

Дайджест

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, варианты рака молочной железы, диагностика, химиотерапия, антрациклиновые антибиотики, таксаны, антимиетаболиты, нетаксановые митотические ингибиторы, эндокринотерапия, таргетная терапия.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013

Представлены разделы обновленных в 2012–2013 гг. рекомендаций ESMO, RUSSCO, NCCN, касающиеся общих принципов современных алгоритмов диагностики и лекарственной терапии при раке молочной железы (РМЖ) и, в частности, метастатическом РМЖ (МРМЖ). Диагностика этой нозологической формы должна включать, кроме традиционных методов, определение биологического подтипа РМЖ, в отдельных случаях (при отягощенном наследственном анамнезе) — тестирование на наличие мутаций BRCA1/2. Следует учитывать данные о возможности различий в рецепторном статусе (экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/неи) между первичными и метастатическими опухолями. Медикаментозное лечение пациенток как с первичным РМЖ, так и МРМЖ, включает эндокринную терапию, химиотерапию, таргетную терапию. Выбор вида лечения, препаратов и режимов определяется подтипом опухоли, ее гормоночувствительностью, уровнем факторов риска, клинико-анамнестическими особенностями; при МРМЖ, кроме того, предшествующей лекарственной терапией. В каждом случае при выборе схемы медикаментозной терапии должны учитываться ожидаемая польза, возможные побочные эффекты, предпочтение больной.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает особое место в онкологии с точки зрения частоты этого заболевания, особенностей эпидемиологии, разнообразия биологических и молекулярных характеристик опухоли, широкого спектра методов лечения и неоднозначного прогноза. С 1990 г. зафиксирован ежегодный рост заболеваемости РМЖ на 1,5%. В то же время благодаря совершенствованию ранней диагностики и адъювантной системной терапии смертность от РМЖ в большинстве стран постепенно снижается. В 2008 г. в мире зарегистрировано 1 млн 380 тыс. новых случаев заболевания и 480 тыс. случаев смерти от РМЖ, в странах Европейского Союза — 332 и 89 тыс. соответственно. Хотя РМЖ по-прежнему развивается преимущественно у пациенток в постменопаузальный период, около ¼ случаев заболевания диагностируют у женщин в возрасте до 50 лет, а <5% — до 35 лет. По совокупным данным 40 стран Европы, заболеваемость РМЖ (мировой стандарт) в 2008 г. составила 62,8–88,4 на 100 тыс. женского населения, смертность — 16,7–24,3 на 100 тыс. [1–5]. В Украине заболеваемость РМЖ (мировой стандарт) в 2010 г. — 41,4, смертность — 17,1 на 100 тыс. женского населения [6].

В настоящее время приняты унифицированные практические рекомендации по диагностике и лечению РМЖ: ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), RUSSCO (Российского общества онкологов-химиотерапевтов), стандарты Министерства здравоохранения и Академии медицинских наук Украины [1, 2, 7–10].

ДИАГНОСТИКА

Согласно перечисленным рекомендациям первичное обследование пациенток должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий. **Клинико-лабораторное обследование:** сбор анамнеза (включающий оценку менструального статуса) и физикальное обследование; общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов; биохимический анализ крови, включая показатели функции печени, почек, щелочную фосфатазу. **Радиологическое обследование:** билатеральная маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ) и регионарных зон, по показаниям — магнитно-резонансная томография (МРТ) МЖ; R-графия грудной клетки, по показаниям — КТ/МРТ грудной клетки (КТ — компьютерная томография); УЗИ

органов брюшной полости и малого таза, по показаниям — КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием; сканирование костей и R-графия зон накопления радиофармпрепарата. Показаниями к проведению МРТ МЖ могут быть высокая плотность ткани МЖ (особенно у молодых женщин); наличие в семейном анамнезе РМЖ, ассоциированного с мутацией *BRCA*; наличие силиконовых имплантатов; позитивный статус аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ) при оккультной первичной опухоли в МЖ; подозрение на множественность опухолевых очагов [11]. Расширенное радиологическое исследование рекомендуется при планировании неоадьювантной системной терапии (для исключения метастатического поражения внутренних органов и костей), а также при позитивном статусе аксиллярных ЛУ, первичной опухоли ≥ 5 см, подтвержденных клинических или лабораторных данных, указывающих на возможное наличие метастазов [1]. **Патоморфологический диагноз** устанавливается с помощью трепанобиопсии или пункционной биопсии, что необходимо провести до всех видов лечебных воздействий. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливают в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей [12]. При назначении предоперационной системной терапии до начала лечения должно быть проведено полноценное клиническое стадирование. Трепанобиопсию или core-биопсию опухоли можно не выполнять, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае патоморфологическое исследование с описанием гистологического варианта, степени дифференциации, состояния краев резекции, а также определение прогностических молекулярных маркеров следует проводить в удаленной опухолевой ткани.

Определение молекулярных маркеров. В настоящее время безусловно рекомендовано исследование экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), эпидермального фактора роста (HER2/neu), а также маркера пролиферативной активности Ki-67. Уровень перечисленных маркеров имеет прогностическое значение и учитывается (особенно экспрессия ER и HER2/neu) при планировании терапии. Оценку рецепторного статуса предпочтительно проводить иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Результат должен включать данные о процентном содержании клеток, положительных по ER и PgR, и интенсивности окрашивания (метод DC. Allred или H-score). Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER2 и Ki-67. При спорном (++) результате ИГХ анализа HER2/neu следует проводить определение амплификации гена *HER2* методом *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization — FISH или chromogenic *in situ* hybridization — CISH). При отсутствии ресурсов для определения Ki-67 воз-

можно использовать характеристики «степень злокачественности» (G) [34, 35].

Отметим, что классификация РМЖ, основанная на вариациях набора экспрессируемых генов и корреляции генетических характеристик опухолевых клеток с отдаленными результатами лечения, предложена в 2000 г. [13]. На материале сравнительного исследования образцов нормальной ткани МЖ, ее доброкачественных и злокачественных опухолей из 8102 исследованных генов выбраны 427 с наибольшей вариабельностью экспрессии между различными подтипами опухолей. При изучении корреляции между выраженностью экспрессии 1753 генов и длительностью жизни пациенток оказалось, что влияние на последнюю имеют 264 гена [14]. Однако исследование столь широкого профиля экспрессии генов, имеющих прогностическую и/или предиктивную информативность, еще не рекомендовано к применению в клинической практике; их оценивают в 2 больших проспективных исследованиях III фазы (MINDACT и TAILORx) [36–38].

В клинической практике сегодня используют упрощенную классификацию генетически различных подтипов РМЖ, основанную на результатах ИГХ исследования опухолевого материала. Выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [13]: **люминальный А:** ER+ и/или PR+/HER2/neu-; **люминальный В:** ER+ и/или PR+/HER2/neu+; **HER2/neu+:** ER-/PR-/HER2/neu+; **базальноподобный:** ER-/PR-/HER2/neu-. Молекулярно-генетический анализ РМЖ с **тройным негативным фенотипом** показал, что только 70% таких опухолей являются истинно базальноподобными, остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы. Кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению обычно принадлежит к низкодифференцированному протоковому, тройным негативным фенотипом обладает ряд опухолей МЖ с более благоприятным прогнозом. К ним относятся медулярный, метапластический, аденокистозный РМЖ и др. [15, 16].

Генетическое обследование следует проводить при отягощенном наследственном анамнезе, а также у лиц молодого возраста. Семейный/наследственный РМЖ составляет в разных странах и этнических группах от 5 до 30% всех случаев этого заболевания; его возникновение связывают в настоящее время с мутациями, в первую очередь, генов *BRCA1/2* [17–21]. Риск возникновения РМЖ у носителей этих мутаций составляет 50–90%; анализ структурных изменений *BRCA1/2* у женщин с отягощенным семейным анамнезом может способствовать ранней диагностике заболевания [22, 23]. Частота мутаций *BRCA1/2* у больных РМЖ в разных регионах мира варьирует от 0–1% до 20%; в группах пациенток с отягощенным се-

мейным анамнезом — от 10% до 1/3 обследованных [24–28]. В Украине опубликованы результаты исследований, согласно которым у больных РМЖ частота мутаций названных генов составила 11,4; 9,1 и 3,8%; преобладали мутации *BRCA1*, частота мутаций *BRCA2* — 0,0 и 2,04% [29–31].

При *стадировании заболевания* должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е издание, 2010) [1, 32].

ЛЕЧЕНИЕ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Лечение больных РМЖ необходимо планировать при участии нескольких специалистов, включая хирурга, медицинского онколога (химиотерапевта) и радиолога, а также по возможности морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы. Следует оценить возможность наследственного рака и дать соответствующие рекомендации родственникам.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях РМЖ представлен на рисунке. Выбор метода (или методов) лекарственной терапии (табл. 1) основывается на принадлежности РМЖ к одному из биологических подтипов, описанных выше. Преоперационную ХТ проводят с использованием стандартных режимов, применяемых и при АХТ с обязательным соблюдением дозовых и временных параметров (табл. 2). Системную АХТ назначают для снижения риска рецидива заболевания, соблюдая условия приемлемой токсичности. В настоящее время наиболее значимыми факторами при выборе адъювантной терапии являются экспрессия ER/PgR и HER2/neu. Опухоли с определяемой ($\geq 1\%$ клеток) экспрессией гормональных рецепторов рассматривают как гормоночувствительные; опухоли без экспрессии ER/PgR — как гормононечувствительные. Больные с гормоночувствительным РМЖ должны полу-

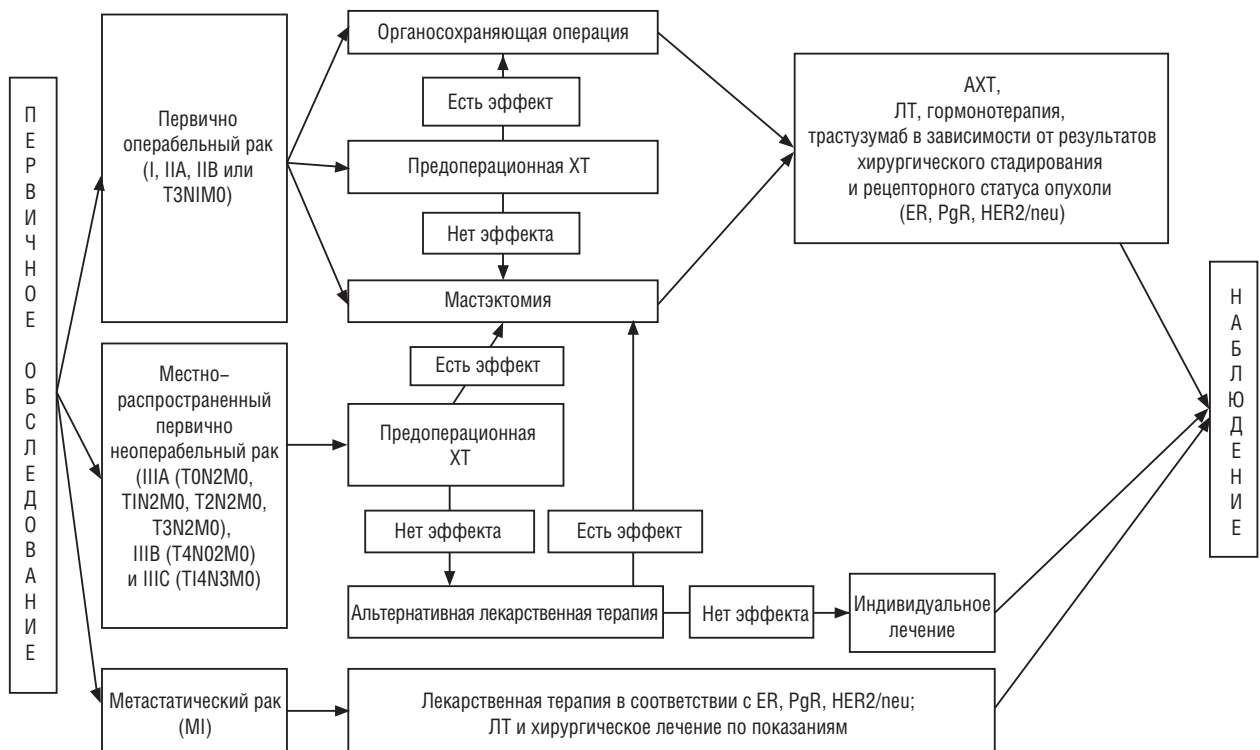


Рисунок. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях РМЖ [8]. Тут и далее: ХТ — химиотерапия; АХТ — адъювантная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия

Таблица 1

Выбор метода адъювантной системной терапии в зависимости от биологического типа опухоли [8]

Биологический подтип	Вариант терапии	Комментарии
Люминальный А	Только эндокринная терапия (ЭТ)	Возможно проведение ХТ в отдельных случаях высокого риска рецидива (например при большом количестве пораженных подмышечных ЛУ)
Люминальный В (HER2/neu (-))	ЭТ ± ХТ (для большинства больных)	Назначение ХТ, а также ее варианта могут зависеть от уровня рецепторов, факторов риска, а также предпочтений больной
Люминальный В (HER2/neu (+))	ХТ + анти-HER2 терапия + ЭТ	Нет данных в пользу отказа от ХТ в этой группе
HER2/neu (+) (не люминальный)	ХТ + анти-HER2 терапия	Больные с очень низким риском рецидива (pT1aN0) без системной терапии
Тройной негативный (протоковый)	ХТ	
Особые гистологические типы: гормоночувствительный (крибозный, тубулярный, муцинозный), гормононечувствительный (апокринный, медулярный, аденокистозный, метастатический)	ЭТ + ХТ	Медулярный и аденокистозный варианты могут не требовать адъювантной ХТ (при N0)

Таблица 2

Стандартные режимы АХТ [1, 8, 9]

FAC* [8, 9] (FE ₁₀₀ C) [1, 40]	Флуороурацил 500 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² внутривенно, 6 циклов, 1 раз в 3 нед
CAF* [8] (CE _{1,8} F) [1, 41, 42]	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й день + доксорубин 30 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, флуороурацил 500 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, 6 циклов, 1 раз в 4 нед
AC [1, 8, 9, 39]	Доксорубин 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно 1 раз в 3 нед
ACx4 → Dx4 [1, 8, 43]	AC 4 цикла, 1 раз в 3 нед, в дальнейшем доцетаксел 75 мг/м ² 4 цикла, 1 раз в 3 нед
ACx4 → Px12 [1, 8, 43, 44]	AC 4 цикла, 1 раз в 3 нед, в дальнейшем паклитаксел 80 мг/м ² 12 циклов, 1 раз в нед
CMF** [1, 8, 9, 45]	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й день + метотрексат 40 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + флуороурацил 600 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, 6 циклов, 1 раз в 4 нед
DC** [1, 8, 46]	Доцетаксел 75 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно 4–6 циклов, 1 раз в 3 нед

*Возможна замена доксорубина на эпирубин в равно эффективной дозе (50–100 мг/м²) [8]. **При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

Таблица 3

Режимы АХТ с трастузумабом [8]

ACx4 → Dx4 + трастузумаб	AC 4 цикла → D 4 цикла (см. табл. 2) + трастузумаб 8 мг/кг (→ поддерживающая доза 6 мг/кг) 1 раз в 3 нед 4–17 циклов
ACx4 → Px12 + трастузумаб	AC 4 цикла → P 12 циклов 1 раз в 3 нед + трастузумаб 8 (→ 6) мг/кг 1 раз в 3 нед 4–17 циклов
DCr** + трастузумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² + карбоплатин AUC6 6 циклов 1 раз в 3 нед + трастузумаб 8(→ 6) мг/кг 1 раз в 3 нед ≤ 4–17 циклов

*При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

чать ЭТ в самостоятельном режиме (люминальный А вариант) или в комбинации с ХТ (люминальный В вариант). У пациентов с гормонорезистентным РМЖ следует применять ХТ, но не ЭТ. В дополнение к ЭТ или ХТ больным с высокой экспрессией или амплификацией HER2/neu должна быть назначена адъювантная терапия трастузумабом (гуманизированные моноклональные антитела — МКАТ, избирательно взаимодействующие с внеклеточным доменом HER2) [33] (см. табл. 1, табл. 3). В каждом случае при выборе лекарственной терапии следует учитывать ожидаемую пользу, возможные побочные эффекты и предпочтение больной.

АХТ должна начинаться в течение ближайших 3–4 нед после операции и предшествовать ЭТ и ЛТ. Факторами, свидетельствующими о необходимости АХТ, являются высокая степень злокачественности (G3), высокий пролиферативный потенциал (Ki-67 > 30%), отсутствие или низкий уровень гормональных рецепторов, положительный HER-2/neu-статус, а также тройной негативный вариант РМЖ. Наличие метастазов в подмышечных ЛУ само по себе не является показанием к назначению АХТ, хотя при поражении > 3 ЛУ большинство авторов считают ее проведение необходимым даже при высокой гормонозависимости опухоли.

Основной части пациенток в 1-й линии терапии рекомендованы антрациклинсодержащие режимы [54, 55]. Антрациклиновым антибиотикам,

в частности доксорубину (А), посвящено большое количество исследований. Препарат является одним из наиболее эффективных цитостатических агентов, используемых в ХТ при онкологических заболеваниях в течение последних десятилетий. Его широко применяют в клинической практике для лечения больных со злокачественными опухолями лимфоидной и кровяной ткани, эпителиальными и соединительнотканными злокачественными новообразованиями. Внедрение антрациклинов позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Эти препараты обладают широким спектром действия, но способны вызывать ряд побочных эффектов; дозолимитирующими являются кардиотоксичность и миелосупрессия. Помимо токсических эффектов, применение доксорубина ограничивает феномен лекарственной резистентности [55]. Во 2-й линии ХТ у пациенток с РМЖ наиболее широко применяют таксаны, в частности паклитаксел (Р), — мощный митотический ингибитор, который способен также усиливать апоптоз опухолевых клеток и обладает антиангиогенной активностью [56].

Люминальный А вариант наименее чувствителен к ХТ. При люминальном В и HER2/neu+ вариантах в схему лечения должны включаться как антрациклины, так и таксаны. При тройном негативном варианте целесообразно также включение в схему алкилирующих агентов (циклофосфамид). Кроме перечисленных в табл. 2 режимов АХТ, в европейских стандартах приведены также следующие: доксорубин (или эпирубин) 4 цикла, каждые 3 нед, в дальнейшем — CMF 4 цикла, каждые 4 нед [48, 49]; AP 4 цикла, каждые 3 нед, в дальнейшем — CMF 4 цикла, каждые 4 нед [50]; DCarboH (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб) 6 циклов, каждые 3 нед [51]; DAC (доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид) 6 циклов, каждые 3 нед [52]; FEC₁₀₀ 3 цикла, каждые 3 нед, D 3 цикла каждые 3 нед [53]. Интенсификация доз ХТ, а также использование гемопоэтических факторов роста для предотвращения редукции доз или сокращения интервалов между циклами российскими стандартами не рекомендовано [8]; в европейские стандарты включен режим: dd (dose dense) AC в дальнейшем — ddP по 4 цикла с интервалом в 2 нед по показаниям в сопровождении G-CSF (филграстима) [1, 47].

Больные в пре- и постменопаузе с гормоночувствительными опухолями должны получать адъювантную ЭТ в течение как минимум 5 лет. ЭТ пациенток с РМЖ (препараты, режимы) имеет особенности в зависимости от функции яичников. Согласно Сент-Галленскому консенсусу 2009 г. лишь ЭТ показана пациенткам с низким уровнем факторов риска: высокая экспрессия в опухоли ER/PgR, степень анаплазии G1, низкая пролиферативная активность (Ki-67 ≤ 15%), pT ≤ 2 см, отсутствие экстенсивной перитуморальной васку-

лярной инвазии, отсутствие поражения ЛУ. Показаниями для сочетания ЭТ и ХТ являются низкий уровень ER/PgR, G3, Ki-67 > 30%, pT > 5 см, наличие перитуморальной инвазии сосудов, поражение ≥ 4 ЛУ. Рекомендуется учитывать и предпочтение пациентки, особенно при промежуточных характеристиках РМЖ (G2, Ki-67 16–30%, pT 2,1–5,0 см, поражение 1–3 ЛУ) [1]. Адьювантная ЭТ должна начинаться после завершения АХТ, если таковая показана, и может сочетаться с введением трастузумаба и ЛТ [8]. Адьювантная ЭТ (препараты, режимы) имеет особенности в зависимости от функции яичников. Это вид терапии чрезвычайно важен в лечении больных РМЖ (включая метастатический РМЖ — МРМЖ) и требует отдельного анализа и обобщения. Поэтому рекомендуем заинтересованным читателям публикации [1, 2, 7, 8].

Прогноз при лечении пациенток с РМЖ зависит от морфологических и биологических характеристик опухоли, ее распространенности, клинко-патфизиологических особенностей организма больной (возраст, период жизни — репродуктивный/перименопаузальный, наличие эндокринопатий, метаболического синдрома, мутации *BCRA1/2*). Важным показателем является ответ опухоли на 1-ю линию лекарственного лечения: наиболее благоприятные отдаленные результаты отмечаются при полном первичном ответе новообразования (полная регрессия). В целом риск прогрессирования заболевания достигает пика на 2-м году после установления диагноза, однако остается на уровне 2–5% в год в течение 5–20 лет. Наиболее позднее прогрессирование РМЖ описано более чем через 20 лет после первичного выявления и лечения [57–60].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С МРМЖ (РЕЦИДИВОМ БОЛЕЗНИ)

При впервые установленном диагнозе РМЖ IV стадию (M1) процесса выявляют у 5–10% пациенток; в Украине в 2011 г. из числа впервые заболевших IV стадия РМЖ зарегистрирована у 7,6% [2, 6]. Более чем 5-летнюю выживаемость таких пациенток отмечают в 1/5 случаев. Частота прогрессирования РМЖ после первичного лечения достигает 30% случаев без поражения ЛУ и 70% — при поражении ЛУ. Сроки прогрессирования заболевания, как уже упоминалось выше, могут широко варьировать.

С прогрессированием болезни связан не только рост количества больных МРМЖ, но и увеличение числа случаев резистентности к лечению и высокий уровень летальности. В частности, только в США в 2009 г. с МРМЖ было связано более 40 тыс. летальных исходов [61]. Соответственно, разработка эффективных терапевтических стратегий для этой категории пациенток становится важной проблемой здравоохранения. Хотя использование в клинической практике новых терапевтических режи-

мов позволило повысить результативность лечения при МРМЖ, влияние лекарственной терапии на выживаемость и качество жизни этой категории больных остается предметом дискуссии. По мнению одних авторов, МРМЖ некурабелен и все лечебные режимы носят паллиативный характер, по данным других — применение современных препаратов и схем лечения позволяет увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество [62–65].

Проведен анализ 5485 работ, опубликованных с 1980 по 2011 г., представляющих результаты 134 рандомизированных клинических испытаний различных режимов системной ХТ, в которых взяли участие 38 090 пациенток с МРМЖ. В 99 исследованиях проводили 1-ю линию терапии, в 35 — лечение рефрактерных пациенток. В качестве сравниваемых критериев эффективности лечения проанализированы общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ) и время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ). Частота применения АХТ при МРМЖ значительно возросла: в 80-е годы ее получали в среднем 0,07% пациенток, в течение последнего десятилетия — 48,0%. За 30 лет достигнут существенный прогресс в увеличении ОВ: рост медианы длительности жизни больных, получавших ХТ 1-й линии, составил в среднем 0,39 мес ($p < 0,001$) на каждый год исследования; ранее леченных больных — 0,19 мес ($p = 0,001$). Однако не выявлены статистически существенные изменения БРВ и ВДПЗ. Увеличение ОВ связано с применением новых химиотерапевтических препаратов, особенно у ранее не леченных больных [63].

Проведен ретроспективный анализ результатов ХТ у 980 больных МРМЖ (с экспрессией ER/PgR), получавших лечение в период с 2000 по 2008 г. По данным 2010 г., медиана времени наблюдения составила 146 мес (от 48 до 198 мес). Медиана ОВ уменьшалась с увеличением числа линий ХТ: от 34,8 мес — для 1-й линии до 8,2 мес — для 7-й и последующих линий. Медиана времени до исчезновения эффекта лечения (time to treatment failure — TTF) составляла соответственно 9,2; 7,8 и 6,4 мес для 1; 2; 3-й линии ХТ без существенного уменьшения при дальнейшем увеличении количества линий лечения. Полученные данные не имели достоверных различий с результатами лечения больных МРМЖ, неэкспрессирующим ER/PgR. Унивариантный анализ факторов, положительно влияющих на ОВ и ВДПЗ, позволил выделить: позитивный рецепторный статус, проведение ЭТ, АХТ, отсутствие метастазов в печени, ответ метастатических очагов на ХТ. По результатам мультивариантного анализа отмечено достоверное влияние ($p < 0,001$) на ОВ лишь одного показателя — ВДПЗ после каждой линии ХТ (независимо от рецепторного статуса). По мнению авторов, увеличение числа линий ХТ способствует продлению

жизни, в то время как число линий ХТ не оказывает статистически значимого влияния на исход заболевания [64]. По данным мультивариантного анализа при прочих равных условиях ОВ пациенток с МРМЖ зависит от количества пораженных метастазами органов, симптоматики (асимптоматичности) на момент установления диагноза МРМЖ, степени дифференцирования и рецепторного статуса опухолевых клеток, локализации первичной опухоли [65].

В последние годы активно изучают молекулярные маркеры МРМЖ. Используя библиотеку генов, включающую 3230 экзонов 182 генов и 37 интронов 14 генов, ассоциированных с канцерогенезом, исследовали образцы 30 первичных и 37 метастатических опухолей. В 65 из них идентифицировано по крайней мере 1 нарушение. Выявлены точечные мутации в *PIK3CA*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *ARID1A*, *AKT1*, *NF1*, *FBXW7* и *FGFR*; амплификации *HER2*, *PIK3CA*, *IGF1R*, *AKT2*, *MDM2*, *MCL1* и гомозиготная делеция *CDKN2A*. 85% выявленных нарушений совпадали в первичных и метастатических опухолях, однако у 11 пациенток отмечены различия между первичными и метастатическими опухолями хотя бы по одной альтерации, что указывает на возможность (целесообразность) индивидуализации терапии не только при РМЖ, но и МРМЖ [66].

Среди МРМЖ разных локализаций значительное внимание привлекают метастазы в мозг, что обусловлено их наиболее неблагоприятным клиническим течением. При сравнительном изучении молекулярного профиля (СК 5/6, EGFR, HER2/neu, ER/PgR, тройной негативный РМЖ) первичных опухолей и метастазов в мозг 209 больных МРМЖ не выявлено существенных различий в экспрессии изученных маркеров, однако установлена возможная связь между экспрессией базальных цитokerатинов СК 5/6 и развитием множественных (но не единичных) метастазов [67]. В рекомендациях NCCN подчеркнута существование различий в рецепторном статусе первичной опухоли и МРМЖ: переход от ER– к ER+ статусу регистрировали в 3,4–60,0%, от ER+ к ER– — в 7,2–31,0%, от HER2– к HER2+ — в 0,7–20% случаев [7, 68, 70–77]. У 32% (288 из 1420 случаев) пациенток с HER2/neu– МРМЖ выявлены циркулирующие HER2/neu+ опухолевые клетки.

На ASCO 2012 представлены результаты первого исследования III фазы, в котором продемонстрирована эффективность (увеличение БРВ) включения лапатиниба в схемы стандартной ХТ на основе выявления HER2/neu в циркулирующих опухолевых клетках при отсутствии экспрессии этого рецептора в метастатических клетках [69]. Считают, что дискордантность между первичными опухолями и МРМЖ может быть связана с несколькими факторами, включающими гетерогенность опухоли, изменения биологических свойств опухолевых клеток

в течение болезни, разное влияние первичного лечения на отдельные клоны клеток. Наконец, различия могут быть связаны с методическими погрешностями и воспроизводимостью результатов методик исследования.

При наличии клинических подозрений относительно рецидива болезни необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скинтиграфических методов с выполнением общего и биохимического анализов крови. Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением ER, PgR, HER2/neu и Ki-67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного МРМЖ, а также в метастатических очагах (во всех возможных случаях) при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ. Оценка степени распространения болезни и факторов риска, учитываемых при планировании терапии МРМЖ, предполагает проведение следующих процедур: сбор данных анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение состояния функции яичников; общий осмотр, оценка общего состояния, определение показателей крови (общего анализа крови, оценки функции печени и почек, уровня кальция); для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости; по показаниям — КТ/МРТ соответствующих зон; при наличии симптомов — сканирование костной системы с подтверждением с помощью R-графии, по показаниям — КТ/МРТ; КТ и/или МРТ центральной нервной системы — по показаниям; в случаях, когда данные традиционных методов радиологического обследования двусмысленны или противоречивы, целесообразно проведение ПЭТ/ПЭТ-КТ (ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография) [2, 78].

Терапия при изолированных местно-регионарных рецидивах должна проводиться аналогично лечению при наличии первичной опухоли с подключением необходимых адъювантных методов. Лечение пациенток с метастатической болезнью обычно включает ХТ и/или ЭТ в сочетании с таргетными препаратами или без них. Единого стандарта лекарственной терапии при МРМЖ не существует. Выбор режима терапии базируется на информации о молекулярно-биологических характеристиках опухоли, оценке факторов риска, а также клинико-анамнестических особенностях (табл. 4, 5). Лечение при диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности [2, 7, 8]. При метастатической болезни показано назначение ХТ или ЭТ в зависимости от экспрессии ER/PgR. ЛТ можно использовать в качестве составной части паллиативного лечения. При единичных ограниченных метастатических очагах может рассматриваться их хирургическое удаление. При ли-

Таблица 4
Факторы, учитываемые при выборе метода лечения при МРМЖ [2, 8]

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

Таблица 5
Выбор метода лекарственной терапии диссеминированного РМЖ в зависимости от особенностей болезни [2, 7, 8]

Клинические факторы	ХТ	ЭТ
Течение	Агрессивное	Индолентное
Симптомы	Выражены	Отсутствуют или выражены слабо
Локализация метастазов и их количество	Множественное поражение внутренних органов	Преимущественное поражение ЛУ, мягких тканей, костей
Возраст, функция яичников	Молодой возраст, пременопауза	Пожилой и старческий возраст, менопауза
Содержание ER и/или PgR	Отсутствие или низкий уровень	Высокий уровень ER и/или PgR
Безрецидивный период после первичного лечения	Короткий (< 12 мес)	Длительный (> 12 мес)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Предшествующая ЭТ, в том числе адъювантная, неэффективна	Предшествующая ЭТ, в том числе адъювантная, эффективна
HER2/neu	Положительный	Отрицательный
Ki-67	Высокий	Низкий

Таблица 6
ЭТ, рекомендуемая при МРМЖ

Селективные модуляторы ER	Тамоксифен 20 мг/сут; торемифен 60–120 мг/сут [2, 7, 8]
Антагонисты ER	Фулвестрант 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц (в 1-й мес – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) [2, 7, 8]
LHRH-аналоги	Гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 4 нед; лейпролин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 4 нед [2, 7, 8], бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 4 нед [8]; трипторелин [2]
Третье поколение ингибиторов ароматазы	Нестероидные: анастрозол 1 мг/сут, летрозол 2,5 мг/сут [2, 7, 8] Стероидные: экземестан 25 мг/сут [2, 7, 8]
Прогестины	Медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут, мегестрола ацетат 60 мг/сут [2, 7, 8]

тических метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение бисфосфонатов в комбинации с препаратами кальция и витамина D. Бисфосфонаты (золедроновая кислота и памидроновая кислота в США, ибандроновая кислота и клодронат в европейских странах) назначают в дополнение к ХТ или ЭТ [78–83].

ЭТ является стандартом 1-й линии терапии распространенного гормонозависимого РМЖ (см. табл. 5, табл. 6), за исключением быстро про-

грессирующих вариантов болезни, при которых необходимо достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с недостаточной гормоночувствительностью опухоли. В рекомендациях NCCN отмечена минимальная токсичность ЭТ (в сравнении с ХТ) и ее предпочтительность при наличии соответствующего рецепторного статуса [7]. HER2/neu+ статус не является противопоказанием для ЭТ, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER2/neu– опухолями. Выбор варианта ЭТ должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую ЭТ, если таковая проводилась, функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли. Отметим, что помимо препаратов ЭТ, перечисленных в табл. 6, в рекомендациях ESMO и NCCN упомянуты применение анаболических стероидов (нандролон деканоат) [8], андрогенов (флуоксиместерон) [7], высоких доз эстрогенов (ethinyl estradiol) [7, 8], хирургическая или лучевая оофорэктомия [7]. Поддерживающая ЭТ, назначаемая непосредственно после ХТ, то есть в отсутствие признаков прогрессирования, не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант. Одновременное назначение ХТ и ЭТ не рекомендуется. Алгоритм выбора ЭТ подробно описан в рекомендациях [2, 7, 8]. ЭТ диссеминированного РМЖ проводят до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. Больным с очевидными признаками резистентности к ЭТ следует назначить ХТ или предложить участие в клинических исследованиях. Резистентность к ЭТ может иметь место у пациенток с ER+ статусом достаточно часто; одним из ее механизмов является активация сигнального пути mTOR [84]. Эффективность сочетания препаратов ЭТ с оральным ингибитором mTOR эверолимусом исследуют в клинических испытаниях II и III (VOLERO 2) фазы [85, 86].

ХТ показана больным МРМЖ, у которых выявлен: тройной негативный РМЖ; HER2/neu+ РМЖ; люминальный РМЖ, резистентный к ЭТ. Стандарта ХТ 1-й линии при диссеминированном РМЖ нет. Выбор режима ХТ (табл. 7) должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и организма больного, а также состав и эффективность АХТ, если таковая проводилась (см. табл. 4). Если антрациклины не назначались ранее, то в 1-й линии следует отдать им предпочтение. Как указано в рекомендациях, последовательное применение цитостатиков равно эффективно комбинированной ХТ в отношении сроков жизни, при этом монохимиотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни [8]. Поэтому при отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста, предпочте-

Химиотерапевтические режимы, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ [2, 7, 8]

Безантрациклиновые	СМФ: циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й день + метотрексат 40 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + флуороурацил 600 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; капецитабин 2,5 г/м ² <i>per os</i> в 1–14-й день каждые 3 нед; капецитабин 2 г/м ² <i>per os</i> в 1–14-й день + винорельбин 25 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед; винорельбин 25 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед; иксабепилон 40 мг/м ² в 1-й день + капецитабин 2 г/м ² в 1–14-й день каждые 3 нед (при резистентности к таксанам и антрациклинам); иксабепилон 40 мг/м ² в монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); этопозид 100 мг/сут внутрь в 1–10-й день каждые 3 нед
Антрациклиновые	АС: доксорубин 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно каждые 3 нед; ЕС: эпирубицин 75 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед; FAC: флуороурацил 500 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² внутривенно каждые 3 нед; FEC: флуороурацил 500 мг/м ² в 1-й день + эпирубицин 50–100 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед; САФ: циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й день + доксорубин 30 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, флуороурацил 500 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м ² 1 раз в 4 нед (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов); доксорубин 60–75 мг/м ² каждые 3 нед или 20 мг/м ² еженедельно; эпирубицин 60–90 мг/м ² каждые 3 нед;
Таксановые	Паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно; доцетаксел 75 мг/м ² каждые 3 нед; паклитаксел 80 мг/м ² + карбоплатин AUC2 еженедельно; доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + капецитабин 2 г/м ² в 1–14-й день каждые 3 нед;
Режимы с анти-HER2 препаратами	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1; 8; 15-й дни каждые 4 нед + карбоплатин AUC2 в 1; 8; 15-й дни каждые 4 нед + трастузумаб 2 мг/кг* еженедельно; доцетаксел 75 мг/м ² + трастузумаб 6 мг/кг** каждые 3 нед; капецитабин 2 г/м ² в 1–14-й день каждые 3 нед + лапатиниб 1250 мг/сут ежедневно

*Первая доза 4 мг/кг. **Первая доза 8 мг/кг.

ние следует отдать последовательному назначению одиночных препаратов (см. табл. 7) [8]. В то же время в рекомендациях NCCN отмечено, что имеются убедительные доказательства превосходства эффективности комбинированных режимов ХТ в сравнении с последовательным назначением отдельных препаратов [7].

ХТ с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности и должна подбираться индивидуально для каждого пациента. Длительную стабилизацию при минимальной токсичности следует расценивать как положительный эффект лечения, что не является основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартных подходов к проведению 2-й и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после 3-й линии может подлежать обсуждению для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ. Высокодозная ХТ вне рамок клинических исследований не рекомендуется. Имеется ограниченная информация, что продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания может быть увеличена при постоянном применении ХТ по сравнению с короткими курсами ХТ [7].

С учетом эффективности, токсичности и особенностей применения отдельных химиопрепара-

тов в рекомендациях NCCN в качестве предпочтительных указаны: антрациклины (доксорубин, эпирубицин и пегилированный липосомальный доксорубин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел, альбуминсвязанный паклитаксел), антиметаболиты (капецитабин, гемцитабин), нетаксановые митотические ингибиторы (винорилбин, эрибулин) [7]. В последующий перечень входят циклофосфамид, карбоплатин, цисплатин, иксабепилон [7]. В дополнение к режимам ХТ, приведенным в табл. 7, можно упомянуть перечисленные в рекомендациях [2] комбинации препаратов: паклитаксел + гемцитабин; паклитаксел + винорельбин; режимы на основе препаратов платины (например цисплатин + флуороурацил, карбоплатин + гемцитабин); винорельбин + гемцитабин; оральный циклофосфамид с/без метотрексата (метронная ХТ).

Больные с гиперэкспрессией/амплификацией HER2/neu+ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ЭТ (при люминальных В опухолях). В качестве 1-й линии рекомендуют трастузумаб (если его не назначали с адьювантной целью). Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом. При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой режима ХТ или переход на лапатиниб (1250 мг/сут ежедневно в комбинации с капецитабином; 1500 мг/сут ежедневно в комбинации ингибиторами ароматазы) (см. табл. 6, 7) [2, 7, 8]. Проводят клинические исследования различных

режимов терапии HER2+ МРМЖ с включением пертузумаба (гуманизированные МкАТ, ингибирующие обусловленную связыванием с лигандом димеризацию HER2 и последующую активацию его сигнального пути). Пертузумаб и трастузумаб связывают разные эпитопы HER2, демонстрируют комплементарный механизм действия и повышение объективного ответа опухоли при сочетанном применении [87].

В рекомендациях ESMO [2] упомянут также антиангиогенный препарат бевацизумаб (МкАТ к фактору роста эндотелиальных клеток), который в Европе применяют в 1-й линии терапии в комбинации с паклитакселом или капецитабином у больных МРМЖ с ограниченными опциями лечения с учетом баланса между побочными эффектами и результатом, а также стоимостью лечения.

Для лечения пациенток с МРМЖ ведутся активные разработка и исследование новых режимов и комбинаций введения паклитаксела и препаратов целенаправленного молекулярного действия (ингибитор mTOR — эверолиму; необратимые ингибиторы тирозинкиназ семейства ErbB — афатиниб, нератиниб; ингибитор киназ ряда критических для злокачественной трансформации белков SRC, cKIT, BCR/ABL, PDGFR β — дазатиниб; ингибитор киназ VEGFR 1, 2, 3 — тивозаниб). Перспективность такой стратегии определяется отсутствием значительного повышения токсичности лечения, а также возможностью его индивидуализации на основе молекулярно-генетического типирования опухолей. Следует отметить, что в современных исследованиях, посвященных лечению при МРМЖ, в ряде случаев при разработке новых схем паклитаксел выступает в роли золотого стандарта; в частности, на его фоне исследуют эффективность таргетных препаратов, влияющих на различные молекулярные мишени. Описание дизайна и результатов этих исследований приведено в публикации [56].

Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 мес ЭТ и 2–3 циклов ХТ. Эффективность оценивают на основании данных общего осмотра, жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов исследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в том числе с оценкой зон, не принятых во внимание до начала терапии. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. Пациенты должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, воз-

можных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

В заключение отметим, что ряд препаратов, включенных в современные рекомендации по лекарственной терапии при РМЖ (в том числе МРМЖ), в Украине представлены в том числе препаратами компании «Тева Украина»: Доксорубин-Тева, Паклитаксел-Тева, Эпилем-Тева (эпирубин), Винорелбин-Тева, Мегаплекс (мегестрол), Блостокарб РУ (карбоплатин), Цисплатин-Тева, Метотрексат-Тева, Вераплекс (медоксипрогестерон), ТеваГрастим (филграстим).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aebi S, Davidson T, Gruber G, *et al.* Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; **22** (Suppl 6): vi12–vi24.
2. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; **23** (Suppl 7): vi11–vi19.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2893–2917.
4. Autier P, Boniol M, Lavecchia C *et al.* Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; **341**: e3620.
5. Janssen-Heijnen ML, Gondos A, Bray F *et al.* Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2520–8.
6. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац онкоцентростру України, 2012; (13): 46–7.
7. Network NCC. 2013 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Updates, Version 2.2013.
8. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов. 2012, Ноябрь: 37–50. RosOncoWeb/ RUSSCO.
9. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих. Онкологія (приложение) 2008; **10** (1): 5–9.
10. Стандарти обстеження та лікування хворих на злоякісні новоутворення. www.onko.com.ua/stand.php
11. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 1296–316.
12. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; **406**: 747–52.
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 10869–74.
15. Тюляндін СА, Стеніна МБ, Фролова МА. Тройной негативный рак молочной железы. *Практ онкол* 2010; **11** (4): 247–52.
16. Carey L, Winer E, Vialt G, *et al.* Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; **7** (12): 683–92.
17. Имянитов ЕН. Наследственный рак молочной железы. *Практ онкол* 2010; **11** (4): 258–66.
18. Abielovich D, Kaduri L, Lerer I, *et al.* The founder mutation 185delAG and 5382insC in *BRCA1* and 6174delT in *BRCA2* appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet* 1997; **60**: 505–14.

19. **Balmana J, Diez O.** *BRCA* in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2009; **20** (Suppl 4): 19–20.
20. **Narod SA, Rodríguez AA.** Genetic predisposition for breast cancer: *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Salud Publica Mex* 2011; **53** (5): 420–9.
21. **Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomariova DN, et al.** High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; **7** (1): 5.
22. **Иванов ВГ.** Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы. *Практ онкол* 2002; **3** (1): 1–5.
23. **Smith KL, Isaacs C.** *BRCA* mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J* 2011; **17** (6): 492–9.
24. **Фарахтидинова АР, Федорова СА, Николаева ТИ и др.** Анализ мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *NBS1* у больных раком молочной железы из республики Саха (Якутия). *Якут мед журн* 2009; **2**: 91–3.
25. **Ginsburg OM, Dinh NV, To TV, et al.** Family history, *BRCA* mutations and breast cancer in Vietnamese women. *Clin Genet* 2011; **80** (1): 89–92.
26. **Berghthorsson JT, Ejlertsen B, Olsen JH, et al.** *BRCA1* and *BRCA2* mutations status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age. *J Med Genet* 2001; **38**: 361–8.
27. **Janavicius R.** Founder *BRCA1/2* mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010; **1**: 397–412.
28. **Ratajska M, Brozek I, Senkus-Konefka E, et al.** *BRCA1* and *BRCA2* point mutations and large rearrangements in breast and ovarian cancer families in Northern Poland. *Oncol Rep* 2008; **19** (1): 263–8.
29. **Pacci X.** Молекулярно-генетичні маркери раку молочної залози у осіб різних вікових груп [Автореф дис... канд біол наук]. Київ: Наук. центр радіаційної. Медицини АМНУ, 2008. 20 с.
30. **Zakharova LM, Gorovenko NG, Podolskaya SV, et al.** Breast cancer immunohistochemical features in young women with *BRCA1/2* mutations. *Exp Oncol* 2009; **31** (3): 174–8.
31. **Кіцера НІ, Шпарик ЯВ, Білінський БТ та ін.** Аналіз мутацій у генах *BRCA1/2* у хворих на сімейний рак молочної залози, які проживають у Львівській області (Україна). *Онкологія* 2012; **14** (1): 44–9.
32. National Cancer Institute. PDQ_ Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
33. Трастузумаб в лечении пациенток с HER2+ раком молочной железы: итоги и перспективы. Дайджест по материалам: www.thelancet.com/oncology Published online August 9, 2012 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7)). *Онкология* 2012; **14** (4): 299–303.
34. **Harris L, Fritsche H, Mennel R et al.** American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5287–312.
35. **Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 118–145.
36. **Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al.** Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 55–65.
37. **Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al.** The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **120**: 655–61.
38. **Paik S, Tang G, Shak S et al.** Gene Expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3726–34.
39. **Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al.** Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1483–96.
40. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 602–11.
41. **Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al.** American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3784–96.
42. **Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al.** Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 5166–70.
43. **Sparano JA, Wang M, Martino S, et al.** Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1663–71.
44. **Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1673–84.
45. **Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al.** 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; **330**: 217.
46. **Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al.** Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1177–83.
47. **Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al.** Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1431–9.
48. **Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M.** Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 2134–40.
49. **Poole CJ, Earl HM, Hiller L, et al.** Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1851–1862.
50. **Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al.** Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2474–81.
51. **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.** Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Cancer Res* 2009; **69**: 500s–500s.
52. **Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.** Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2302–13.
53. **Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al.** Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-

- positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5664–71.
54. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO) /Под ред.: *СА Тюлядина, ДА Носова, НИ Переводчиковой*. Москва: РОНЦ им. Блохина РАМН, 2009. 288 с.
55. **Семиглазов ВВ, Топузов ЭЭ**. Рак молочной железы. Москва: МЕДпресс-информ 2009. 172 с.
56. Современные представления о возможностях применения паклитаксела в лечении больных метастатическим раком молочной железы (ASCO 2012). *Онкология* 2012; **14** (4): 304–10.
57. **Saphner T, Tormey DC, Gray R**. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2738–46.
58. **Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al**. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; **295**: 1658–67.
59. **Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS**. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1683–90.
60. **Li CI, Daling JR, Porter PL, et al**. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 5312–8.
61. **Jamal A, Siegel R, Ward E, et al**. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; **59**: 225–49.
62. Маммология: национальное руководство/Под ред.: *ВП Харченко, НИ Рожковой*. Москва, 2009. 328 с.
63. **Mukonje T, Santana-Davila R**. Evaluation of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), or time to progression (TTP) in systematic review of randomized clinical trials (RCT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. *J Clin Oncol* 2012; **30** (suppl; abstr 1089).
64. **Palumbo R, Bernardo A, Riccardi A, et al**. Multiple chemotherapy (CT) lines in metastatic breast cancer (MBC): Which survival benefit for women with hormone receptor (HR)-positive disease. ASCO Annual Meet, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. *J Clin Oncol* 2012; **30** (suppl; abstr 589).
65. **Himsl IK, Ditsch N, Lenhard MS, et al**. Prognostic impact of local therapy of the primary tumor in metastatic breast cancer. ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. *J Clin Oncol* 2012; **30** (suppl; abstr 1114).
66. **Meric-Bernstam F, Frampton G, Ferrer-Lozano J, et al**. Cancer gene profile of metastatic breast cancer. ASCO Ann Meet June 1–5, Chicago, IL, 2012: 1015, Post Discus Sess.
67. **Brogi E, Murphy CG, Johnson ML, et al**. Breast carcinoma with brain metastases: clinical analysis and immunoprofile on tissue microarrays. *Ann Oncol* 2011; **22**: 2597–603.
68. **Biernat W, Duchnowska R, Trojanowski T, et al**. Quantitative HER2 levels and steroid receptor expression in primary breast cancers and in matched brain metastases. ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago, IL, 2012: 603, Gen Post Sess.
69. **Hagenbeck C, Melcher CA, Janni JW, et al**. DETECT III: A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus lapatinib in patients (pts) with initially HER2-negative metastatic breast cancer but with HER2-positive circulating tumor cells (CTC). ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago, IL, 2012: TPS1146, Gen Poster Sess.
70. **Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al**. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011; **459**: 1–10.
71. **Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al**. 368HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 2055–64.
72. **Karlsson E, Lindstrom LS, Wilking U, et al**. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression. *J Clin Oncol* 2010; **28**: (15 Suppl): Abstract 1009.
73. **Sari E, Guler G, Hayran M, et al**. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med Oncol* 2011; **28**: 57–63.
74. **Simmons C, Miller N, Geddie W, et al**. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastasis? *Ann Oncol* 2011; **20**: 1499–504.
75. **Gong Y, Booser DJ, Sneige N, et al**. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic carcinoma. *Cancer* 2005; **103**: 1763–9.
76. **Tapia C, Savic S, Wagner U, et al**. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastasis. *Breast Cancer Res* 2007; **9**.
77. **Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al**. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2601–8.
78. **Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al**. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2038–44.
79. **Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al**. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 846–54.
80. **Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al**. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastasis in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; **100**: 36–43.
81. **Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al**. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 1704–12.
82. **Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al**. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastasis: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; **88**: 1082–90.
83. **Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al**. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Invest* 2006; **26**: 315–22.
84. **Пономарева ОВ, Савцова ЗД**. Перспективные исследования и новые стратегии лечения пациентов со злокачественными неходжкинскими лимфомами. *Онкология* 2012; **14** (3): 235–42.
85. **Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al**. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors [abstract]. *Cancer Res* 2010; **70** (24 Supplement): Abstract: S1–6.
86. **Baselga J, Campone M, Piccart M, et al**. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 520–29.
87. **Baselga J, Cortes J, Im S-A, et al**. Biomarker analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2012; **72**: S5–1.

DIAGNOSIS AND DRUG THERAPY IN PRIMARY AND METASTATIC BREAST CANCER: RECOMMENDATIONS ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013

Digest

Summary. The updated sections in 2012–2013 recommendations ESMO, NCCN, RUSSCO, on the general principles of modern algorithms for diagnosis and drug therapy in breast cancer (BC), and in particular, in metastatic breast cancer (MBC) are presented. Diagnosis of this nosology should include, in addition to traditional methods, the definition of biological subtypes of breast cancer, in some cases (family hereditary anamnesis) — testing for mutations in BRCA1/2. It should be noted the data for possible differences in receptor status (expression of estrogen receptors, progesterone, HER2/neu) between primary and metastatic tumors. Drug treatment of patients with both primary breast cancer and metastatic breast cancer, includes endocrine therapy, chemotherapy, targeted ther-

apy. Selection of the therapy and drug regimens are defined by tumor subtype, hormonal sensitivity, the level of risk factors, clinical-anamnesis characteristics, with MBC, and in addition, by previous medication therapy. In each case, the choice of drug therapy should be considered the expected benefits, possible side effects, patient preference.

Key words: breast cancer, breast cancer variants, diagnosis, chemotherapy, anthracyclines antibiotics, taxanes, antimetabolites, non-taxanes mitotic inhibitors, hormonal therapy, target therapy.

Адрес для переписки:

ООО «Тева Украина»
03680, Киев, ул. Физкультуры, 30В
БЦ «Фаренгейт»
www.teva.ua

Получено: 11.06.2013

Информация о лекарственном средстве.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Паклитаксел-Тева

Р.с. № UA/7777/01/01 от 15.02.2008. **Состав.** 1 мл раствора содержит 6 мг паклитаксела. **Лекарственная форма.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевые средства. Таксаны. **Код АТС.** L01C D01. **Показания.** Рак яичника; рак молочной железы; прогрессирующий немелкоклеточный рак легкого; саркома Капоши у больных СПИДом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к паклитакселу или другим компонентам препарата (особенно к макроглицеролу рицинолеату); беременность и период кормления грудью; нейтропения (начальное количество нейтрофилов < 1500/мм³), тромбоцитопения (< 100 000/мм³) у пациентов, больных саркомой Капоши, сопутствующие тяжелые неконтролируемые инфекции; тяжелые нарушения функции печени. **Побочные реакции.** Частота и интенсивность побочных эффектов у больных раком яичника, раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого существенно не отличаются. Наиболее распространенным побочным эффектом является угнетение функции костного мозга: тромбоцитопения; анемия (частота эпизодов и тяжесть анемии зависят от начальных уровней гемоглобина). Нейротоксичность, главным образом периферическую нейропатию, отмечают чаще и в более тяжелой форме при вливании 175 мг/м² паклитаксела в течение 3 ч, чем при вливании 135 мг/м² в течение 24 ч, когда паклитаксел применяли в комбинации с цисплатином. Периферическая нейропатия может развиваться после первого же курса лечения и усиливаться после следующих введений паклитаксела. Иногда она является причиной отмены терапии паклитакселом. Сенсорная симптоматика ослабевает или исчезает через несколько месяцев после прекращения лечения паклитакселом. Существующая нейропатия вследствие предшествующей терапии не является противопоказанием для лечения паклитакселом. Тяжелые реакции гиперчувствительности с возможными фатальными последствиями (гипотензия, требующая терапевтического вмешательства; ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, которые требуют применения бронходилататоров, генерализованная крапивница); незначительные реакции гиперчувствительности, главным образом приливы и сыпь, которые не требуют терапевтического вмешательства и отмены терапии паклитакселом. Местные реакции — в местах инъекций могут проявляться локальный отек, боль, эритема и индурация. Случайная экстравазация может вызвать целлюлит. Возможны изменения пигментации кожи. Имеются единичные сообщения о рецидивах кожных реакций в местах предыдущей экстравазации паклитаксела после следующих введений препарата. Отмечены также реакции со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, кардиомиопатия, асимптоматическая желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия, тромбоз, тромбоз флорит. Побочное действие паклитаксела на желудочно-кишечный тракт было слабым или умеренным. Отмечали тошноту, рвоту, диарею, мукозиты, редко — непроходимость кишечника, перфорацию, ишемический колит, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, панкреатит. Значительное повышение (в 5 раз и более по сравнению с нормой) уровня аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и билирубина регистрировали соответственно у 5; 4 и < 1% пациентов. Также были сообщения о некрозе печени и печеночной энцефалопатии у пациентов, леченных паклитакселом. Со стороны костно-мышечной системы отмечали такие реакции, как артралгия, миалгия. **Производитель.** Фармахеми Б.В., АО «Фармацевтический завод «Тева».

ТеваГрастим

Р.с. № 848/11-300200000 от 21.06.2011. **Состав.** Филграстим 300 мкг (30 млн МЕ)/0,5 мл или 480 мкг (48 млн МЕ)/0,8 мл. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций

или инфузий. **Код АТС.** L03A A02. **Фармакотерапевтическая группа.** Колоние-стимулирующие факторы. Филграстим. **Показания.** Сокращение продолжительности нейтропении и снижение частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома). Сокращение продолжительности нейтропении у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, с высоким риском пролонгированной тяжелой нейтропении. Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у пациентов. Длительная терапия для увеличения количества нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой хронической врожденной, периодической или идиопатической, нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов 0,5 · 10⁹/л) и тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе. Снижение риска бактериальных инфекций при стойкой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов не более 1,0 · 10⁹/л) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции в случае неэффективности других средств контроля нейтропении. Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации ПСКК. **Побочное действие.** У больных онкологического профиля. Расстройства метаболизма и питания — повышение концентрации щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты; со стороны нервной системы — головная боль; нарушения со стороны сосудистой системы; со стороны дыхательной, торакальной и медиастинальной систем — кашель, боль в горле, инфильтраты в легких; со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, запор, анорексия, мукозит; гепатобилиарные расстройства (повышение концентраций γ-глутамилтрансферазы) и другие. У здоровых доноров при мобилизации ПСКК. Со стороны кроветворной и лимфатической систем — лейкоцитоз, тромбоцитопения, нарушение функционирования селезенки; расстройства метаболизма и питания — повышение концентраций щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, гиперурикемия; со стороны нервной системы — головная боль; со стороны костно-мышечной системы и системы соединительных тканей — боль в костях и мышцах, обострение ревматоидного артрита и другие. У больных с тяжелой хронической нейтропенией. Со стороны кроветворной и лимфатической систем — анемия, спленомегалия, тромбоцитопения, нарушение функционирования селезенки; со стороны метаболизма и питания — снижение уровня глюкозы, повышение концентраций щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гиперурикемия; со стороны почек и мочевыделительной системы — гематурия, протеинурия и другие. У ВИЧ-инфицированных. Со стороны кроветворной и лимфатической систем — нарушение функционирования селезенки; со стороны костно-мышечной системы и системы соединительных тканей — боль в костях и мышцах. **Противопоказания.** Противопоказан лицам с гиперчувствительностью к гранулоцитарному колониестимулирующему фактору человека или другим компонентам препарата, тяжелой формой врожденной нейтропении (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями. Не следует назначать ТеваГрастим для повышения дозы цитотоксической химиотерапии сверх установленных пределов. **Производитель.** Тева Фарма Б.В. Адрес: ул. Свенсвег, 5, 2031 ОА Харлем, Нидерланды. Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.; ул. ХаШикма, 64, а/я 353. 44102 Кфар-Саба, Израиль. **ООО «Тева УКРАИНА»:** ул. Физкультуры, 30-В, Киев, 03680 • www.teva.ua **Полная информация о применении лекарственного средства и полный перечень побочных реакций содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией.**