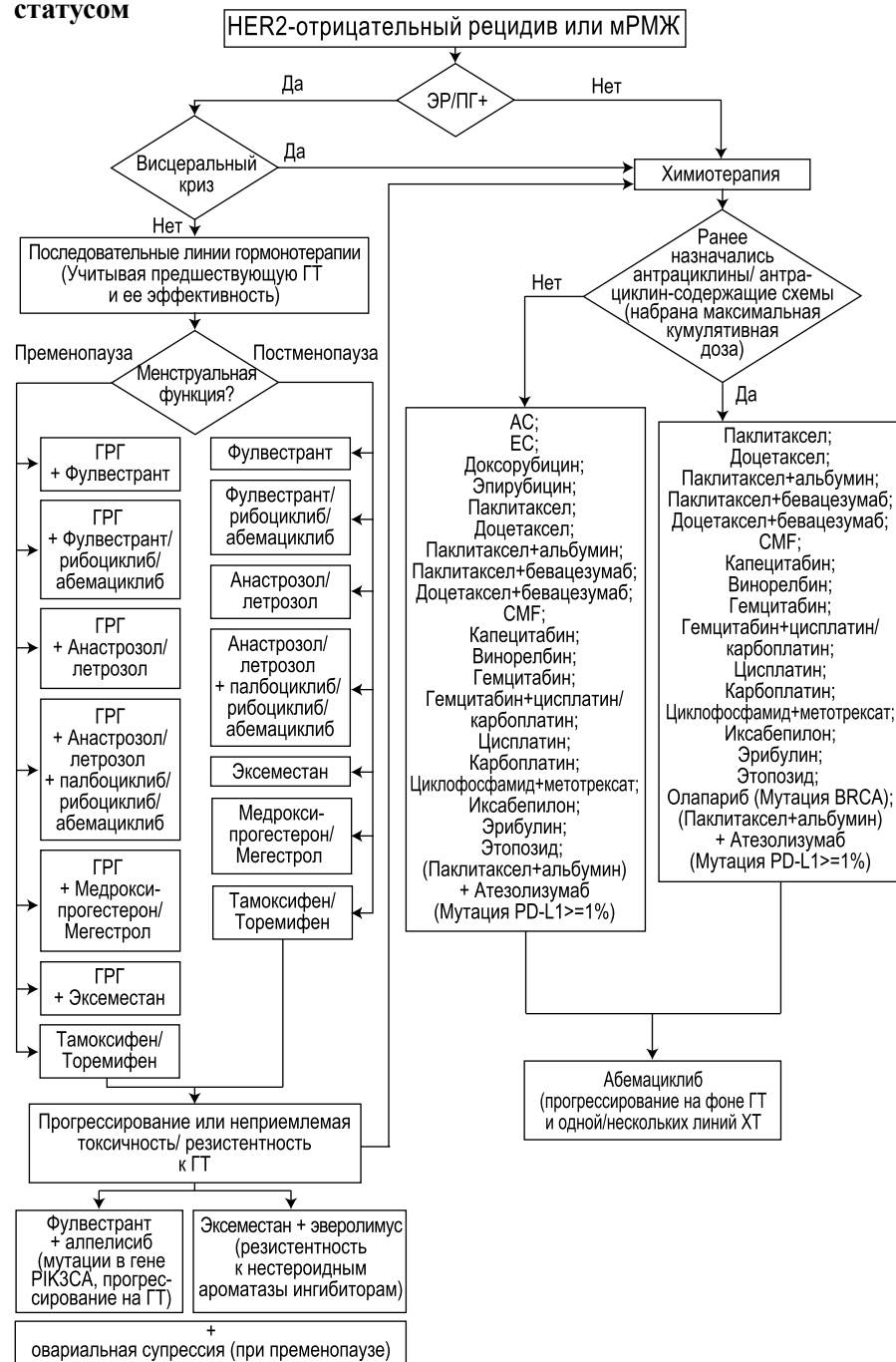
Приложение 4 – Варианты лекарственной терапии. Клиническая подгруппа люминальный тип B, HER2-положительный

Люминальный тип B
(ER+ и/или PR±, HER-2+)

Стадия по TNM



Приложение 7 – Варианты лекарственной терапии рецидива или метастатического рака молочной железы с отрицательным HER2 статусом



Приложение 8 – Варианты гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.

Подробный алгоритм представлен на последнем развороте книги (вклейка).

Приложение 9 – Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии рака молочной железы

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие лек. преп. в КР МЗ РФ КР379/1 (2020 г)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 782н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 756н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 723н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 705н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 704н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 661н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 645н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 612н)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.12.2005 N 744)
	«Стандарт специализированной медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях (ЗН) молочной железы (МЖ) ПИВ, С стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 20 дней)	«Стандарт специализированной медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях (ЗН) молочной железы (МЖ) ПИВ, С стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 20 дней)	«Стандарт СМП при III стадии (предоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 35 дней)	«Стандарт СМП при МЖ I-III стадии (системное лекарственное, химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	«Стандарт СМП при ЗН МЖ IV стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	«Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (последоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 49 дней)	«Стандарт СМП при ЗН МЖ I-IV стадии при наличии внутритречевой метастаза (фото-динамическая терапия)», (средние сроки лечения 18 дней)	«Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	«Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	«Стандарт СМП при первично-генерализованных и рецидивных формах ЗН МЖ IV стадии - первично: I-IV стадии - прогрессирование (системное лекарственное, в т. ч. химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	«Стандарт МП больным со ЗН МЖ», (средние сроки лечения 30, 60, 75 дней)
1			4	5	6	7	8	9	10	11	12

Циклофосфамид	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Метотрексат	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Фторурацил	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Доцетаксел	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Паклитаксел	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Доксорубин	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Эпирубицин	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Эрибрулин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Иксабепилон	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Гемцитабин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Капецитабин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Винорелбин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Цисплатин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Карбо- платин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Этопо- зид	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Пакли- таксел- альбу- мин	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие лек. преп. в КР МЗ РФ КР379/1 (2020 г)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 782н «Стандарт специализированной медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях (ЗН) молочной железы (МЖ) ППВ, С стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 20 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 756н «Стандарт СМП при ЗН МЖ III стадии (предоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 35 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 723н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 705н «Стандарт СМП при ЗН МЖ IV стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 704н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (послеоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 49 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 661н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-IV стадии при наличии внутрикожного метастаза (фото-динамическая терапия)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 645н «Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 612н «Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I-IV стадии - первичное, прогрессирование (системное лекарственное, в т.ч. химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.12.2005 N 744 «Стандарт МП больным со ЗН МЖ», (средние сроки лечения 30, 60, 75 дней)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Тамоксифен	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Торемифен	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Фульврант	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Анастрозол	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Летрозол	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Эксеместан	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Гозерелин	да	да	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Буссерелин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет
Лейпорелин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Триго-релин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Медоксипрогистерон ацетат	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Мегестрол	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Флуоксиместерон	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие лек. преп. в КР МЗ РФ КР379/1 (2020 г)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 782н «Стандарт специализированной медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях (ЗН) молочной железы (МЖ) ПВ, С стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 20 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 756н «Стандарт СМП при ЗН МЖ III стадии (предоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 35 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 723н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (системное лекарственное, химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 705н «Стандарт СМП при ЗН МЖ IV стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 704н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (последующая лучевая терапия)», (средние сроки лечения 49 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 661н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-IV стадии при наличии внутритюбчатого метастаза (фото-динамическая терапия)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 645н «Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 612н «Стандарт СМП при первично-генерализованных и рецидивных формах ЗН МЖ IV стадии - первично: I-IV стадии - прогрессирующее (системное лекарственное, в т. ч. химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.12.2005 N 744 «Стандарт МП больным со ЗН МЖ», (средние сроки лечения 30, 60, 75 дней)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Трастузумаб	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Пертузумаб	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Бевацизумаб	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Палбоциклиб	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Рибосиклиб	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Эверолимус	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Латапиниб	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Трастузумаб эмтанзин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Апеллсис	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
абсма-циклиб	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие лек. преп. в КР МЗ РФ КР379/1 (2020 г)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 782н «Стандарт специализированной медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях (ЗН) молочной железы (МЖ) ПВ, С стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 20 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 756н «Стандарт СМП при III стадии (предоперационная лучевая терапия)», (средние сроки лечения 35 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 723н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (системное лекарственное, химиотерапевтическое, (средние сроки лечения 10 дней)»	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 705н «Стандарт СМП при ЗН МЖ IV стадии (хирургическое лечение)» (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 N 704н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-III стадии (послеоперационная лучевая терапия)» (средние сроки лечения 49 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 661н «Стандарт СМП при ЗН МЖ I-IV стадии при наличии внутрикожного метастаза (фотодинамическая терапия)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 645н «Стандарт СМП при ЗН МЖ 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)», (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 N 612н «Стандарт СМП при первично-генерализованных и рецидивных формах ЗН МЖ IV стадии - первично, I-IV стадии - прогрессирование (системное лекарственное, в т. ч. химиотерапевтическое, лечение)», (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.12.2005 N 744 «Стандарт МП больным со ЗН МЖ», (средние сроки лечения 30, 60, 75 дней)
1		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Дексаметазон	да	нет	да	да	да	нет	да	нет	нет	да	да
Преднизолон	да	нет	да	да	да	нет	да	нет	да	нет	да
Цианокобаламин	да	нет	да	нет	нет	да	нет	нет	да	нет	нет
Альбумин человека	да	нет	да	нет	нет	да	нет	нет	да	нет	нет
Флуконазол	да	нет	да	нет	нет	да	нет	нет	да	нет	да
Граниектрон	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Ондансетрон	да	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Трописектрон	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Диарбепозин альфа	да	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	нет
Эпоэтин альфа	да	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Эпоэтин бета	да	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	нет
Могра-мостим	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	нет

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Пэфил- грастим	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	нет
Леногра- стим	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Филгра- стим	да	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	да
Золедро- новая кислота	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет
Ибандро- новая кислота	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да
Клодро- новая кислота	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет
Пами- дроновая кислота	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да



КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
лекарственной терапии рака молочной железы
(код по МКБ-10 – C50)
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536
Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36
Подписано в печать 16.12.2021. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. 9,5 л. Тираж 100 экз. Заказ 1164.