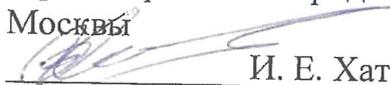


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист по онкологии
Департамента
здравоохранения города
Москвы

 И. Е. Хатьков

«16» сентября 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 74



«02» октября 2025 г.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
II и III СТАДИЙ

Методические рекомендации № 74

Москва
2025

УДК 618.19-006

ББК 55.621

Э 48

Учреждение-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Филоненко Д. А., заведующий дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.;

Аничкина К. А., младший научный сотрудник отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ;

Гречухина К. С., старший научный сотрудник отдела общей онкологии, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.;

Иванюк М. А., заведующий отделением диагностики и лечения заболеваний молочной железы центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ;

Кветенадзе Г. Е., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.;

Карнаухов Н. С., заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.;

Жукова Л. Г., заместитель директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, член-корр. РАН, профессор РАН, д. м. н.

Рецензенты:

Семиглазова Т. Ю., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, профессор, д. м. н.;

Снеговой А. В., заведующий отделом лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина, профессор, д.м.н.

Данные методические рекомендации проходят в рамках научно-исследовательской работы «Предикторы эффективности лекарственной терапии злокачественных опухолей».

Лекарственная терапия HER2+ рака молочной железы II и III стадий: методические рекомендации / сост.: Д. А. Филоненко, К. А. Аничкина, К. С. Гречухина [и др.]. – М. : ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025. – 31 с.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе онкологов, хирургов и врачей смежных специальностей и образовательном процессе студентов медицинских вузов.

Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025

© ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025

© Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
1. ВВЕДЕНИЕ	6
2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	8
2.1. Неoadьювантная химиотерапия при HER2-позитивном РМЖ II–III стадий	8
2.1.1. Основные задачи неoadьювантной терапии HER2+ РМЖ	8
2.1.2. Оптимизация дальнейшего лечения.....	8
2.1.3. Режимы неoadьювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ	9
2.1.4. Результаты основных исследований неoadьювантной терапии (эффективность и выживаемость)	12
2.1.5. Сравнение антрациклиновых и безантрациклиновых схем.....	15
2.1.6. Выбор режима НАТ у различных групп пациенток	17
2.1.7. HER2+/HR+ опухоли с ограниченным риском	20
2.2. Первичная Г-КСФ-профилактика при неoadьювантной химиотерапии HER2-положительного рака молочной железы II–III стадий	22
2.2.1. Неoadьювантная терапия HER2+ рака и риск нейтропении	22
2.2.2. Значение первичной профилактики Г-КСФ.....	22
2.2.3. Варианты препаратов Г-КСФ для профилактики	23
2.2.4. Эффективность профилактики: влияние на ФН, дозоинтенсивность и pCR 24	
2.2.5. Рекомендации по выбору и применению Г-КСФ-профилактики.....	26
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	29
4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	30

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 «Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам»;

ГОСТ 7.9-95 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования»;

ГОСТ 7.0-99 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения»;

ГОСТ 7.32-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»;

ГОСТ ИСО 8601-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования»;

ГОСТ 7.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления»;

ГОСТ 7.60-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения»;

ГОСТ Р 7.0.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления»;

ГОСТ Р 7.0.4-2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления»;

ГОСТ Р 7.0.49-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения»;

ГОСТ Р 7.0.53-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление»;

ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»;

ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PMЖ	–	рак молочной железы
HAХТ / НАТ	–	неoadьювантная химиотерапия / терапия
Г-КСФ	–	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ФН	–	фебрильная нейтропения
OS	–	<i>overall survival</i> – общая выживаемость
DFS	–	<i>disease-free survival</i> – безрецидивная выживаемость
iDFS	–	<i>invasive disease-free survival</i> – выживаемость без признаков инвазивного заболевания
EFS	–	<i>event-free survival</i> – бессобытийная выживаемость
pCR	–	<i>pathological complete response</i> – патоморфологический полный ответ
RCB	–	<i>residual cancer burden</i> – остаточная опухолевая нагрузка
HR	–	<i>hormone receptor</i> – гормональные рецепторы
ER	–	<i>estrogen receptor</i> – эстрогеновый рецептор
PgR	–	<i>progesterone receptor</i> – прогестероновый рецептор
Ki-67	–	индекс пролиферации Ki-67
AC	–	доксорубин (адриамицин) + циклофосфамид
FEC	–	5-фторурацил + эпирубин + циклофосфамид
TCHP	–	доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб
ТСbHP	–	таксан (паклитаксел/доцетаксел) + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб
THP	–	таксан (паклитаксел/доцетаксел) + трастузумаб + пертузумаб
wTHP	–	еженедельный паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб
nab-THP	–	наб-паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб
T-DM1	–	трастузумаб-энтанзин
T-DXd (Enhertu)	–	трастузумаб-дерукстекан
Н	–	трастузумаб (<i>Herceptin</i> ®)
Р	–	пертузумаб (<i>Perjeta</i> ®)
ФВЛЖ	–	фракция выброса левого желудочка
СН	–	сердечная недостаточность
п/к	–	подкожно
i.v.	–	внутривенно
NCCN	–	<i>national Comprehensive Cancer Network</i>
ESMO	–	<i>european Society for Medical Oncology</i>
ASCO	–	<i>american Society of Clinical Oncology</i>
RUSSCO	–	российское общество клинической онкологии

1. ВВЕДЕНИЕ

HER2-позитивный рак молочной железы (PMЖ) встречается примерно в 15–20% случаев и без специфической терапии характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом.

Внедрение анти-HER2-препаратов кардинально изменило исходы: таргетная блокада HER2 стала стандартом и обеспечила значимый прирост выживаемости как при ранних, так и при распространенных стадиях.

Для II–III стадий (опухоль $\geq T2$ и/или поражение лимфоузлов N+) предпочтительным является неoadъювантный подход: комбинированная химиотерапия в сочетании с двойной HER2-блокадой (трастузумаб + пертузумаб) с последующим хирургическим этапом лечения и адъювантной лекарственной терапией, адаптированной по результатам патоморфологического ответа. Неoadъювантная стратегия решает две задачи: уменьшает объем опухоли (повышая частоту органосохраняющих вмешательств) и позволяет *in vivo* оценить чувствительность опухоли конкретного пациента к проводимому лечению. Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) – признанный маркер благоприятного долгосрочного прогноза (выше показатели EFS/OS по сравнению с остаточной болезнью), что подтверждено многочисленными метаанализами.

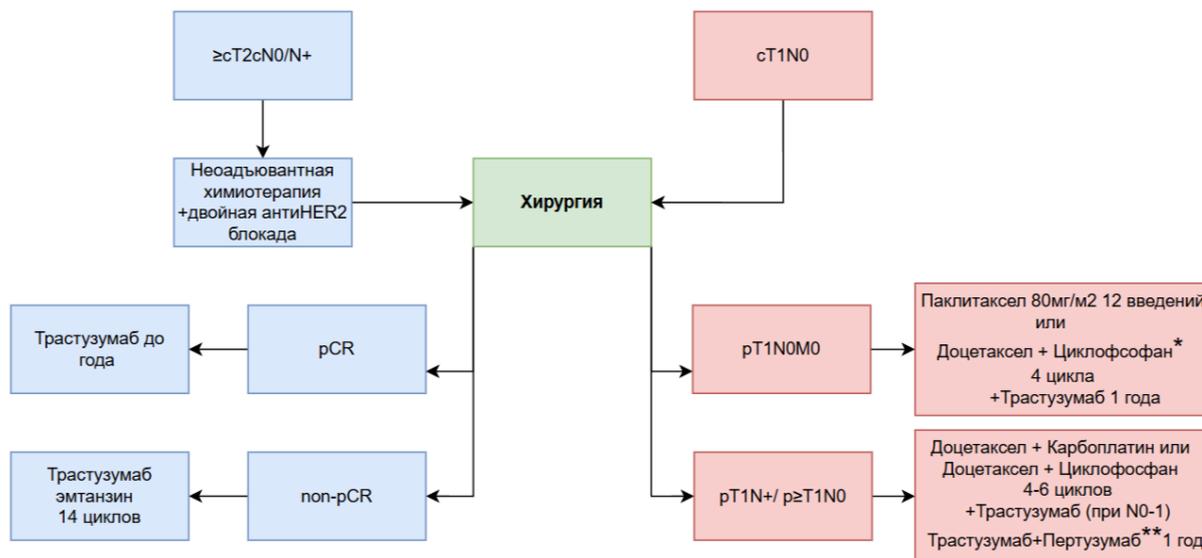
Современный алгоритм лечения этой когорты пациентов является полностью ответ-ориентированным. При **cT2–T3 и/или cN1** стартуют с неoadъювантной химиотерапии + двойная HER2-блокада; после 6–8 циклов (в зависимости от режима химиотерапии) выполняется оперативное вмешательство. Если достигнут pCR, адъювантная анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) продолжается до совокупной длительности 1 год. При наличии резидуальной инвазивной опухоли стандартом является назначение трастузумаб-эманзина (T-DM1) до 14 циклов; это снижает риск инвазивных событий и улучшает общую выживаемость. Безантрациклиновые режимы в комбинации с двойной HER2-блокадой продемонстрировали сопоставимую эффективность при лучшем профиле безопасности, что отражено в международных рекомендациях.

Для опухолей с исходной клинической стадией **T1N0 (низкого риска)** допустима тактика с первичным хирургическим этапом. При **pT1a–bN0** и **pT1cN0 без дополнительных факторов неблагоприятного прогноза** показана деэскалация адъювантной терапии до 12 еженедельных введений паклитаксела с трастузумабом с последующим продолжением трастузумаба до 1 года. Если патоморфологическая стадия соответствует **p $\geq T1c$ и/или pN+**, выполняют полноценную адъювантную химиотерапию 4–6 циклов, например, доцетаксел + циклофосфамид или доцетаксел + карбоплатин, на фоне трастузумаба; при **pN+** обсуждается целесообразность добавления пертузумаба. Лучевая терапия и эндокринотерапия назначаются по общим онкологическим принципам и в зависимости от гормонального статуса опухоли.

При гормон-положительных **HER2+** опухолях к анти-HER2-лечению добавляется эндокринотерапия (адъювантно/продленно по показаниям). Лучевая терапия проводится согласно онкологическим принципам стадирования и объема операции. Мониторинг кардиотоксичности обязателен на всех этапах анти-HER2-лечения и после его завершения.

На рис. 1 приводится сводный алгоритм терапии HER2+ PMЖ I–III стадий: выбор неoadъювантного или первично адъювантного подхода в зависимости от стадии T/N, основной критерий эффективности – достижение pCR и последующая адаптация

адьювантной терапии (де- или эскалация) по результатам патоморфологического исследования.



* при T1c и Ki67 >30% и/или G3.

** режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неoadьювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 1 года.

Рис. 1. Алгоритм лечения раннего HER2+ РМЖ.

Проведенное большое количество исследований, в которых изучались различные режимы неoadьювантной химиотерапии, затрудняет сделать выбор оптимальной схемы лечения. В связи с вышесказанным актуальным является разработка алгоритмов для принятия решения о выборе режима неoadьювантной терапии (НАТ) при HER2+ РМЖ II–III стадий. Цель методических рекомендаций – разработка таких алгоритмов.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Неoadъювантная химиотерапия при HER2-позитивном РМЖ II–III стадий

Неoadъювантная системная терапия (НАТ) рекомендуется большинству пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ) II–III стадий. В России НАТ показана при первично операбельных опухолях >2 см и/или поражении регионарных лимфоузлов (стадии cT2 и/или cN1), а также при местно-распространенных формах. Международные рекомендации подтверждают такой подход: например, NCCN 2024 и ESMO 2023 отмечают, что при опухолях >2 см и/или узлах+ предпочтительно начинать с неoadъювантной химиотерапии в комбинации с двойной анти-HER2-терапией. Это позволяет сразу воздействовать на процесс системно и повысить шанс breast-conserving-хирургии за счет уменьшения опухоли.

2.1.1. Основные задачи неoadъювантной терапии HER2+ РМЖ

Предоперационная терапия уменьшает размер опухоли в молочной железе и метастатически пораженных узлов, повышая вероятность выполнения органосохраняющей операции и снижая объем хирургического вмешательства.

Системное лечение, начатое до операции, действует на микрометастатическую болезнь на раннем этапе, что потенциально улучшает отдаленные результаты (безрецидивную и общую выживаемость).

НАТ предоставляет *in vivo* тест чувствительности опухоли к проводимому лечению. Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) в опухоли ассоциировано с лучшим прогнозом у HER2+ пациенток. По данным метаанализов, достижение pCR достоверно коррелирует с лучшей выживаемостью (относительный риск рецидива снижается примерно на 33%). Например, 3-летняя бессобытийная выживаемость достигает ~94–98% при pCR, значительно превосходя такую при остаточной резидуальной болезни. Таким образом, pCR служит суррогатным маркером эффективности неoadъювантной терапии.

Введение таргетных анти-HER2-препаратов существенно повысило эффективность НАТ. Стандартом для HER2-позитивного РМЖ II–III стадий является комбинация химиотерапии с двойной блокадой HER2 – трастузумабом (H) и пертузумабом (P). Добавление пертузумаба к трастузумабу + химиотерапия достоверно увеличивает частоту pCR. Так, в исследовании NeoSphere (II фаза) включение пертузумаба в режим таксан+H увеличило частоту pCR с ~29 до 45,8%. При этом одна лишь двойная анти-HER2-блокада (HP без химиопрепаратов) недостаточна: pCR около 17%, поэтому цитотоксическая химиотерапия необходима практически всем пациентам (исключение делают только при абсолютных противопоказаниях к ХТ).

2.1.2. Оптимизация дальнейшего лечения

Неoadъювантный подход позволяет адаптировать последующую терапию в зависимости от эффекта. Например, при отсутствии полного ответа можно усилить послеоперационное лечение, нацелившись на резидуальную опухоль. Современная стратегия при HER2+ РМЖ представляет собой непрерывный комплекс: НАТ → хирургия → последующая таргетная терапия. Такой подход улучшает выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) и общую выживаемость пациентов.

(Примечание. Ранее было показано: применение трастузумаба-эманзина (T-DM1) в адъюванте у пациентов без pCR снижает риск рецидива ~на 50%, однако в данном разделе фокус на неоадъювантном этапе, поэтому подробно это не рассматривается.)

Важно подчеркнуть: проведение НАТ не ухудшает онкологических результатов по сравнению с хирургическим этапом лечения и адъювантной терапией. Напротив, за счет вышеописанных преимуществ (снижение массы опухоли, раннее системное воздействие, возможность эскалации при резидуальной болезни) у пациентов, получивших полный объем терапии, прогноз не хуже, а в отдельных случаях лучше. Согласно метаанализам, при выполнении полного курса системного лечения показатели выживаемости при неоадъювантном и адъювантном подходах сопоставимы. Поэтому сегодня НАТ с двойной блокадой HER2 рассматривается как предпочтительный вариант даже при изначально операбельных опухолях (сT2-3 cN0-1) – она обеспечивает высокие показатели ответа и открывает возможности для индивидуализации дальнейшего лечения.

2.1.3. Режимы неоадъювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ

В клинической практике разработано несколько эффективных схем НАТ для HER2-положительного рака молочной железы. Основу терапии составляют таксаны (±карбоплатин) в комбинации с анти-HER2-антителами; различия между режимами касаются использования антрациклинов, схемы дозирования и общей интенсивности.

Ниже перечислены основные режимы, применяемые во всем мире.

- **ТСНР** – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (каждые 3 нед.). Это *платиносодержащий* режим, наиболее изученный в НАТ. Проводится 6 циклов (≈18 нед.).
- **АС→ТНР** – адриамицин (доксорубин) + циклофосфамид ×4 (q3w), затем паклитаксел ×12 нед. (еженедельно) или доцетаксел ×4 (q3w) + трастузумаб + пертузумаб. Общая длительность ~18–20 нед. (8 циклов).
- **ЕС→ТНР** – эпирубицин + циклофосфамид ×3–4, затем доцетаксел ×3–4 + трастузумаб + пертузумаб (всего ~18 нед.). Эпирубицин менее кардиотоксичен, чем доксорубин, но антрациклиновая нагрузка присутствует.
- **ТСьНР (еженедельный)** – паклитаксел + карбоплатин еженедельно (паклитаксел 80 мг/м², карбоплатин AUC2, 3 нед. лечения / 1 нед. перерыва ×3) + трастузумаб + пертузумаб (q3w-антитела). Курс: 12 нед. таксана (4 цикла введения НР). Благодаря распределению доз карбоплатина по неделям улучшена переносимость (меньше нейтропении).
- **ТНР (трехнедельный)** – доцетаксел 75–100 мг/м² q3w + трастузумаб + пертузумаб (q3w) – без карбоплатина. Курс 4 цикла (≈12 нед.). Иногда термин *ТНР* используют и для еженедельного паклитаксела с НР, поэтому уточняют схему введения.
- **wТНР (еженедельный)** – паклитаксел 80 мг/м² еженедельно ×12 + трастузумаб (еженедельно или q3w) + пертузумаб (q3w, 4 введения). Общая длительность 12 нед. Еженедельный подход характеризуется минимальной гематологической токсичностью и низким риском фебрильной нейтропении (<5%).
- **пab-ТНР** – альбумин-связанный паклитаксел (пab-паклитаксел) 125 мг/м² еженедельно (3/4 нед.) + трастузумаб + пертузумаб (q3w). Используется при аллергии на растворители или при сахарном диабете с нейропатией (так как не содержит кремофора). Эффективность сопоставима с обычным паклитакселом, токсичность – более выраженная периферическая нейропатия.
- **Дэскалация химиотерапии.** Облегченные режимы без полного курса цитостатиков, например, паклитаксел + трастузумаб (ТН) 12 нед. или только

двойная таргетная терапия без химиопрепаратов (НР), могут применяться у отдельных пациентов с очень низким риском прогрессирования или при противопоказаниях к химиотерапии. Однако полный отказ от цитостатиков в НАТ сейчас не рекомендуется вне клинических исследований или вынужденных ситуаций. Даже у низкорисковых HER2+-опухолей добавление хотя бы одного химиопрепарата (таксана) значительно повышает шанс патоморфологического ответа. Поэтому деэскалация до монотерапии антителами (трастузумаб + пертузумаб без ХТ) допустима лишь при невозможности химиотерапии, в остальных случаях необходим хотя бы таксан.

Примечания по токсичности

Режимы с антрациклинами (АС или ЕС) требуют особенно тщательной поддерживающей терапии. Миелосупрессия и риск фебрильной нейтропении в АС/ЕС высоки (>20% случаев без Г-КСФ профилактики), поэтому при этих схемах обычно назначают профилактическое применение Г-КСФ в виде коротких или пролонгированных (пегилированных) форм, начиная с первого цикла. В платинсодержащем режиме ТСНР риск ФН несколько ниже (~10–15% без Г-КСФ), но нейтропения 3–4 степени возникает часто, поэтому при применении этого режима также показана первичная Г-КСФ профилактика. Кардиотоксичность наиболее выражена при сочетании антрациклина с анти-HER2-терапией: снижение фракции выброса $\geq 10\%$ до $< 50\%$ наблюдается у ~5–10% пациенток на АС→ТНР, тогда как при схемах без антрациклина (ТСНР, ТНР) – только у 2–5%. Симптомная сердечная недостаточность развивается редко (~1–3% на АС→ТНР, <1% на ТСНР). Другие частые побочные эффекты: нейтропения, анемия, тромбоцитопения (особенно при добавлении карбоплатина), тошнота/рвота (при высокоэметогенных компонентах – требуется тройная противорвотная профилактика), диарея (пертузумаб-ассоциированная), алоpecia. Мукозит (поражение слизистых) наиболее выражен на антрациклинах. Периферическая нейропатия присуща таксанам: при еженедельном паклитакселе она кумулятивная в пределах Grade 2, что может ограничивать дозы, у доцетаксела – несколько менее частая, но тоже возможна. Таким образом, выбор режима всегда требует баланса эффективности и переносимости. Основные режимы НАТ при HER2+ РМЖ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные режимы НАТ при HER2+ РМЖ: состав и профиль токсичности

Режим	Состав (дозы на цикл)	Длительность курса	Эметогенность	Риск ФН без G-CSF	Кардиотоксичность	Основные побочные эффекты
АС→ТНР	АС ×4: доксорубин 60 мг/м ² + циклофосфамид 600 мг/м ² q3w; затем ТНР ×4: паклитаксел 80 мг/м ² еженед. (12 нед.) или	~18–20 нед. (8 циклов)	Высокая (АС)	Высокая (20–30%)	Высокая: снижение ФВЛЖ ~5–10%, СН ~1–3%	Миелосупрессия, тошнота/рвота (тройная проф-ка), алоpecia, мукозит, диарея (от Р), нейропатия (таксан)

Режим	Состав (дозы на цикл)	Длительность курса	Эметогенность	Риск ФН без G-CSF	Кардиотоксичность	Основные побочные эффекты
	доцетаксел 75 мг/м ² q3w + трастузумаб + пертузумаб					
ТСНР	Доцетаксел 75 мг/м ² + карбоплатин АUC 6 q3w + трастузумаб + пертузумаб (стандартные дозы антител)	~18 нед. (6 циклов)	Высокая (Carbo)	Средняя (10–15%)	Умеренная: снижение ФВЛЖ ~2–5%, СН <1%	Нейтропения (часто G4, ФН реже при проф-ке), тромбоцитопения, диарея (часто от Р), сыпь, умеренный мукозит, периферическая нейропатия (таксан)
ТСьНР ежед.	Паклитаксел 80 мг/м ² + карбоплатин АUC 2 еженедельно (3 из 4 нед. каждого цикла) + трастузумаб + пертузумаб (q3w)	12 нед. таксана (4 цикла НР)	Умеренная	Низк–средн. (5–10%)	Низкая: риск снижения ФВЛЖ <5%	Нейтропения (обычно G3, ФН редка), анемия, диарея (Р), нейропатия (кумулятивная от паклитаксела)
ТНР (q3w)	Доцетаксел 75–100 мг/м ² q3w + трастузумаб + пертузумаб	~12 нед. (4 цикла)	Средняя	Средняя (~10%)	Умеренная: (без антрац.) снижение ФВЛЖ ~2–4%	Нейтропения (на доцетаксел), диарея (Р), умеренная нейропатия, алоpecia, редко гепатотоксичность (доцетаксела)
wТНР ежед.	Паклитаксел 80 мг/м ² еженед. ×12 + трастузумаб	12 нед.	Низкая	Низкая (<5%)	Низкая: <5% снижения ФВЛЖ	Нейропатия (часто G2), диарея (Р), кожная сыпь (чаще на

Режим	Состав (дозы на цикл)	Длительность курса	Эметогенность	Риск ФН без G-CSF	Кардиотоксичность	Основные побочные эффекты
	(еженед. или q3w) + пертузумаб (q3w ×4)					еженед. Н), минимальная гематотоксичность
пab-ТНР	пab-паклитаксел 125 мг/м ² еженед. (3/4 нед.) + трастузумаб + пертузумаб (q3w)	~12 нед. (4 цикла НР)	Низкая	Низкая (<5%)	Низкая: аналогично другим без-антрац. схемам	Нейропатия (может быть более выражена, чем от sol. паклитаксела), диарея, аллергореакции редки (за счет отсутствия Cremophor)

Примечание. Эметогенность: высокая – требуется тройная профилактика (NK1-блокатор, дексаметазон, 5-НТЗ-блокатор); умеренная – двойная профилактика (дексаметазон + 5-НТЗ-блокатор); низкая – достаточно монотерапии дексаметазоном. Фебрильная нейтропения указана для пациентов без Г-КСФ; при профилактике Г-КСФ риски ниже. Кардиотоксичность оценивается по снижению ФВЛЖ ≥ 10 до $< 50\%$ и частоте клинической сердечной недостаточности (СН); Р – пертузумаб-ассоциированные эффекты (диарея, кожные высыпания и др.).

2.1.4. Результаты основных исследований неoadъювантной терапии (эффективность и выживаемость)

Многочисленные клинические исследования подтвердили высокую эффективность НАТ с использованием анти-HER2-препаратов. Ниже, в таблице 2, суммированы данные крупнейших и наиболее значимых исследований для HER2+ раннего РМЖ (II–III стадии), включая частоту pCR и показатели выживаемости.

Таблица 2. Результаты ключевых исследований НАТ при HER2-позитивном РМЖ

Исследование (фаза)	Сравниваемые группы	pCR (урТ0/is урN0)	Долгосрочные результаты	Примечания
NOAH (III, 2010)	ХТ + трастузумаб vs ХТ (без Н)	43 vs 22%	3-летняя EFS: 71 vs 56% (HR 0,64)	Добавление трастузумаба увеличило pCR и улучшило EFS. Это одно из первых доказательств эффективности эффективности анти-HER2 НАХТ

Исследование (фаза)	Сравниваемые группы	pCR (урT0/isурN0)	Долгосрочные результаты	Примечания
NeoSphere (II, 2012)	THP vs TH vs HP vs TP (4 цикла)	45,8% (THP) 29,0% (TH) 16,8% (HP) 24,0% (TP)	5-летняя PFS: 86% (THP) vs 81% (TH), разница н/с; ОС ~94% на 5 год (всего по выборке)	Впервые показана польза пертузумаба: двойная блокада + таксан дала максимальный pCR. Одна таргетная терапия (HP) без ХТ недостаточна (pCR ~17%). Стало основанием стандарта: ХТ + HP в неоадьюванте
TRYPHAENA (II, 2013)	FEC+HP→THP vs FEC→THP vs TCHP (3 группы)	61,6%, 57,3%, 66,2%	3-летняя DFS: ~90% (объединенные группы) СН III–IV: 2,7% (только в группе без HP на этапе FEC)	Все три схемы показали сходный высокий pCR (~58–66%). Максимум pCR – на TCHP (66%), без увеличения токсичности. Частота СН низкая во всех группах; примечательно, что тяжелая СН отмечена только при использовании антрациклина с Н без пертузумаба
TRAIN-2 (III, 2018)	9× PCbHP (без FEC) vs 3× FEC → 6× PCbHP	68,0 vs 67,0% (p = 0,95)	3-летняя EFS: 93,5 vs 92,7% (HR 0,90, p>0,05), 3-летняя OS ~98% обе группы	Антрациклин не улучшил результаты ни по pCR, ни по EFS/OS. Зато токсичность выше в группе с FEC: чаще фебрильная нейтропения, гипокалиемия, снижение ФВЛЖ (36 vs 22%). Подтверждает возможность отказаться от антрациклинов без потери эффективности
BERENICE (II, 2018)	ddAC→Раклитаксел+HP vs	61,8% vs	3-летняя EFS: 93,6% (ddAC) vs	Оценка кардиобезопасности

Исследование (фаза)	Сравниваемые группы	pCR (урT0/is урN0)	Долгосрочные результаты	Примечания
	FEC→Доцетаксел+HP (2 когортные группы)	60,7% (по RCB 0)	90,8% (FEC) 5-летняя OS: 96,1 vs 93,8%	схем с HP. Частота СН III–IV: 1,5% (на ddAC) vs 0% (на FEC). Снижение ФВЛЖ $\geq 10\%$: 6,5 vs 2,0% соответственно. Вывод: добавление пертузумаба не ухудшает переносимость при тщательном мониторинге сердца
KRISTINE (III, 2018)	TCHP vs T-DM1+P (6 циклов)	55,7 vs 44,4% ($\Delta -11,3\%$; p = 0,016)	3-летний EFS: 94,2 vs 85,3% (HR 2,61 в группе T-DM1 за счет прогрессирования до операции)	Попытка полной деэскалации ХТ: замена ХТ на T-DM1+P привела к меньшему pCR и случаям прогрессирования до операции. Менее токсично в период НАХТ (Г3–4 нежел. явл. 32 vs 68%), но в итоге стандартом остается TCHP

Примечание. Исследование KATHERINE (2018) касалось постнеoadьювантной терапии и в данную таблицу не включено.

Из табл. 2 видно, что внедрение двойной HER2-блокады (трастузумаб + пертузумаб) значительно повысило частоту pCR по сравнению с исторической монотерапией трастузумабом. Например, в неoadьювантных группах с пертузумабом pCR достигались у ~45–65% пациенток, тогда как в отсутствие P – около 30% и менее. Повышение частоты полного ответа транслируется в улучшение отдаленных результатов: так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования на фоне НАТ с пертузумабом составила ~86%, что немного выше, чем при использовании одного Н (~81%). Хотя многие исследования II фазы не были рассчитаны на сравнение выживаемости, адьювантное исследование APHINITY продемонстрировало снижение частоты рецидивов при добавлении пертузумаба у пациенток с узловым поражением. Таким образом, двойная блокада стала стандартом лечения HER2+ опухолей размера >2 см/N+.

Отдельно следует отметить исследование TRAIN-2, показавшее, что полное исключение антрациклинов из схемы (т.е. *безантрациклиновый* платинсодержащий режим паклитаксел + карбоплатин + HP $\times 9$) не ухудшает результаты по сравнению с классической схемой с FEC. Это было первое проспективное подтверждение равной эффективности схем без AC. 3-летняя EFS оказалась почти идентичной (~93% в обеих группах), 3-летняя общая выживаемость ~98%. При этом токсичность в группе без AC была ниже (реже наблюдалось

снижение ФВЛЖ, тяжелые гематологические эффекты и др.). Авторы сделали вывод: «антрациклинсодержащая терапия не должна автоматически считаться стандартом даже у пациенток высокого риска, если доступна двойная блокада HER2». Эти данные привели к смещению клинической практики в сторону более широкого применения схем без антрациклинов (например, TCHP) для большинства пациентов.

2.1.5. Сравнение антрациклиновых и безантрациклиновых схем

Использование антрациклинов в лечении HER2+ раннего РМЖ долго считалось обязательной частью комбинированной химиотерапии. Классическая последовательность АС→ТН (±P) исторически демонстрировала высокую эффективность. Однако с появлением таргетных препаратов встал вопрос: **нужны ли антрациклины для повышения эффективности** или их можно исключить, избежав лишней токсичности? Современные данные указывают, что при добавлении пертузумаба вклад антрациклинов минимален либо отсутствует.

Прямые сравнения показали эквивалентность схем с и без антрациклинов. В крупном адьювантном исследовании BCIRG-006 (n=3222) сравнивалось АС→ТН (доксорубин+циклофосфамид → доцетаксел+трастузумаб) против ТСН (доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб) у HER2+ пациентов (пертузумаб не применялся). Через 5 лет безрецидивная выживаемость составила 84% (АС→ТН) vs 81% (ТСН), разница статистически незначима; 10-летний анализ также не выявил преимущества антрациклинов. В неоадьювантной терапии исследование TRAIN-2 (III фаза) уже упоминалось выше: pCR ~67–68% в обеих группах, 3-летние EFS ~93% без различий. Кроме того, объединенный анализ результатов (представлен на ASCO 2020) подтвердил отсутствие выигрыша от добавления антрациклина к двойной HER2-блокаде. Авторы рекомендовали рассматривать неоадьювантную схему без антрациклина с НР для всех пациентов II–III стадий, кроме особых случаев.

Антрациклинсодержащие схемы (АС/FEC→ТНР) отличаются более выраженной гематологической и внегематологической токсичностью. Миелосупрессия глубже и чаще приводит к фебрильной нейтропении ($\geq 20\%$ даже с профилактич. Г-КСФ, в отсутствие профилактич. Г-КСФ – у большинства пациентов). Также сочетание антрациклинов и трастузумаба усиливает риск кардиотоксичности: по данным TRYPHAEANA, снижение ФВЛЖ ≥ 10 до $< 50\%$ наблюдалось у ~5–6% пациенток на FEC→ТНР, тогда как на ТСНР – ~3,9%. В BERENICE серьезная СН (III–IV стадии) отмечена у 1,5% пациенток на ddАС→ТНР и не отмечена на FEC→ТНР. Кроме сердца, антрациклины несут риск вторичных злокачественных новообразований (острый лейкоз/MDS $< 1\%$, но описано). Безантрациклиновые схемы гораздо безопаснее по этим параметрам: например, ТСНР не обладает риском позднего лейкоза, реже вызывает сердечные осложнения, хотя и сопровождается нейтропенией от карбоплатина (но она контролируется колониестимулирующими гранулоцитарными факторами). В комментарии к TRAIN-2 было отмечено, что по профилю токсичности ТСН+НР был сопоставим с АС-режимами, но более щадящим, особенно в плане кардио- и гематотоксичности.

На 2025 г. безантрациклиновые режимы с двойной блокадой HER2 признаны равнозначными по эффективности и более безопасными. Поэтому стандарт лечения постепенно смещается в сторону схем без антрациклинов (ТСНР) для большинства пациентов. Антрациклинсодержащие режимы остаются вариантом для индивидуальных ситуаций, например, у пациентов с противопоказаниями к платине (тяжелая почечная недостаточность и др.) или при выраженной опухолевой резистентности, когда рассматривается максимальная эскалация терапии. В целом же отказ от антрациклина при

наличии НР не снижает шанс излечения, что подтверждено исследованиями, а токсичность уменьшает.

Ниже, в таблице 3, обобщены ключевые сравнения антрациклиновых и безантрациклиновых схем.

Таблица 3. Сравнение антрациклиновых vs безантрациклиновых схем (результаты исследований).

Сравнение (исследование)	Эффективность (pCR / выживаемость)	Токсичность антрациклинов	Токсичность без антрациклинов	Вывод
АС→ТН vs ТСН (BCIRG-006) adjuvant, n=3222	5-летний DFS: 84 vs 81% (Δ+3%, n.s.) 10-летний OS: 79 vs 75% (n.s.)	СНФ II–III: 2,0 (АС) vs 0,4% (ТСН). Лейкозы: 1,2 vs 0,4%	СНФ II–III: 0,4%. Больше нейтропении G4 (доцет., карбо)	Эффективность равная. ТСН не хуже АС-ТН и намного безопаснее (меньше сердечных и гематол. осложнений). Рекомендуется как альтернатива АС-ТН
FEC→ТНР vs ТНР (TRAIN-2) neoadj., n=438	pCR: 67 vs 68% (P=0,95). 3-летняя EFS: 92,7 vs 93,5% (HR 0,90, n.c.) 3-летняя OS ~98 vs 98%	ФВЛЖ↓ ≥10%: 36 vs 22% (p=0,0016). СН: 1–2 vs 0%. ФН: чаще в 1-й группе (p <0,05)	ФВЛЖ↓ ≥10%: 22%. СН: ~0%. ФН: ~8–10%	Антрациклин не дал улучшения. При НР-двойной блокаде антрациклин можно исключить без потери эффективности. Значимо снижает кардиотоксичность и ФН
Concurrent НР+FEC vs sequential (TRYPHAENA) n=225	pCR: 61,6% (конкур. НР на FEC) vs 57,3% (без НР на FEC) – разница н/д	СН III–IV: 0 vs 2,7% (при отсрочке НР) ФВЛЖ↓ ≥10%: 5,6 vs 5,3%	СН III–IV: 0% ФВЛЖ↓ ≥10%: 3,9% (ТСНР)	НР с FEC переносим. pCR сходна независимо от одновременного введения НР с антрациклинами. На ТСНР pCR наивысшая (66%). Кардиотоксичн. минимальна во всех руках, но тенденция хуже при антрациклинах

Сравнение (исследование)	Эффективность (pCR / выживаемость)	Токсичность антрациклинов	Токсичность без антрациклинов	Вывод
Практика (обзор) <i>неск. исследований</i>	pCR с 2×HER2-блокадой: ~60–70% (±АС)	СН клиническая: ~2% (АС+Н) vs <1% (без АС). Вторичные лейкозы: риск ×3↑	СН: <1%. Миелосупрессия: легче контролировать (±G-CSF)	Без АС предпочтительно, кроме особых ситуаций. pCR высок за счет P+H; антрациклин только добавляет токсичность (сердце, лейкоз), не повышая излечение

Примечание. СНF – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n.s. – нет статистически значимых различий.

2.1.6. Выбор режима НАТ у различных групп пациенток

При планировании лечения учитываются не только биология опухоли, но и индивидуальные особенности пациента: возраст, коморбидность, функциональный статус, сопутствующие заболевания. Существуют варианты режима НАТ, позволяющие адаптировать лечение под конкретную ситуацию, сохраняя высокую эффективность и приемлемую токсичность.

Пациенты старшего возраста

У женщин ≥65–70 лет чаще есть сопутствующие болезни (гипертония, ИБС, сахарный диабет и др.), повышающие риски химиотерапии. В этой группе целесообразно избегать антрациклинов из-за кардиотоксичности и риска химио-индуцированного лейкоза. Предпочтение отдается схемам ТСНР или даже деэскалированным вариантам, например, без антрациклина. Исследования показывают: эффективность ТСН не уступает АС-ТН у пожилых, а переносимость лучше. Если общее состояние удовлетворительное (ECOG 0–1, нет тяжелых неконтролируемых заболеваний), стандартный 6-цикловый ТСНР переносится большинством возрастных пациенток при надлежащей поддержке (противорвотной, антиинфекционной, факторами роста). Обязательно профилактическое введение Г-КСФ на фоне ТСНР у пожилых, так как у них выше риск нейтропении и инфекций. При наличии гериатрического синдрома, сниженного функционального статуса (низкий индекс ADL, G8-скрининг <14 и т.д.) или тяжелой сопутствующей патологии можно рассмотреть менее интенсивный режим: еженедельный паклитаксел + трастузумаб ± пертузумаб (wTNP), при необходимости с низкой дозой карбоплатина. Такой режим гораздо менее токсичен, а у части пациенток HER2+/HR– даже в пожилом возрасте способен вызвать значимый ответ (пусть pCR и ниже, чем у молодых, но регресс опухоли ожидаем). В крайних случаях, когда химиотерапия абсолютно противопоказана (например, тяжелая декомпенсация по сердцу, печени и т.д.), допускается применение только таргетной терапии: трастузумаба ± пертузумаба, – понимая, что pCR маловероятен. **Важно оценивать функциональный статус** перед началом НАТ у пожилых: рекомендуется проводить гериатрический скрининг (опросник G8, шкала CIRS-G) и при выявлении «хрупкости»/уязвимости привлекать гериатра для оптимизации лечения. Поддерживающая терапия у пожилых обязательна

(колониестимулирующие факторы, кардиопротекция при необходимости, тщательное мониторирование).

Пациенты с кардиальной патологией

Сопутствующие заболевания сердца (перенесенный инфаркт, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, исходная ФВЛЖ <50%) существенно влияют на выбор терапии. Антрациклины строго противопоказаны при сниженной ФВ или серьезной кардиопатологии. Методом выбора становится безантрациклиновый режим ТСНР, так как он значительно менее кардиотоксичен. Перед началом лечения таким пациентам желательна консультация кардиолога и оптимизация терапии (β -блокаторы, ИАПФ и другие при необходимости). В ходе НАТ проводится регулярный мониторинг ФВЛЖ (эхоКГ каждые ~6 нед.). Если исходная ФВ пограничная (~50–55%), можно пойти на компромисс: начать с таргетной терапии + таксан, избегая одновременно и антрациклина, и высоких доз таксана. Например, паклитаксел + НР еженедельно 12 нед. (без доксорубицина) – более мягкий режим для сердца. В некоторых случаях предпочтительны подкожные формы трастузумаба и пертузумаба (фиксированная комбинация Phesgo), чтобы сократить время инфузий и снизить нагрузку на сердце (хотя сами по себе подкожные формы не уменьшают риск кардиотоксичности). Если в процессе лечения появляются признаки кардиодисфункции (снижение ФВЛЖ >10 п.п. или симптомы СН), анти-HER2-антитела следует временно приостановить и возобновлять только после восстановления функции под наблюдением кардиолога. В период паузы продолжают химиотерапию (по возможности менее кардиотоксичную). Иногда принимается решение перейти на монотерапию трастузумабом (отменив пертузумаб, который чаще вызывает диарею и может ухудшать состояние) или даже полностью прекратить таргетную терапию до операции, сосредоточившись на завершении цитостатической терапии, а после операции провести кардиореабилитацию и вернуться к трастузумабу. Опыт исследования BERENICE показал: при тщательном отборе и мониторинге даже пациенты с нормальной исходно ФВЛЖ ($\geq 55\%$) могут безопасно получить антрациклин + НР; однако при исходной патологии сердца так рисковать нельзя – выбирают безантрациклиновые схемы с возможной редукцией доз (например, доцетаксел 60 вместо 75 мг/м²).

Метаболический синдром, ожирение

Ожирение (ИМТ ≥ 30) ассоциировано с повышенным риском кардиальных событий и осложнений ХТ (инфекций, тромбозов и др.). Кроме того, фармакокинетика препаратов может меняться: антрациклины в полной дозе на реальный вес ведут к высокой кумулятивной дозе доксорубицина, повышая вероятность кардиоповреждения. Поэтому у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом логично **избегать АС/ФЕС** для снижения нагрузки на сердце. Схема ТСНР у полных пациентов также требует внимания: дозы доцетаксела рассчитываются по площади поверхности тела, карбоплатин – по клиренсу креатинина, при ожирении возможно относительное передозирование (избыточный расчет АUC). Рекомендуется ограничивать АUC карбоплатина примерно 5 (вместо 6), если идеальная масса сильно отличается от реальной, либо использовать скорректированный вес в формуле Кокрофта-Голта. Современные рекомендации ASCO/NCCN по дозированию ХТ при ожирении советуют **не снижать** намеренно дозы (использовать фактический вес), но тщательно мониторировать токсичность. Таким образом, для данной группы упор на безантрациклиновые схемы с возможной фармакокинетической коррекцией доз. Из побочных эффектов особенно внимательно отслеживают уровень глюкозы (дексаметазон премедикация + доцетаксел могут вызывать гипергликемию), по необходимости корректируют дозы инсулина/сахароснижающих. При выраженном диабете предпочтительнее паклитаксел

(еженедельный), так как высокие дозы ГКС с доцетакселом труднее контролировать у диабетиков. Также следует помнить, что у больных с ожирением повышен риск осложнений на Г-КСФ (гипергликемия, миалгии), но и риск ФН у них выше – приходится балансировать, применяя Г-КСФ профилактику по показаниям.

Пациентки с неврологическими нарушениями

Наличие диабетической полинейропатии, компрессионной невропатии и т.д. влияет на выбор таксана. Паклитаксел при еженедельном введении вызывает кумулятивную периферическую нейропатию; у пациентов с исходной нейропатией ≥ 2 степени он может привести к выраженным парестезиям, нарушению походки. Доцетаксел (q3w) тоже провоцирует полинейропатию, но обычно реже и более отсроченно (меньшая суммарная доза). В такой ситуации предпочтение можно отдать доцетакселу в составе ТСНР, а не еженедельному паклитакселу. Если же нейропатия тяжелая (≥ 2 ст.) уже до лечения, обсуждается замена таксана на более мягкий химиопрепарат, например на винорелбин. Однако для HER2+ РМЖ других высокоэффективных агентов, кроме таксанов, практически нет (винорелбин или эрибулин не используются в стандарте НАТ), поэтому решение сложное. Чаще в подобных случаях проводят укороченный курс паклитаксела (например, 8 нед. вместо 12) или применяют ростовые факторы для ускорения восстановления нервной ткани (по off-label показаниям витамина В¹², альфа-липоевой кислоты и др.). Важно вовлекать невролога в наблюдение таких пациентов.

Пациентки с почечной недостаточностью

Карбоплатин экскретируется почками, поэтому при клиренсе креатинина < 60 мл/мин. доза по формуле Калверта должна корректироваться (целевое АУС уменьшают пропорционально снижению GFR). При тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин.) карбоплатин противопоказан – такие пациенты не могут получать режим ТСНР. В подобных случаях прибегают к схемам без платины: либо классическая АС→ТНР (антрациклин + таксан + НР), если функция сердца позволяет, либо таксан + НР без карбоплатина. Парадоксально, но при серьезной почечной патологии иногда **возвращаются к антрациклинам**, которых в других ситуациях стараются избежать: дело в том, что антрациклины метаболизируются в печени и не зависят от почечного клиренса. Например, у пациента с ХБП III–IV стадии возможен вариант 4×АС (со снижением доз при необходимости) → 4×ТНР (без карбоплатина). Трастузумаб и пертузумаб можно применять при любой функции почек – они не нефротоксичны и практически не выводятся почками.

Пациентки с заболеваниями печени

Печень участвует в метаболизме большинства химиопрепаратов. При активном гепатите или компенсированном циррозе требуется осторожность с доцетакселом – он противопоказан, если АСТ/АЛТ $> 3,5$ верхней границы и или одновременно отмечено повышение уровня билирубина больше верхней границы нормы. В таких случаях лучше использовать паклитаксел, который хорошо переносится при умеренном повышении трансаминаз. Антрациклины также гепатотоксичны: доксорубин метаболизируется печенью, при печеночной недостаточности его дозу снижают или отменяют вовсе (при билирубине > 5 мг/дл – 85,5 мкмоль/л (G3) доксорубин противопоказан). Поэтому при серьезном поражении печени (декомпенсированный цирроз) активное специфическое лечение может быть невозможно вовсе. Если же нарушения умеренные (например, неалкогольная жировая болезнь печени с АСТ/АЛТ < 2 норм, билирубин нормальный),

допустимо проводить стандартный ТСНР, но со сниженной дозой доцетаксела (например, 60 вместо 75 мг/м²). Паклитаксел в еженедельном режиме считается более мягким для печени и может назначаться даже при умеренно повышенных печеночных пробах (распределенное введение снижает пиковые концентрации). В ходе лечения полезно применение гепатопротекторов по ситуации (например, урсодезоксихолевой кислоты при холестазах).

2.1.7. HER2+/HR+ опухоли с ограниченным риском

У пациентов, опухоли которых имеют высокую экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER/PgR >50%), низкую пролиферативную активность (Ki-67 <20%) и HER2 3+, может наблюдаться относительно менее чувствительное к химиотерапии течение заболевания. Наблюдения показывают: pCR при таких опухолях достигается реже, особенно если это люминальный В тип (частота pCR <50% даже на НР). Возникает вопрос о целесообразности полной интенсивной ХТ в таких случаях. Проводились исследования по деэскалации для HER2+ люминальных опухолей: например, в немецком WSG-ADAPT пробовали всего 12 нед. Т-DM1 ± эндокринотерапия у HER2+/HR+ вместо классической ХТ; pCR был достигнут в ~40% случаев, что ниже стандартного, но 3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) составила ~95%. Это говорит о том, что часть гормон-положительных HER2+ опухолей, возможно, излечивается комбинацией таргетной и гормональной терапии даже без интенсивной ХТ. Однако в рутинной практике пока таким пациентам все равно назначают стандартную ХТ+НР, поскольку невозможно заранее точно определить, кто может обойтись без химиопрепаратов. Тем не менее при **очень высоком** гормональном рецепторном статусе и низком Ki-67 некоторые эксперты обсуждают упрощенные схемы: например, 12 нед. еженедельного паклитаксела + трастузумаба (без пертузумаба) с последующей полноценной эндокринной терапией. Добавление пертузумаба в таких случаях тоже желательно (несмотря на риск диареи), поскольку повышает вероятность достижения pCR. Что касается выбора антрациклин или нет: по данным поданализа TRAIN-2, при ER+-статусе опухоли добавление FEC не повысило частоты pCR. Таким образом, гормон-положительный или негативный статус опухоли сам по себе не меняет подход: любой HER2+-опухоль показана двойная блокада; антрациклин же назначается только по индивидуальным показаниям (например, невозможность карбоплатина, как описано выше).

Пациентки с размером опухоли ~2 см (IA или IIA стадия)

Формально T2N0 (опухоль >2 см, узлы не поражены) уже показание к НАТ согласно российским рекомендациям. Но, если опухоль лишь немного превышает порог (например, 2,5 см, N0), возникает соблазн деэскалировать лечение. Адьювантное исследование АРТ показало превосходные результаты (10-летняя iDFS 91%) на одной лишь 12-недельной схеме ТН у пациентов с опухолями до 3 см и N0. Однако важно подчеркнуть: в АРТ почти все опухоли были ≤3 см, а НАТ как таковая там не применялась – сразу проводилась операция, затем терапия. Если же планируется именно неoadьювантный курс при T2N0, многие эксперты склоняются все же добавить пертузумаб, особенно у молодых пациентов, с высоким Ki-67 или HR-негативных опухолях. Один из подходов – компромисс: **еженедельный ТНР 12 недель (wТНР)**. По данным разных когорт ADAPT, это дает pCR около 90% у HER2+/HR- и ~40–50% у HER2+/HR+. Альтернатива – стандартный ТСНР 6 циклов: он избыточно интенсивен для небольшой опухоли, но обеспечивает максимальный шанс pCR. Выбор режима зависит от предпочтений пациента, общего состояния и доступности препаратов. В США, например, NCCN включает еженедельный ТН (без Р) как допустимый вариант для *низкорисковых* T1c–T2N0 случаев, но оговаривает, что при добавлении пертузумаба pCR выше. Европейские рекомендации, напротив, более

однозначны: если уже решено проводить НАТ, значит случай не совсем низкого риска, и следует использовать полный набор (химиотерапия + двойная антиHER2-блокада). Поэтому на практике чаще выбирают все-таки ТСНР, а ТНР-weekly – лишь при противопоказаниях или очень благоприятном прогнозе.

Важно помнить: персонализация режима НАТ при HER2+ РМЖ сводится к оценке баланса *потенциальной пользы и рисков нежелательных явлений*. При высоком риске рецидива (клинически значимая опухоль, молодой возраст, агрессивный фенотип) предпочтительно применить максимально эффективный режим, обычно ТСНР, как наиболее изученный и результативный. При умеренном или низком риске, а также при ограничивающих факторах (возраст, коморбидность) возможны упрощенные схемы (еженедельные ТНР, ТН и т.п.), хотя они формально и отклоняются от «золотого стандарта». Всегда нужно помнить о возможности модификации лечения во время неoadъювантного этапа: например, если пациентка начала с ТСНР и тяжело переносит доцетаксел (не купируемая нейтропения, тяжелый мукозит), допустимо переключиться на еженедельный паклитаксел + низкодозный карбоплатин, сохранив антиHER2-препараты. Если возникли проблемы с сердцем, временно приостанавливают HER2-таргетные препараты, продолжают химиотерапию (например, доводят до четырех циклов общей ХТ), затем возвращают таргетную часть после стабилизации состояния, возможно, уже без антрациклинов. Все подобные решения принимаются мультидисциплинарно с участием химиотерапевта (клинического онколога), кардиолога, при необходимости гериатра и других специалистов.

2.2. Первичная Г-КСФ-профилактика при неoadъювантной химиотерапии HER2-положительного рака молочной железы II–III стадий

2.2.1. Неoadъювантная терапия HER2+ рака и риск нейтропении

Для пациентов с HER2-положительным раком молочной железы II–III стадий неoadъювантная химиотерапия с добавлением двойной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб) позволяет достичь высоких показателей патоморфологического полного ответа (pCR), особенно в случае гормон-негативных опухолей. Стандартным режимом является ТСНР – доцетаксел + карбоплатин (платинсодержащий цитостатик) в комбинации с трастузумабом и пертузумабом (см. выше). Однако этот интенсивный режим сопровождается выраженной миелосупрессией и высоким риском фебрильной нейтропении (ФН). По данным одного из метаанализов, у пациентов, получавших (нео)адъювантный режим ТСН(Р) без первичной профилактики Г-КСФ, совокупная частота ФН достигала **27,6%**, тогда как при применении Г-КСФ с первого цикла – около **5%**. Этот риск значительно превышает порог **20%**, при котором международные рекомендации единогласно предписывают обязательную первичную профилактику Г-КСФ. Таким образом, **режим ТСНР следует рассматривать как априори требующий Г-КСФ-профилактики с первого курса.**

Высокий риск нейтропении при ТСНР подтверждается и клиническими исследованиями. Так, в неoadъювантном исследовании KRISTINE (Phase III) частота фебрильной нейтропении в группе ТСН+Р составила около **15%**, несмотря на проводимое лечение. Для сравнения: в экспериментальной группе без классической химиотерапии (трастузумаб эмтанзин + пертузумаб) ФН не наблюдалось. Следует учитывать, что дополнение карбоплатина к доцетакселу повышает миелотоксичность режима; хотя сравнение ТСН vs ТСНР по риску ФН не дало однозначного вывода, общее мнение заключается в том, что двойная химиотерапия (доксорубицин/циклофосфамид либо карбоплатин/доцетаксел) с анти-HER2-терапией имеет высокий риск ФН $\geq 20\%$. Кроме того, наличие дополнительных факторов риска у пациента – пожилой возраст (>65 лет), коморбидность, низкий исходный уровень нейтрофилов, обширность процесса – **еще больше повышает вероятность развития ФН**, даже при режимах промежуточного риска. В условиях неoadъювантной терапии, когда лечение проводится с радикальной целью, крайне важно предотвратить ФН, так как эпизоды ФН могут приводить к госпитализациям, задержкам лечения и снижению доз.

2.2.2. Значение первичной профилактики Г-КСФ

Первичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) означает превентивное применение факторов с первого цикла химиотерапии для предотвращения нейтропении и связанных с ней инфекционных осложнений. Согласно рекомендациям ESMO, ASCO, NCCN и др., первичная Г-КСФ-профилактика показана всем пациентам, чей режим химиотерапии связан с высоким риском ФН ($\geq 20\%$), а также пациентам с режимами промежуточного риска (10–20%) при наличии дополнительных индивидуальных факторов риска. В случае режима ТСНР это требование выполняется всегда, поскольку риск ФН высок по самому режиму. Цель профилактики – поддержать достаточное количество нейтрофилов в периферической крови, предотвратить развитие или сократить длительность глубокой нейтропении и тем самым снизить вероятность развития инфекций и ФН.

Достижение этой цели имеет прямые клинические преимущества. Метаанализы показывают, что **первичная профилактика Г-КСФ эффективно снижает риск ФН более**

чем в 5 раз (с ~27 до ~5%, как указано выше). В реальной клинической практике отсутствие надлежащей профилактики часто приводит к компенсаторным мерам: снижению доз химиопрепаратов или отсрочке циклов. Российские исследователи представили данные 492 пациентов, получавших миелосупрессивную химиотерапию: лишь 44% пациентов с высокорисковыми режимами получили Г-КСФ-профилактику, в итоге ФН возникла у 3%, однако у **8% пациентов потребовалось снижение доз на 20–25%, у 27% следующий цикл был отложен**. Это свидетельствует о том, что без профилактики врачи вынуждены нарушать дозоинтенсивность лечения, что потенциально ухудшает его эффективность.

Важно подчеркнуть: **сохранение полной дозоинтенсивности (Relative Dose Intensity, RDI)** в неoadьювантной терапии напрямую влияет на вероятность достижения pCR и долгосрочные исходы. Снижение RDI <85% ассоциировано с ухудшением результатов лечения, в том числе общей выживаемости. Напротив, поддержание запланированных доз и сроков повышает шансы на эрадикацию опухоли. Нейтропения является одной из главных причин снижения RDI, поэтому **адекватная профилактика Г-КСФ служит залогом проведения всех курсов химиотерапии в полном объеме и в срок**. Помимо этого, имеются данные о возможном прямом положительном влиянии Г-КСФ на противоопухолевый иммунный ответ: колониестимулирующие факторы могут модифицировать микроокружение опухоли через активацию нейтрофилов и способствовать противоопухолевому иммунитету. Хотя эти эффекты продолжают изучаться, основной доказанный эффект Г-КСФ-профилактики – **снижение частоты инфекционных осложнений и обеспечение возможности провести интенсивное лечение без необоснованных пауз и снижений доз**.

2.2.3. Варианты препаратов Г-КСФ для профилактики

В клинической практике доступен ряд препаратов Г-КСФ для профилактики химиоиндуцированной нейтропении. Они различаются по структуре (нативный филграстим или пэгилированные формы) и фармакокинетике, но все действуют через стимуляцию пролиферации нейтрофильных предшественников в костном мозге и ускорение выхода нейтрофилов в кровь.

Основные варианты включают:

- **филграстим** – рекомбинантный человеческий Г-КСФ без модификаций. Требуется **ежедневное подкожное введение** (обычно начиная через 24–48 ч после химиотерапии и до восстановления нейтрофилов, примерно 5–10 дней). Имеется множество биоаналогов филграстима. Стандартная доза 5 мкг/кг/сут. или фиксированная (например, 300–480 мкг в зависимости от массы). Филграстим достоверно сокращает длительность нейтропении и частоту ФН по сравнению с отсутствием профилактики. Его недостатки – необходимость многократных инъекций в каждом цикле и вероятность эффекта рикошета при ранней отмене (если прекратить введение до полного восстановления, возможно повторное падение нейтрофилов);
- **ленограстим** – гликозилированный Г-КСФ (последовательность близка к филграстиму, но получен из клеток мышечных линий). Обладает сходной эффективностью с филграстимом в отношении профилактики нейтропений. Также вводится ежедневно. Некоторые данные указывают, что за счет гликозилирования период полувыведения ленограстима может быть несколько иным, но клинически значимых различий в профилактике ФН по сравнению с филграстимом не выявлено. Ленограстим реже используется, однако является альтернативой короткодействующего Г-КСФ;

- **пэгфилграстим** – пэгилированный филграстим (ковалентный конъюгат молекулы филграстима с цепью полиэтиленгликоля ~20 кДа). Благодаря PEG-фрагменту филграстим выводится медленнее, за счет чего **достаточно однократной инъекции пэгфилграстима на цикл**. Препарат саморегулируется: по мере восстановления нейтрофилов его клиренс ускоряется, что снижает риск длительной лейкоцитоза. Стандартная доза 6 мг подкожно через ~24 ч после химиотерапии. Эффективность пэгфилграстима сопоставима с ежедневным филграстимом для профилактики ФН, что подтверждено рандомизированными исследованиями. При использовании пэгфилграстима частота ФН, как правило, удерживается на уровне ~5% или ниже (высокая эффективность подтверждена во многих режимах). Препарат широко применялся в международных клинических исследованиях в качестве стандарта профилактики;
- **эмпэгфилграстим** – **новый пролонгированный Г-КСФ**, разработанный в РФ. Является **ковалентным конъюгатом филграстима с одной молекулой 30-кДа полиэтиленгликоля**, обладающим пролонгированным действием за счет сниженного почечного клиренса. По механизму действия эмпэгфилграстим полностью аналогичен пэгфилграстиму: связывается с теми же рецепторами Г-КСФ и стимулирует лейкопоз. Препарат вводится через 24–48 ч **однократно после каждого цикла** химиотерапии в дозе 7,5 мг подкожно. В клинических исследованиях однократное введение эмпэгфилграстима после цикла цитотоксической терапии **сокращало продолжительность нейтропении 4 степени в 2 раза** по сравнению с ежедневным филграстимом. Частота ФН при этом была сопоставима в группах эмпэгфилграстима и филграстима. Более того, при повторных циклах отмечена тенденция к снижению общей частоты нейтропении в группе эмпэгфилграстима по мере накопления циклов по сравнению с группой филграстима. Это может отражать более стабильное поддержание необходимого уровня нейтрофилов между циклами при использовании пролонгированного Г-КСФ. Таким образом, эмпэгфилграстим можно рассматривать как эффективную альтернативу пэгфилграстиму. Преимущество – удобство (одна инъекция на цикл вместо серии инъекций филграстима) и потенциально лучшая приверженность, что особо актуально для амбулаторных пациентов.

Общие побочные эффекты всех препаратов Г-КСФ включают костно-мышечные боли (у ~10–20% пациентов, обычно купируются НПВП), головную боль, реакцию в месте инъекции. Серьезные нежелательные явления редки; к ним относятся спленомегалия/разрыв селезенки (казуистически), синдром капиллярной утечки, а также транзиторное повышение лейкоцитов. Следует избегать применения Г-КСФ в день химиотерапии и за 24 ч до нее, так как одновременное присутствие высокого уровня Г-КСФ и миелосупрессии увеличивает риск тяжелой нейтропении. Старт профилактики обычно производится через сутки после окончания введения цитостатиков текущего цикла.

2.2.4. Эффективность профилактики: влияние на ФН, дозоинтенсивность и pCR

Все перечисленные варианты Г-КСФ-профилактики **значительно снижают частоту фебрильной нейтропении** по сравнению с ее отсутствием. При надлежащем применении (начиная с 1-го цикла и в каждом цикле) современные колониестимулирующие факторы позволяют удерживать риск ФН в пределах нескольких процентов. Ключевые данные представлены в табл. 1. Видно, что короткодействующие (филграстим, ленограстим) и пролонгированные (пэгфилграстим, эмпэгфилграстим) схемы при правильном использовании обеспечивают близкую эффективность в плане предотвращения ФН (около 5% и менее). Однако применение пролонгированных форм

упрощает схему введения и устраняет риск недополучения профилактики из-за пропущенных инъекций.

Важнейшим клиническим следствием качественной Г-КСФ-поддержки является возможность провести полный курс неоадьювантной химиотерапии без задержек и снижений доз, что повышает вероятность достижения патологического полного ответа опухоли. **pCR** – отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных узлах после лечения (статус ypT0/is ypN0) – является сильным предиктором благоприятного исхода у пациентов с HER2+ РМЖ. Достижение pCR коррелирует с улучшением бессобытийной выживаемости и общей выживаемости, особенно у HER2-положительных опухолей. Таким образом, любые меры, позволяющие увеличить частоту pCR (например, интенсификация режима или предотвращение пропуска доз), могут улучшить долгосрочный прогноз.

Интересные данные получены в исследовании **DEFENDOR SPECIAL**, посвященном оценке эмпэгфилграстима в неоадьювантной терапии (подробнее см. ниже). В этом наблюдательном многоцентровом исследовании всем пациентам HER2+ раннего РМЖ (II–III стадии) проводилась химиотерапия ТСНР с **обязательной первичной профилактикой эмпэгфилграстимом**. Результаты показали выдающиеся показатели эффективности: **не зарегистрировано ни одного случая фебрильной нейтропении** на фоне эмпэгфилграстима, подавляющее большинство пациентов (93%) смогли сохранить $RDI \geq 85\%$ по всему курсу лечения. Для сравнения: при рутинной Г-КСФ-профилактике (как в международных исследованиях с пэгфилграстимом) остаточный риск ФН составляет ~5%, а часть пациентов все же испытывает задержки/редукции доз (как упомянуто выше).

Самое примечательное – **значительно более высокая частота pCR**, достигнутая при полной поддержке Г-КСФ. В DEFENDOR SPECIAL общий показатель pCR (ypT0/is, ypN0) у HER2+ пациентов превысил **75%**, а с учетом статуса гормональных рецепторов: среди HER2+ с HR-негативными опухолями pCR достигнут у **81,1% пациентов**, а среди HER2+ с HR-положительными у **59,4%**. Эти результаты значительно превосходят исторические данные: например, в испытании KRISTINE pCR был достигнут ~**55,7%** пациентов, получавших неоадьювантный ТСНР. Статистический анализ методом matching-adjusted indirect comparison (MAIC), сопоставивший группу эмпэгфилграстима (DEFENDOR) с когортой ТСНР из исследования KRISTINE, подтвердил **существенное повышение шанса на pCR** при использовании пролонгированного Г-КСФ: относительное улучшение (OR) составило **2,27** (95% ДИ 1,12–4,93) в пользу группы эмпэгфилграстима. Иными словами, активная профилактика эмпэгфилграстимом практически удвоила вероятность полного ответа опухоли на лечение по сравнению со «стандартной» профилактикой, что можно объяснить лучшей переносимостью и соблюдением дозоинтенсивности. При этом **ни одному пациенту в группе эмпэгфилграстима не потребовалось прекращать или существенно сокращать химиотерапию из-за гематологической токсичности**, тогда как в обычной практике такие случаи нередки при развитии ФН.

В таблице 4 представлена частота фебрильной нейтропении и патоморфологического полного ответа (pCR) при неоадьювантном режиме ТСНР в зависимости от стратегии профилактики нейтропении.

Таблица 4. Частота фебрильной нейтропении и патоморфологического полного ответа (pCR) при неоадьювантном режиме ТСНР в зависимости от стратегии профилактики нейтропении

Стратегия профилактики	Частота ФН (%)	pCR (%)
Без Г-КСФ (нет профилактики)	~27,6% (при ТСНР)	–
Филграстим/ленограстим (ежедневно)	~5–10%	~55–60%
Пэгфилграстим (одна инъекция/цикл)	~5%	~55–60%
Эмпэгфилграстим (одна инъекция/цикл)	~0%	~75–80%

При отсутствии профилактики высока вероятность задержек и редуций доз, что может снизить частоту pCR (данных напрямую по pCR без Г-КСФ нет ввиду неэтичности такой стратегии).

В исследовании *DEFENDOR SPECIAL* на фоне эмпэгфилграстима не отмечено ни одного случая ФН. В других исследованиях с пэгилированным Г-КСФ остаточная частота ФН ~5%. Разница может отражать эффект 100% приверженности профилактике эмпэгфилграстимом.

В *DEFENDOR SPECIAL* совокупный pCR среди HER2+ пациентов ~77%, с разницей между подгруппами: 93,3% при HR– и 70,4% при HR+ опухолях. Для сравнения: исторический показатель pCR ~55–60% на ТСНР

2.2.5. Рекомендации по выбору и применению Г-КСФ-профилактики

Учитывая современные данные, можно сформулировать следующие практические рекомендации для первичной Г-КСФ-профилактики при неоадьювантной химиотерапии HER2-положительного РМЖ II–III стадий.

- Начинать профилактику с первого цикла у всех пациентов при использовании режима ТСНР.** Данный режим априори относится к высокому риску ФН (~20–30% без защиты), поэтому **не должно быть выжидательной тактики.** Назначение Г-КСФ с профилактической целью с первого цикла строго показано. Нет смысла откладывать до возникновения проблемы: первый цикл зачастую несет наибольший миелосупрессивный удар, и развитие ФН уже после первого курса может сорвать весь график лечения.
- Использовать пролонгированные формы Г-КСФ (пэгфилграстим или эмпэгфилграстим) предпочтительно при режимах высокой интенсивности.** Однократная инъекция пэгилированного препарата обеспечивает надежное покрытие всего периода нейтропении. Это удобно для пациента и медперсонала, исключает вероятность ошибок с кратностью введения. **Эмпэгфилграстим** как одна из форм пролонгированного Г-КСФ зарекомендовал себя весьма эффективно (не уступает пэгфилграстиму) и может быть рекомендован, особенно учитывая данные о потенциале повышения pCR. В условиях, когда требуется максимальная отдача от химиотерапии (тяжелые случаи, молодой возраст, стремление к органосохраняющей операции), применение эмпэгфилграстима выглядит обоснованным, чтобы минимизировать любой риск срыва дозоинтенсивности.
- Короткодействующий филграстим/ленограстим – приемлемая альтернатива,** если пролонгированные препараты недоступны или имеются другие соображения (например, экономические). В таком случае крайне важно обучить пациента или родственников правильному **ежедневному введению** препарата и отслеживать соблюдение предписанного режима применения. Перерывы или преждевременная

- отмена филграстима нежелательны: следует вводить не менее 7 дней (или до подъема нейтрофилов $>2 \times 10^9/\text{л}$ после максимального падения). При грамотном использовании филграстим также эффективно предотвращает ФН. Однако в рутинной практике рекомендуется по возможности переходить на **профилактику «одна инъекция за цикл»** как более надежную с точки зрения комплаенса пациента.
4. **Учитывать индивидуальные факторы риска при выборе стратегии.** Пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет) и/или с коморбидными состояниями (сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом, хроническими инфекциями) необходимо особенно тщательно проводить профилактику. У таких пациентов даже умеренно миелосупрессивные схемы могут давать осложнения, а инфекционные эпизоды протекают тяжелее. Поэтому, если по каким-то причинам выбран не максимально интенсивный режим (например, деэскалация химиотерапии у пожилых), вопрос о Г-КСФ решается индивидуально, но **при наличии факторов риска лучше использовать профилактику даже при промежуточном риске ФН.** Это соответствует и обновленным подходам в эпоху пандемии COVID-19, когда ряд сообществ рекомендовали расширить применение Г-КСФ на группы промежуточного риска в целях предупреждения лишних госпитализаций.
 5. **Сохранять профилактику на протяжении всех циклов.** Нередко встречается ошибка, когда после 1–2 циклов без осложнений врачи снижают бдительность и прекращают Г-КСФ-поддержку. Этого делать не следует, пока продолжается миелотоксичная химиотерапия. Риск кумулятивного истощения костномозгового резерва к 3–4-му циклу даже выше, поэтому **профилактику необходимо проводить на каждом цикле независимо от предыдущих результатов анализа крови.** В исследовании DEFENDOR SPECIAL поддержка эмпэгфилграстимом проводилась на всех 6 циклах и позволила избежать нейтропении даже к концу всего курса запланированной неоадьювантной терапии. Если же между циклами произошла задержка из-за иных вариантов токсичности (например, выраженный мукозит 3–4 степени или гепатотоксичность), на следующий цикл Г-КСФ-профилактику тем более надо продолжить, так как добавляется фактор ослабления пациента.
 6. **Мониторинг крови и гибкость доз.** Несмотря на применение Г-КСФ, необходим тщательный контроль показателей крови перед каждым следующим циклом. Если даже на фоне профилактики у пациента отмечается длительная нейтропения 3–4 ст. или эпизод ФН (что маловероятно, но теоретически возможно при экстраординарной чувствительности), встает вопрос о коррекции химиотерапии: либо удлинении интервала, либо редукции доз. Однако такие решения принимаются индивидуально и, как правило, только после того, как убедились, что профилактика проведена адекватно (исключены ошибки введения и т.д.). **Ни в коем случае не следует отменять профилактику Г-КСФ при развитии нейтропении**, напротив, ее нужно усилить (например, если пациент получал филграстим коротким курсом, стоит продлить дни введения). Цель – попытаться сохранить нужные дозы химиопрепаратов, задействовав все ресурсы поддерживающей терапии.
 7. **Вклад профилактики в успех терапии донести до пациента.** Важно разъяснить пациенту, что Г-КСФ – не просто дополнительный укол, а ключевой компонент успешного прохождения лечения. На фоне информированности пациенты, как правило, охотнее соглашаются на рекомендованную профилактику и соблюдают график инъекций или приездов на инъекцию. Терминология также имеет значение: вместо стигматизирующего слова «больной» рекомендуется использовать «пациент», акцентируя активную роль человека в лечении.

Первичная Г-КСФ-профилактика при неоадьювантной химиотерапии HER2-положительного РМЖ является стандартом современного подхода, поддерживаемым международными и отечественными данными. Применение филграстима, ленограстима,

пэгфилграсима или эмпэгфилграсима значительно снижает риск фебрильной нейтропении, предотвращает незапланированные модификации химиотерапии и тем самым способствует достижению максимального противоопухолевого эффекта (**высокого pCR**). Новые результаты (например, DEFENDOR SPECIAL) особенно подчеркивают, что оптимизация поддерживающей терапии способна улучшать исходы: в данном случае **эмпэгфилграсим продемонстрировал отсутствие ФН и рекордный pCR 67%**, что трансформируется в лучший прогноз для пациентов. Каждому клиницисту, занимающемуся терапией рака молочной железы, следует придерживаться актуальных протоколов профилактики осложнений – это неотъемлемая часть качественного и безопасного лечения, ведущего к повышению выживаемости пациентов и их излечению.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия HER2-положительного рака молочной железы II–III стадий в современном клиническом контексте представляет собой многокомпонентный процесс, в основе которого лежит применение неоадьювантных режимов с обязательным включением таргетных препаратов в комбинации с цитостатической химиотерапией. Доказательная база последних лет подтверждает, что именно на этапе неоадьювантного лечения достигаются наиболее значимые клинические эффекты: повышение частоты патоморфологического полного ответа, увеличение вероятности органосохраняющих операций, а также улучшение безрецидивной выживаемости.

Особое значение приобретает рациональное использование колониестимулирующих факторов в качестве первичной профилактики фебрильной нейтропении. Применение современных форм Г-КСФ (пэгфилграстим, эмпэгфилграстим) позволяет не только снизить риск инфекционных осложнений, но и обеспечить соблюдение плановых интервалов химиотерапии, что критически важно для сохранения дозоинтенсивности и достижения максимального эффекта анти-HER2-терапии.

Таким образом, интеграция оптимизированных неоадьювантных схем, включающих двойную HER2-блокаду и адекватное сопровождение Г-КСФ, формирует основу современной стратегии ведения пациенток с HER2-положительным раком молочной железы локализованных стадий. Реализация данных подходов в клинической практике позволяет повысить шансы на излечение, минимизировать токсичность и обеспечить пациенткам более высокий уровень качества жизни.

Перспективным направлением остается индивидуализация терапии с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, факторов риска осложнений и оценки биомаркеров ответа, что в дальнейшем может привести к еще большей персонификации лечебных алгоритмов.

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. Клинические рекомендации: Рак молочной железы. М., 2021. URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/2020/379.pdf> (дата обращения: 15.07.2025).
2. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiasvili K., Baird J., Cool R., Dinner S., Geyer M., Glaspy J., Gojo I., Hicks A., Kallam A., Kidwai W.Z., Kloth D.D., Kraut E.H., Landsburg D., Lyman G.H., Miller R., Mukherjee S., Patel S., Perez L.E., Poust A., Rampal R., Rosovsky R., Roy V., Rugo H.S., Shayani S., Vasu S., Wadleigh M., Westbrook K., Westervelt P., Berardi R.A., Pluchino L.A., Burns J., Keller J., Vaca A., Tisdale M.K. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020 // *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(1):12–22. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0002.
3. Bischoff H., Espié M., Petit T. Unveiling neoadjuvant therapy: Insights and outlooks for HER2-positive early breast cancer // *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(9):1225–1237. DOI: 10.1007/s11864-024-01252-x.
4. Dowling G.P., Keelan S., Toomey S., Daly G.R., Hennessy B.T., Hill A.D.K. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer // *Front Oncol*. 2023;13:1066007. DOI: 10.3389/fonc.2023.1066007.
5. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A., Elias A., Farrar W.B., Fitzgerald K., Hancock M.E., Korentager R.A., Kyriakos M., Lee M.C., McCall L., McCormick B., Olopade O.I., Solomon B., Sowers M., Telli M.L., Tripathy D., Westin S.N., Woodruff P.G.; NCCN. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):331–357. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0059.
6. Griffiths E.A., Roy V., Alwan L.M., Bachiasvili K., Baird J., Cool R., Dinner S., Geyer M., Glaspy J., Gojo I., Hicks A., Kallam A., Kidwai W.Z., Kloth D.D., Kraut E.H., Landsburg D., Lyman G.H., Miller R., Nachar V., Patel S., Perez L.E., Poust A., Riaz F., Rosovsky R., Rugo H.S., Simon S., Vasu S., Wadleigh M., Westbrook K., Westervelt P., Berardi R.A., Pluchino L.A. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022 // *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):436–442. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0026.
7. Loibl S., Lips E.H., Francis P.A., Dhesy-Thind S.K., Regan M.M., Martens J., McArthur H., Untch M., Harbeck N., Pena A., Piccart-Gebhart M., von Minckwitz G., Martin M. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2024;35(2):159–182. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.002.
8. Nozawa K., Fujiwara Y., Umetani N., Takada M., Takaoka K., Kakugawa Y., Watanabe J., Arima N. Effectiveness and safety of primary prophylaxis with G-CSF during chemotherapy for invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis from Clinical Practice Guidelines for the Use of G-CSF 2022 // *Int J Clin Oncol*. 2024;29(8):1074–1080. DOI: 10.1007/s10147-024-02455-6.
9. Sapozhnikov K.V., Sorokina I.V., Gusev A.V., Sableva N.A., Sokolova V.D., Tolkacheva D.G., Berezina A.M. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики // *Современная онкология*. 2023;25(1):115–122. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138.
10. Safin R.N., Khasanov R.Sh., Gimranov A.M., Petrov S.V. Оценка эффективности неoadъювантного лечения HER2-позитивного рака молочной железы у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания // *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(5):41–45.

11. Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2020;10(3s2):39–45. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39.
12. Tulayandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Y., Stenina M.B., Frolova M.A. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11(3s2):9–37. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09.
13. Tseng T.-H., Chiang S.-C., Hsu J.C., Ko Y. Cost-effectiveness analysis of granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with breast cancer in Taiwan // *PLoS One*. 2024;19(6):e0303294. DOI: 10.1371/journal.pone.0303294.
14. Van Belle H., Hurvitz S.A., Gilbar P.J., Wildiers H. Systematic review and meta-analysis of febrile neutropenia risk with TCH(P) in HER2-positive breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. 2021;190(3):357–372. DOI: 10.1007/s10549-021-06387-1.
15. Van der Voort A.N., Louis F.M., van Ramshorst M.S., Kessels R., Mandjes I.A., Kemper I., Agterof M.J., van der Steeg W.A., Heijns J.B., van Bekkum M.L., Siemerink E.J., Kuijper P.M., Scholten A., Wesseling J., Vrancken Peeters M.-J.T.F.D., Mann R.M., Sonke G.S. MRI-guided optimisation of neoadjuvant chemotherapy duration in stage II–III HER2-positive breast cancer (TRAIN-3): a multicentre, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2024;25(5):603–613. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00104-9.
16. Villacampa G., Matikas A., Oliveira M., Prat A., Pascual T., Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Cancer*. 2023;190:112885. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.042.
17. Zhang J., Yu Y., Lin Y., Kang S., Lv X., Liu Y., Lin J., Wang J., Song C. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis // *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211006948. DOI: 10.1177/17588359211006948.
18. Zhao Z.Y., Tu H., Zhang Y., Lin X., Liang W. Assessing the optimal regimen: a systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with breast cancer // *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3675. DOI: 10.3390/cancers15143675.