

В.Ф. Семиглазов

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

За два прошедших года после конференции в Сан-Галлене (2011) наблюдается существенный прогресс многих аспектов лечения рака молочной железы (РМЖ). Геномный атлас, вырисовывая гетерогенность РМЖ, свидетельствует о том, что геномные исследования помогут в планировании лечения. Накапливается все больше данных о целесообразности полной подмышечной диссекции, оптимальной продолжительности терапии трастузумабом, гормонотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургия, лучевая терапия, биологические подтипы, системное лечение.

Хирургическое вмешательство остается основным видом лечения рака молочной железы. Классическая международная система стадирования TNM является основой планирования первичного лечения: хирургического при операбельных опухолях и неoadъювантной системной терапии при неоперабельных опухолях, а также и у больных с операбельной опухолью (T2N1M0) с целью выполнения органосохраняющей операции вместо радикальной мастэктомии.

Благодаря широкому внедрению маммографического скрининга и успехам лучевой терапии в многих странах нарастает или даже преобладает органосохраняющее лечение рака молочной железы (РМЖ). При планировании органосохраняющих операций наиболее ответственным вопросом является точная оценка противопоказаний к их выполнению. Эксперты конференции St. Gallen-2013 определили относительные противопоказания к органосохраняющим операциям: возраст моложе 35 лет (30% проголосовавших), наличие диффузной микрокальцификации на маммограммах (70% проголосовавших), мультицентричность очагов опухоли по MPT (76,9% проголосовавших), близкое ее расположение к сосково-ареолярному комплексу (42,6% проголосовавших), мутация генов BRCA1 и/или BRCA2 (51-54,3% проголосовавших). При выполнении секторальной или сегментарной резекции тщательное патоморфологическое исследование операционного препарата может выявить признаки, требующие более

широкого иссечения краев раны и выполнение мастэктомии при “позитивных” краях, включая DCIS [18, 22]. Наличие экстенсивного внутрипротокового компонента (EIC), широкой инвазии лимфатических и кровеносных сосудов только 34% экспертов относят к относительным противопоказаниям выполнения органосохраняющих операций. Дольковый инвазивный рак, базально-подобный РМЖ по гено-экспрессионному профилю 93,8% экспертов St. Gallen-2013 не относят к противопоказаниям к выполнению органосохраняющих операций (если нет противопоказаний к последующей лучевой терапии).

Манипуляции на подмышечной области рассматриваются в общем контексте органосохраняющего лечения. Ограниченное удаление одного—трех лимфоузлов с помощью сигнальной (sentinel) биопсии считается показанным всем больным с клинически негативными (cN0) лимфоузлами [7]. Если в одном—двух сигнальных лимфоузлах выявляются микрометастазы опухоли, эксперты St. Gallen—2013 считали возможным не выполнять полную подмышечную диссекцию [6,8]. Подавляющее большинство экспертов (95,1%) считает необходимым выполнение полной аксиллярной диссекции при наличии 3-х и более “позитивных” сигнальных лимфатических узлов.

Следующий компонент местного лечения—послеоперационная лучевая терапия—считается обязательной после органосохраняющих операций, однако в пожилом возрасте и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний следует отказаться от лучевой терапии (мнение 68% экспертов). Поддерживаются методики акселерированной (гипофракционной) лучевой терапии (40 Гр за 15 фракций), но пока нет общего согласия экспертов по отношению к интраоперационной лучевой терапии при опухолях T1-2N0 [13, 14, 22, 23].

Лучевая терапия рассматривается с точки зрения Оксфордского мета-анализа (2010-2013) рандомизированных испытаний, включавших около 10 тыс. пациентов. Из Оксфордского обзора следует, что практически все больные, даже с самыми ранними стадиями РМЖ (T1-2N0M0), нуждаются в лучевой терапии после органосохраняющей операции, снижающей абсолютный

10-летний риск рецидива заболевания с 35% до 19,3 % (на 15,7%) и 15-летний риск смерти от РМЖ с 20,5% до 17,2 %. У женщин с регионарными метастазами проведение лучевой терапии сократило 10-летний риск рецидива с 63,7% до 42,5% и уменьшило 15-летний абсолютный риск смерти от РМЖ с 51,3% до 42,8% ($p=0,001$).

Частичное (парциальное) облучение молочной железы после органосохраняющей операции может быть проведено при отсутствии указанных выше факторов риска рецидива, а также в качестве замещающей (boost) терапии на ложе опухоли [19].

Лучевая терапия после мастэктомии должна быть стандартом для больных с метастатическим поражением четырех и более подмышечных узлов ($pN+\geq 4$). У больных с меньшим уровнем поражения подмышечных лимфоузлов ($pN+1-3$) послеоперационная лучевая терапия рекомендуется при наличии упомянутых патоморфологических факторов риска, у пациентов моложе 40 лет и у пациентов с позитивными ($pN+$) сигнальными лимфоузлами, не подвергшимися подмышечной диссекции.

По мнению экспертов-радиологов St. Gallen-2013, радиотерапия после мастэктомии рекомендуется также при наличии морфологических факторов риска рецидива (размер опухоли ≥ 5 см и позитивные края операционного препарата) [67,3% и 82,2%—экспертов].

Системное адъювантное лечение

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. Если нет условий для определения Ki67, допускается определения величины экспрессии рецепторов прогестерона (PgR), но не степени злокачественности (G) для отличия люминального А от люминального В РМЖ (как допускалось и в классификации St. Gallen-2011). Голосование не определило нижний порог экспрессии Ki 67 для идентификации этих подтипов: $\geq 14\%$ или $\geq 20\%$ [17].

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), MammaPrint, PAM50, EPclin.

Ценность 21-генной шкалы риска (Oncotype DX, Genomic Health) заключается не только в её прогностической точности, но и, главное, в предсказании чувствительности ER+ опухоли к адъювантной химиотерапии. Не определены

какие-то предпочтительные режимы химиотерапии, но для HER2-позитивного фенотипа считается желательным применение таксанов и антрациклинов вместе с анти-HER2 таргетных терапией (поддержало 68%–93,2% экспертов). При базально-подобном РМЖ также могут использоваться антрациклины и таксаны (87% экспертов). Препараты платины, алкилирующие препараты, бевацизумаб, режимы большей плотности (dose-dense) не поддерживаются некоторыми экспертами St.Gallen-2013 [2].

Подтверждается проведение неоадъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных с высоким уровнем гормональных рецепторов (ER+/PR+) до максимального ответа.

Только 32,6% экспертов поддерживают применение золедроновой кислоты (Зометы) каждые 6 мес во время адъювантной эндокринотерапии (LHRH+тамоксифен) пременопаузальных больных с ER+РМЖ для улучшения безрецидивной выживаемости (DFS).

Подтипы РМЖ

Для определения биологического подтипа РМЖ использование мультигенной экспрессии профилей (типа PAM50) было бы идеальным, но и клинико-морфологическое определение (ИГХ) подтипов (поддержанное St. Gallen, 2011), по-прежнему считается вполне допустимым для планирования системной адъювантной терапии [3,9]. Как полагают эксперты (St. Gallen, 2013), выбор конкретного режима химиотерапии едва ли определяется только молекулярно-генетическим подтипом (intrinsic subtype).

Определение мультигенных сигнатур (например, Oncotype DX—шкалы риска) особенно важно при люминальном В (Her2—негативном) РМЖ, а также у пациентов с «позитивными лимфоузлами» ($pN+$) (ER[+] Her2-) для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, а, главное,—для предсказания чувствительности к адъювантной химиотерапии.

21-генная RS- сигнатура оказалась наиболее востребованной (особенно в США), так как может «работать» на архивном патоморфологическом материале (залитые парафиновые блоки), помогает в определении точного прогноза (до 10 лет наблюдения) и предсказании чувствительности к адъювантной химиотерапии у больных с ER+ опухолями безотносительно статуса регионарных лимфатических узлов ($pN0$ и $pN+$).

50-генная сигнатура (PAM 50) определяет молекулярно-генетические подтипы РМЖ (как при ER+, так и ER—негативных опухолях, и даже при Her2—позитивном РМЖ). PAM50—тест представляет ценность для определения прогноза заболевания, ответа на систем-

ную неоадьювантную терапию при местно-распространенных опухолях. При оценке прогноза заболевания у больных с ER+ опухолями PAM50 четко коррелирует с 21-генной шкалой риска (Oncotype DX) в определении низкого риска (RSL 18—люминальный А РМЖ) и высокого риска (RS>30—люминальный В РМЖ), но из-за малого числа исследованных больных и отсутствия проспективных испытаний эта шкала пока не рассматривается в качестве предсказательного (predictive) теста в отношении планирования адьювантной химиотерапии.

70-генная сигнатура применяются только у больных с ER+ опухолями без метастазов в лимфатических узлах (pN0). Она оказалась неэффективной при ER- негативных опухолях и мало полезной при ER+ опухолях высокого риска рецидива по классификации St. Gallen, 2009–2011, Ноттингемскому прогностическому индексу (NPI) и по Adjuvant Online (AO). Поэтому, предсказывающее значение 70-генной сигнатуры в отношении чувствительности к химиотерапии остается спорным. 70-генные сигнатуры обеспечивают дополнительную прогностическую информацию у больных с ER- позитивным РМЖ без метастазов в лимфоузлах (pN0) с низким или дискордантным клиническим риском на основании методик AO, St. Gallen или NPI.

С практической точки зрения, молекулярная диагностика может не проводиться, если химиотерапия не будет назначаться в любом случае (опухоль менее 1 см), или наоборот, химиотерапия будет проводиться в любом случае (воспалительная форма РМЖ, опухоль > 5 см, наличие метастазов в 4-х и более лимфоузлах, низкий уровень (<5 %) или отсутствие гормональных рецепторов (ER-), молодой возраст больных (<35 лет).

Эндокринотерапия

Стандартом эндокринотерапии пременопаузального возраста остаётся тамоксифен с возможным дополнением супрессией 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) [4,11].

Эндокринотерапия в постменопаузе

У некоторых женщин 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, осо-

бенно, у пациентов с метастазами в лимфоузлах (p N+) [12].

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 [5].

Химиотерапия

К факторам, аргументирующим назначение адьювантной химиотерапии, эксперты St. Gallen-2013 относят следующие признаки:

- Гистологическая 3 степень (G3) злокачественности опухоли (84,4% экспертов).
- Низкий гормонально-рецепторный статус (75,5% экспертов).
- Позитивный HER2 статус (91,8% экспертов).
- Трижды негативные опухоли (98% экспертов).
- Высокое (>14%) значение Ki67 (75,5% экспертов).
- Высокое значение шкалы риска (>25) 21-генной сигнатуры (Oncotype DX-RS) (93,9% экспертов).
- Наличие более 3х позитивных (метастатических) лимфоузлов и молодой (<35 лет) возраст пациента (93,9% экспертов).

Не определены предпочтительные специальные режимы химиотерапии для любого фенотипа РМЖ, но все же высказаны пожелания “подключения” таксанов и антрациклинов при HER+ позитивном и базально-подобном РМЖ.

Анти-HER2 терапия

Минимальный размер опухоли, требующий назначения трастузумаба, определен как категория pT1a (5 мм) [71,5% экспертов St. Gallen-2013]. При рецептор-положительных (ER+/PR+) опухолях, когда имеются противопоказания к проведению химиотерапии, следует назначать трастузумаб вместе с эндокринотерапией. При рецептор-негативных опухолях (ER-) при наличии противопоказаний к проведению химиотерапии возможно назначение одного трастузумаба (таргетная монотерапия).

В международном исследовании HERA доказано, что предпочтительный срок проведения адьювантной терапии трастузумабом равняется 12 месяцам [10, 16, 15].

Неоадьювантная эндокринотерапия

Неоадьювантная эндокринотерапия у постменопаузальных женщин с высоко-эндокриночувствительными опухолями (ER+/

PR+) и низким показателем пролиферации (Ki67<14%) является предпочтительным лечением (93,8% экспертов). Она должна продолжаться до максимального ответа (поддерживают 62,2% экспертов). 26,7% экспертов полагают, что неоадьювантная эндокринотерапия должна проводиться в течение 4-8 месяцев.

Наблюдение за больными ранним РМЖ (после первичного лечения)

— Нет необходимости регулярного наблюдения хирургами/онкологами всех пациентов после оказания лечения (за исключением долгосрочной эндокринотерапии).

— Считается приемлемым регулярное наблюдение специально-обученными медицинскими сестрами (поддерживают 77,3% экспертов), а также с помощью телефонного опроса (всего 22,9% экспертов).

— Пациентка, закончившая лечение, должна подвергаться регулярной маммографии. Другие рутинные методы получения изображения (КТ, МРТ, ПЭТ) в процессе наблюдения не являются обязательными [20].

Таковы, вкратце, те новые подходы к терапии РМЖ, которые предлагаются и будут проверяться в последующих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. М. «Мединформ агенство». — 2008. — 288 с.
2. Burstein HJ. Triple-negative breast cancer: Is there an optimal adjuvant treatment? // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S16 (Abstr. SP9.02).
3. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer // *J Natl Cancer Inst*. — 2009. — Vol. 101. — p. 736-750.
4. Davidson NE. Optimal systemic therapy for premenopausal women with hormone receptor — positive breast cancer // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S18 (Abstr. SP10.02).
5. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. // *Lancet* 2013. — Vol. 81. — p. 805-816.
6. Galimberti V. How to handle positive sentinel nodes? // *The Breast* 2013. Vol. 22 (Supp 1). — p.S11 (Abstr. SP7.01).
7. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node mcrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. — 2013. — Vol.38. — p. 1020-1045.
8. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in with invasive breast cancer and sentinel node metastasis // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — p. 75.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 // *Ann Oncol*. — 2011. — Vol. 22. — p. 1736-1747.
10. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M et al. LBA6-PR—HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Presented at: 37th European Society for Medical Oncology 2012 Congress; September 28-October 2, 2012; Vienna, Austria. (Abstract LBA 6).
11. Goldhirsch A. Personalized adjuvant therapies: Lessons from the past // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S1 (Abstr. SP0.01).
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole // *Ann Oncol*. — 2013. — Vol. 24. — p. 355-361.
13. Harris JR. Hypofractionation in the era of modulated radiotherapy (RT): Its use in whole breast irradiation (WBI) // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S14 (Abstr. SP8.02).
14. Orecchia R. Partial Breast irradiation: targeting volume or breast molecular subtypes? // *The Breast* 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S14 (Abstr. SP8.01).
15. Piccart M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: Delivery, duration and combination therapies // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S16 (Abstr. SP9.04).
16. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H et al. PHARE trial results comparing 6 to 12 month of trastuzumab in adjuvant early breast cancer // *Ann Oncol*. — 2012. — Vol. 23. — P. 461-467.
17. Prat A, Cheang MC, Martin M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer // *J Clin Oncol*. — 2013. — Vol. 31. — p. 203-209.
18. Rutgers E. Who should NOT have breast conservation? // *The Breast* 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S13 (Abstr. S P 7.04).
19. Sedlmayer F. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and potential long term side effects // *The Breast*. — 2013. — Vol. — 22. (Supp 1). — p. S15 (Abstr. SP8.04).
20. Smith L. Follow up tests to detect recurrent disease: patient reassurance or medical need? // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S17 (Abstr. SP9.05).
21. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancel // *N Engl J Med*. — 2010. — Vol. 362. — p. 513-520.
22. Wood WC. Additional Resection or No Resection? // *The Breast*. — 2013. — Vol. 22 (Supp 1). — p. S13 (Abstr. SP7.05).
23. Yarnold JR. The UK START (standardisation of breast radiotherapy) Trials: 10-year follow-up results. Presented at the 35th San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4—8, 2012 (Abstr. S4-1).

Поступила в редакцию 19.04.2013