Протокол 496-го заседания научного общества онкологов Санкт-Петербурга и области от 25 апреля 2013 г.

*Председатель член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов
Секретарь к.м.н. Е.В. Цырлина*

Демонстрация

А.Г. Манихас, А.С. Оганесян, Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, С.И. Чикризов, В.А. Писарев, О.И. Федорова (ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Кафедра онкологии ФПО Санкт-Петербургского Государственного университета им. акад. И.П.Павлова) «Первые результаты применения интраоперационной лучевой терапии в России при органосохраняющем лечении ранних форм рака молочной железы»

Многочисленные работы по лечению начальных стадий рака молочной железы (РМЖ) продемонстрировали не только отсутствие преимуществ мастэктомии перед органосохраняющими операциями (ОСО), но и показали, что различия в объеме удаляемых тканей незначительно влияют на прогноз заболевания: общая и безрецидивная выживаемость при ОСО близка к результатам, получаемым после радикальной мастэктомии. Лучевая терапия молочной железы после ОСО способствует уменьшению числа местных рецидивов, поэтому необходимость облучения не вызывает сомнения. Становится очевидным, однако, что традиционная лучевая терапия молочной железы имеет свои недостатки, отрицательно отражающиеся на психологическом состоянии женщины.

В настоящее время существует более простой и надежный способ воздействия на ложе опухоли – интраоперационное облучение с помощью Интрабим (INTRABEAM) системы. В Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга органосохраняющие операции с использованием Интрабим системы осуществляются с начала 2011 г. В настоящее время нами выполнено 150 секторальных резекций с биопсией сигнального лимфоузла и одномоментным интраоперационным сеансом лучевой терапии пациенткам с опухолями $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ и средним возрастом 53 года.

Особых отклонений в заживлении послеоперационной раны не отмечалось, за исключением более частого образования «ложных» лимфокист, которые требовали длительного пунктирования. 17 (14%) пациенток, которые имели непротоковые формы РМЖ, опухолевые эмболы в просвете сосудов и G 3, были выделены в группу риска и направлены на дополнительное облучение на линейном ускорителе.

Всем больным в зависимости от гистологического строения опухоли и данных иммуногистохимического исследования было назначено адьювантное лечение. Медиана наблюдения составляет 18 мес. Местный рецидив выявлен у одной (0,7%), прогрессирование основного заболевания - у двух (1,3%) пациенток.

Следует отметить, что преимуществом интраоперационного облучения с использованием Интрабим системы является хороший косметический эффект и сокращение сроков нахождения пациентов на койке до 3-х дней. Опубликованные результаты исследования Targit-A, в котором использовалась эта система, показали, уменьшение рецидивирования опухоли в послеоперационном рубце, а также удобство самой методики, которая лишена недостатков стандартного облучения на линейном ускорителе. Наш опыт применения Интрабим системы также говорит об ее эффективности при лечении ранних форм РМЖ, необходимо, однако, продолжить дальнейшее изучение данного метода с целью разработки показаний к его использованию.

Ответы на вопросы.

Метастазы были выявлены в процессе операции. Лимфокисты, которые образовывались после операции, приходилось пунктировать достаточно длительное время. Проводится сравнение эффективности интраоперационного и стандартного облучения на линейном ускорителе. Биопсия сигнальных лимфоузлов выполнялась всем пациентам.

Прения

Г.М. Манихас. Интраоперационное облучение представляется достаточно эффективным. В нашей клинике он применялся только у пациенток с I стадией заболевания. Длительность операции при этом не увеличивалась, составляя в среднем 2 час. Мы вырабатываем инструкции по применению интраоперационного облучения, т. к. в России мало кто на сегодняшний день использует этот метод.

В.Ф. Семиглазов. Авторы разрабатывают важное и актуальное направление. Сегодня разрабатываются методы ускоренной лучевой терапии. Важно, чтобы ускорение не отражалось на результатах лечения. Использованный

авторами сообщения аппарат представляется достаточно хорошим. Целесообразно разрабатывать тотальный маммографический скрининг и выявлять минимальные опухоли в отношении которых может применяться этот метод лучевой терапии .

Доклады

В.Ф. Семиглазов «Новые направления в планировании лечения рака молочной железы» (ФБГУ НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ)

При планировании органосохраняющих операций важна точная оценка противопоказаний к их выполнению. Эксперты St. Gallen - 2013 конференции определили относительные противопоказания к органосохраняющим операциям: возраст моложе 35 лет, наличие диффузной микрокальцификации на маммограммах, мультицентричность очагов опухоли по МРТ, близкое ее расположение к сосково-ареолярному комплексу, мутация генов BRCA и/или BRCA2 , дольковый инвазивный рак, базально-подобный РМЖ по генно-экспрессионному профилю. Наличие экстенсивного внутрипротокового компонента (EIC), широкой инвазии лимфатических и кровеносных сосудов только 34% экспертов относят к относительным противопоказаниям выполнения органосохраняющих операций. При выполнении секторальной или сегментарной резекции выявление “позитивных” краев раны, включая DCIS, требует более широкого иссечения и выполнения мастэктомии.

Манипуляции на подмышечной области рассматриваются в общем контексте органосохраняющего лечения. Ограниченное удаление 1-3 лимфоузлов с помощью сигнальной (sentinel) биопсии считается показанным всем больным с клинически негативными (cN0) лимфоузлами. Если в 1-2 сигнальных лимфоузлах выявляются микрометастазы опухоли эксперты St. Gallen - 2013 считали возможным не выполнять полную подмышечную диссекцию. Подавляющее большинство экспертов (95,1%) считает необходимым выполнение полной аксиллярной диссекции при наличии 3-х и более “позитивных” сигнальных лимфатических узлов. Послеоперационная лучевая терапия – считается обязательной после органосохраняющих операций, однако в пожилом возрасте и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, следует отказаться от лучевой терапии.

Планирование системного лечения в основном опирается на выделение биологических подтипов РМЖ. Для практических целей допускается иммуногистохимическое определение подтипов с учетом экспрессии ER, PR, HER2 и Ki67.

Среди все более популярных молекулярно-генетических подходов к идентификации биологического многообразия РМЖ расширяются исследования - мультигенных сигнатур. Наибольшее признание получили тесты Oncotype DX-RS (шкала риска), MammPrint, PAM50, EPclin.

Подтверждается проведение неoadъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных с высоким уровнем гормональных рецепторов (ER+/PR+) до максимального ответа. Стандартом эндокринотерапии больных пременопаузального возраста остаётся тамоксифен с возможным дополнением супрессии овариальной функции у молодых женщин (<40 лет). У пременопаузальных женщин с противопоказанием к применению тамоксифена могут быть назначены ингибиторы ароматазы вместе с супрессией овариальной функции (OFS). В постменопаузе может быть назначена терапия тамоксифеном. Ингибиторы ароматазы могут назначаться изначально (up front), особенно у женщин высокого риска рецидива, или последовательно (после 2 лет терапии тамоксифеном). Ингибиторы ароматазы могут назначаться и после 5-летнего лечения тамоксифеном, особенно у пациентов с метастазами в лимфоузлах (p N+). Тамоксифен, судя по результатам программы ATLAS, может назначаться на срок более 5 лет (до 10 лет) предпочтительно у пациентов с противопоказаниями или плохой переносимостью ингибиторов ароматазы.

К факторам, аргументирующим назначение адъювантной химиотерапии, эксперты St. Gallen -2013 относят следующие признаки: гистологическая 3 степень (G3) злокачественности опухоли, низкий гормонально-рецепторный статус, позитивный HER2 статус, отсутствие РЭ, РП и HER2 (трижды негативные опухоли), высокое (>14%) значение Ki67, высокое значение шкалы риска (>25) 21- генной сигнатуры (Oncotype DX-RS), наличие более 3х позитивных (метастатических) лимфоузлов и молодой (<35 лет) возраст больной. Не определены предпочтительные специальные режимы химиотерапии для любого фенотипа РМЖ, но все же высказаны пожелания “подключения” таксанов и антрациклинов при HER2 позитивном и базально-подобном РМЖ.

Минимальный размер опухоли, требующий назначения трастузумаба, определен как категория p T1a (5 мм). При рецептор-положительных (ER+/PR+) опухолях, когда имеются противопоказания к проведению химиотерапии, следует назначать трастузумаб вместе с эндокринотерапией. А при рецептор-негативных опухолях (ER-), когда имеются противопоказания к проведению химиотерапии, возможно назначение одного трастузумаба (таргетная монотерапия).

В международном исследовании HERA доказано, что предпочтительный срок проведения адъювантной терапии трастузумабом равняется 12 мес.

Одна неоадъювантная эндокринотерапия у постменопаузальных женщин с высоко-эндокрино-чувствительными опухолями (ER+/PR+) и низким показателям пролиферации (Ki67<14%) является предпочтительным лечением. Она должна продолжаться до максимального ответа (поддерживают 62,2% экспертов). 26,7% экспертов полагают, что неоадъювантная эндокринотерапия должна проводиться 4-8 мес.

Ответы на вопросы

Тест с определением шкалы 21 гена выполнен на парафиновых блоках ретроспективно, следовательно, полученные результаты очень точны. Оценка функции яичников важна при назначении гормонотерапии. У больных в пременопаузе тамоксифен может применяться независимо от состояния менструального цикла. Тамоксифен в этой группе больных является методом выбора. При развитии на фоне приема тамоксифена гиперплазии эндометрия присоединяют золадекс. Если молодая женщина планирует беременность, тамоксифен отменяют из-за возможного тератогенного эффекта и оставляют на определенное время только золадекс. ИА применяют только в менопаузе или на фоне выключения цикла. Выполнять ли сберегательную операцию или мастэктомию решается в каждом отдельном случае. Последнее время несколько чаще стали делать мастэктомию. Причиной этого, в частности, является использование предоперационной МРТ, которая может создавать представление о мультицентричности опухоли, что завышает показания к мастэктомии. В результате считают, что в США 18% мастэктомий делали напрасно. Новое направление резекции краев опухоли, если морфологи дают заключение о распространении опухоли. Подходы к лечению РМЖ в разных странах не одинаковы. В Америке применяют химио- и гормонотерапию и при минимальном раке.

В.Г. Иванов, О.А. Иванова, Е.К. Жильцова., Р.Т. Попова, Н.Ю. Бараш, Т.Т. Табагуа, Г.А. Дашан, В.Ф. Семиглазов (ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) «Тактические вопросы лечения местно-регионарных рецидивов».

Частота развития изолированных местно-регионарных рецидивов колеблется в зависимости от стадии заболевания от 10-15% при I-II стадиях, до 20-25% при III стадии. На протяжении ряда лет отношение к лечебной тактике в случае возникновения местных рецидивов колебалось

от максимально агрессивной, с включением всех имеющихся в арсенале онколога мероприятий, до максимально щадящей.

Факторами риска для возникновения местно-регионарного рецидива являются: молодой возраст, размер первичной опухоли, мультифокальность/мультицентричность опухоли, количество пораженных лимфатических узлов, выход опухоли за пределы капсулы, наличие в краях резекции опухолевых клеток, экстенсивный рост опухоли, инвазия опухоли в сосуды, положительный HER2 neu и негативный рецепторный статус.

Для оценки степени агрессивности опухоли необходимо учитывать множество факторов: длительность безрецидивного периода, стадию заболевания, предшествующее лечение, возраст, клиничко-морфологические особенности опухоли, в том числе гистологическую форму и иммуногистохимические данные, анамнез. Эти же показатели могут определять и частоту отдаленного метастазирования.

Лечебная тактика при возникновении местного рецидива зависит от характера выполненной операции и локализации рецидива, а также учета всех обозначенных выше факторов. Так, если местный рецидив возникает после выполненной органосохраняющей операции, то первоочередной задачей является удаление оставшейся части молочной железы с последующим принятием решения о необходимости проведения местного (лучевой терапии), а в случае необходимости, и системного (гормонотерапия либо химиотерапия, а в некоторых случаях их сочетания) лечения.

Принятие решения в отношении лечебной тактики при появлении рецидива после мастэктомии в ряде случаев представляется более сложным. Необходимо, прежде всего определить возможность удаления местного рецидива. Если местный рецидив может быть удален, лечение начинают с операции, и получения гистологического заключения. Затем назначается местное (лучевая терапия) или системное лечение. В случаях, когда нет технических возможностей для удаления местного рецидива, назначение лучевой терапии или системного лечения является приоритетным. После проведения такого лечения принимается решение о возможном удалении остатков рецидивного узла/узлов.

Важно, чтобы тактика лечения определялась консилиумом специалистов с участием радиолога, химиотерапевта и хирурга. Для принятия решения о наиболее адекватной терапии следует учитывать факторы риска, технические возможности хирургического лечения, а также, соотносить тяжесть назначаемого лечения и качества жизни больных.