

Современные стандарты лечения больных первичным раком молочной железы (по материалам Международной конференции «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г.)

В.П. Летягин¹, М.Б. Стенина¹, А.В. Петровский², И.В. Высоцкая², Е.А. Ким²

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

В статье представлены современные клинические рекомендации по всем методам лечения первичного рака молочной железы, разработанные группами экспертов Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) и представленные на Международной конференции «Рак молочной железы» 22–24 января 2014 г. Настоящие рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и могут служить практическим руководством для врачей-онкологов.

Ключевые слова: операбельный рак молочной железы, местнораспространенный рак молочной железы, стадирование по TNM, факторы прогноза, лечение

Current standards for primary breast cancer treatment (According to the proceedings of the International Conference on Breast Cancer, Moscow, January 22–24, 2014)

V.P. Letyagin¹, M.B. Stenina¹, A.V. Petrovsky², I.V. Vysotskaya², Ye.A. Kim²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Oncology Chair I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper gives the current clinical guidelines for all treatments for primary breast cancer, which were developed by the expert groups of the Society of Cancer Chemotherapists (RUSSCO) and presented at the International Conference on Breast Cancer on 22–24 January 2014. The present guidelines are based on the principles of evidence-based medicine and may serve as a practical guide for oncologists.

Key words: operable breast cancer, locally advanced breast cancer, TNM staging, prognostic factors, treatment

Состоявшаяся в г. Москве Международная конференция «Рак молочной железы» – итоговое событие в России, позволившее подвести итог проделанной ранее работе и наметить пути дальнейшего развития этого важнейшего направления клинической онкологии. Изданные материалы, бурные дискуссии и обсуждения позволили единодушно выработать «Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы», которые мы представляем в данной статье.

Они составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального Общества онкологов-химиотерапевтов России от 2012 г. и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований в соответствии с градацией по уровню рейтинговой доказательности (табл. 1).

Лечение

Терапию необходимо планировать на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога. При необходимости возможно привлечение морфолога, диагно-

ста, анестезиолога и врачей прочих специальностей. При наличии противопоказаний к проведению возможных методов лечения составляется индивидуальный план терапии. К общим противопоказаниям относят случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска основного заболевания. Выбор варианта операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики с учетом возможного проведения лучевой и химиотерапии (ХТ), желаний пациентки. Предлучевая подготовка осуществляется на рентгеновском компьютерном томографе (КТ) или рентгеновском симуляторе с КТ-приставкой с использованием автоматизированных программ дозиметрического планирования. Допустимый уровень негомогенности дозы в облучаемом объеме не более 12 %. План системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов [1].

Клинические группы: операбельный (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии) и местнораспространенный (первично-неоперабельный) рак молочной железы (РМЖ) (IIВ, IIIС стадии).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций ASCO

Уровень и тип доказательности	
I	Доказательства, полученные в результате метаанализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно-корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Градация рекомендаций	
A	Доказательства I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровней доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровней, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровней, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Первично-оперативный рак молочной железы (0, I, IIA, IIB стадии)

Стадия 0 (TisN0M0)

Хирургическое лечение. Дольковый рак *in situ*:

а) секторальная резекция, лампэктомия. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии;

б) в целях профилактики последующего развития РМЖ может выполняться мастэктомия с первичной реконструкцией молочной железы или без нее. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Протоковый рак *in situ*:

а) органосохраняющие операции: секторальная резекция, лампэктомия. Возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследо-

Таблица 2. Группировка по стадиям (код МКБ-10 – D05)

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

Примечание. * – T1 включает T1mi.

вания краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательной является повторная операция – ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции;

б) мастэктомии с первичной реконструкцией молочной железы или без нее. При выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков железы, пересеченных за соском.

Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

В случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии, альтернативой которой является биопсия «сирожевого» лимфатического узла (ЛУ).

Лучевая терапия

Адьювантная лучевая терапия молочной железы после органосохраняющей операции снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость (IA).

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии после органосохраняющего хирургического лечения проводится в период от 5 до 12 нед после опе-

рации (при условии полного заживления операционной раны).

Область облучения — вся оперированная молочная железа (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 48–50 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Лекарственная терапия

После исследования рецепторов эстрогена (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) может быть рассмотрено назначение антиэстрогенных препаратов (ИА).

Стадии I (T1N0M0) и IIA (T2N0M0)

Хирургическое лечение: а) резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Необходимо выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательной является повторная операция — ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции;

б) подкожная или кожносохранная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является биопсия «сторожевого» ЛУ. При выявлении его метастатического поражения удаляются ЛУ I–II или I–III уровней на усмотрение хирурга.

При отсутствии поражения «сторожевого» ЛУ подмышечная лимфаденэктомия не производится. При невозможности использовать технологию «сторожевого» ЛУ показано удаление ЛУ I–II уровней (IA). Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения ее размера и объема молочной железы. Объем подмышечной лимфаденэктомии — предпочтительным является использование технологии биопсии сигнального ЛУ.

Лучевая терапия

После радикальной мастэктомии (РМЭ) лучевая терапия не проводится.

При наличии опухолевых клеток после РМЭ по краю резекции или на расстоянии < 1 мм от него проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны). Область облучения — передняя грудная стенка (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 48–50 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД

2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны). Область облучения — вся оперированная молочная железа (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 48–50 Гр). Регионарные ЛУ не включаются в объем облучения вне зависимости от локализации опухоли. В некоторых случаях также возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) пациенткам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции (G3, РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 10–16 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении ХТ послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2–4 нед после ее завершения. При назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно или перед ней.

Стадии IIA (T1N1M0) и IIB (T2N1M0, T3N0M0)

Хирургическое лечение: резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Необходимо выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции. При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии. При обнаружении элементов опухоли в краях резекции крайне желательной является повторная операция — ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции.

Подкожная или кожносохранная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией (метод реконструкции определяет хирург). При необходимости возможна корректирующая операция на контрлатеральной молочной железе для достижения симметрии.

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли и соотношения ее размера и объема молочной железы.

При лимфаденэктомии удаляются ЛУ I–II или I–III уровней на усмотрение хирурга.

Лучевая терапия

После РМЭ проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12

нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Области облучения:

– передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 48–50 Гр);

– ЛУ шейной, над-, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 аксиллярных или 1–2 аксиллярных ЛУ в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза: возраст до 40 лет; высокая степень злокачественности (G3); выход опухоли за пределы капсулы пораженного ЛУ; лимфоваскулярная инвазия; РЭ(–), РП(–); HER-2/neu(2+) и амплификация, HER-2/neu(3+) (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 46–50 Гр);

– парастеральные ЛУ включаются в объем облучения при условиях их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастеральные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 46–50 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Области облучения:

– вся оперированная молочная железа с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2 Гр 5 раз в нед, СОД 48–50 Гр);

– ЛУ шейной, над-, подключичной области на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 аксиллярных или 1–2 аксиллярных ЛУ в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (см. выше);

– парастеральные ЛУ включаются в объем облучения при условиях их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии.

При этом парастеральные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2 Гр 5 раз в нед, СОД 46–50 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в нед, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипиро-

вания) пациенткам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции (G3, РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 10–16 Гр). В некоторых случаях также возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении ХТ послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2–4 нед после завершения лекарственного лечения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно или перед ней.

При планировании подкожной или кожносохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациентку до операции должен проконсультировать лучевой терапевт. При наличии показаний к проведению лучевой терапии рекомендовано выполнить отсроченную реконструктивную операцию после завершения курса.

Лекарственная терапия при операбельном раке молочной железы

План адьювантной системной (лекарственной) терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов:

- люминальному А;
- люминальному В;
- с гиперэкспрессией HER-2 (не люминальный);
- базальноподобному.

Для определения биологического подтипа РМЖ в повседневной практике рекомендуется использовать суррогатные клинико-патологические маркеры: РЭ, РП, HER-2, Ki-67. Генный анализ (21-генная панель), если он доступен, следует использовать только при определении показаний для назначения ХТ у больных люминальным РМЖ с N0 и отрицательным HER-2-статусом [2].

Адьювантная лекарственная терапия

Адьювантная лекарственная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов. Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности лекарственной терапии являются экспрессия РЭ и РП (предсказывают эффективность гормонотерапии) и HER-2-статус (предсказывает эффективность анти-HER-2-терапии). Опухоли с определяемой (> 1 % клеток) экспрессией РЭ и РП считаются чувствительными к гормонотерапии, а без экспрессии РЭ и РП – нечувствительными к ней. Опухоли с гиперэкспрессией или амплификацией HER-2 считаются чувствительными к анти-HER-2-терапии. Универсального теста для определения чувствительности РМЖ к ХТ, в том числе по отношению к конкретным препаратам, не существует. К факторам,

Таблица 3. Выбор варианта адъювантной лекарственной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип	Вариант адъювантной терапии	Комментарии
Люминальный А	Как правило, только эндокринотерапия. При назначении ХТ могут быть использованы режимы CMF, AC/FAC/CAF, а также режимы с таксанами	ХТ может быть назначена отдельным больным. Относительные показания для ее назначения: <ul style="list-style-type: none"> • высокая степень злокачественности (G3); • значительная степень распространения болезни (вовлечение > 4 подмышечных ЛУ, первичная опухоль > Т3); • молодой возраст (< 35 лет); • показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен); • предпочтения больной
Люминальный В (HER-2-отрицательный)	Эндокринная терапия для всех больных; ХТ для большинства пациенток. Режимы ХТ должны включать антрациклины и таксаны	Назначение ХТ, а также ее вариант зависят от уровня рецепторов, факторов риска, а также предпочтений больной
Люминальный В (HER-2-положительный)	ХТ + анти-HER-2-терапия + эндокринотерапия. Режимы ХТ должны включать антрациклины и таксаны	Нет данных о целесообразности отказа от ХТ при этом подтипе опухоли
HER-2-положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER-2-терапия. Режимы ХТ должны включать антрациклины и таксаны	Анти-HER-2-терапия показана при > Т1b или N+
Тройной негативный (протоковый)	ХТ. Оптимальный режим ХТ не определен. Целесообразно использование режимов ХТ с включением антрациклинов и таксанов	Использование бевацизумаба, производных платины, гемцитабина, капецитабина не рекомендуется. Значение интенсифицированных режимов ХТ не определено
Особые гистологические типы: <ul style="list-style-type: none"> – чувствительные к гормонотерапии (криброзный, тубулярный, муцинозный); – нечувствительные к гормонотерапии (апокринный, медуллярный, аденокистозный, метапластический) 	Эндокринная терапия. ХТ	Аденокистозный и медуллярный варианты могут не требовать адъювантной ХТ (при N0)

предсказывающим эффективность ХТ, относятся высокая степень злокачественности опухоли и Ki-67, отсутствие или низкий уровень РЭ и РП, положительный HER-2-статус, а также тройной негативный вариант инвазивного РМЖ.

Больные с экспрессией РЭ и РП в опухоли должны получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте или в дополнение к ХТ. Пациентки с отсутствием экспрессии РЭ и РП в опухоли должны получать ХТ и не должны – гормонотерапию. В дополнение к ХТ и/или гормонотерапии больным с гиперэкспрессией или амплификацией HER-2 должна быть назначена адъювантная анти-HER-2-терапия трастузумабом. Гетерогенность экспрессии HER-2, а также полисомия 17-й хромосомы не влияют на решение о назначении анти-HER-2-терапии. Алгоритм планирования адъювантной лекарственной терапии представлен в табл. 3.

Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с ХТ (если таковая показана). ХТ может проводиться одновременно с анти-HER-2-терапией (если

таковая показана). Гормонотерапия (если таковая показана) должна начинаться после завершения ХТ и может проводиться одновременно с анти-HER-2-терапией.

Лучевая терапия (если таковая показана) должна начинаться после завершения ХТ и может проводиться одновременно с гормонотерапией и анти-HER-2-терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии представлена на рис. 1.

Химиотерапия

ХТ должна начинаться в течение ближайших 3–4 нед после операции и предшествовать гормоно- и лу-

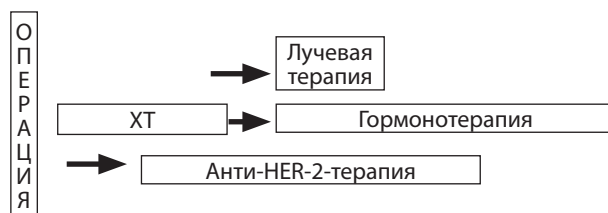


Рис. 1. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии

чевой терапии. Наличие метастазов в подмышечных ЛУ само по себе не является показанием к назначению адъювантной ХТ, хотя при поражении 4 и более ЛУ большинство авторов считают проведение адъювантной ХТ необходимым даже при высокой чувствительности опухоли к гормонотерапии. Принадлежность опухоли к тому или иному биологическому подтипу не влияет на выбор режима ХТ.

Возможна замена доксорубина на эпирубицин в равноэффективной дозе (соотношение составляет 1:2). Кардиотоксичность эпирубина и доксорубина при использовании в равноэффективной дозе одинаковая.

При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² обязательно профилактическое назначение колоние-стимулирующих факторов, при которых назначение интенсифицированных режимов ХТ может быть рассмотрено при РМЖ с высоким уровнем Ki-67. Высокодозная ХТ с поддержкой стволовыми гемопоэтическими клетками не рекомендуется.

Гормонотерапия

Больные с экспрессией РЭ и РП должны получать адъювантную гормонотерапию в течение как минимум 5 лет. Она должна начинаться после завершения адъювантной ХТ (если таковая показана) и может сочетаться с введением трастузумаба и лучевой терапией (см. рис. 1). Адъювантная гормонотерапия имеет особенности в зависимости от функции яичников.

Адъювантная гормонотерапия больных с сохранной функцией яичников

1) Тамоксифен 20 мг/сут *per os* ежедневно в течение 5 лет; у отдельных больных, у которых функция яичников на момент окончания 5-летнего приема тамоксифена остается сохранной, его прием может быть продлен еще на 5 лет (при наличии факторов высокого риска рецидива; в общей сложности 10 лет);

2) выключение функции яичников:

а) не рекомендуется в качестве дополнения или альтернативы адъювантной системной терапии (ХТ, гормонотерапии или их сочетанию);

б) может быть рекомендовано в отдельных случаях:

- когда необходимая адъювантная системная терапия (ХТ/гормонотерапия) по тем или иным причинам (противопоказания, отказ больной) проводиться не будет;

- в сочетании с ингибиторами ароматазы в отдельных случаях (при противопоказаниях к приему тамоксифена);

- возраст < 40 лет;

в) для выключения функции яичников могут быть использованы следующие методы:

- хирургический (билатеральная овариэктомия) или лучевой, которые вызывают необратимое выключение функции яичников;

- лекарственный (аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ): гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 нед, лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней) — вызывает обратимое подавление функции яичников. Этот метод не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги ГРГ назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы. Оптимальный метод выключения яичников не определен.

3) ингибиторы ароматазы в монотерапии противопоказаны в связи с возможным стимулирующим влиянием на их функцию. Могут быть использованы только в сочетании с выключением функции яичников в отдельных случаях при противопоказаниях к назначению тамоксифена.

Адъювантная гормонотерапия больных в менопаузе

Критериями менопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;

- возраст < 60 лет, в том числе в отсутствие терапии тамоксифеном или торемифеном и супрессии функции яичников: аменорея в течение 12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола; а также в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном — постменопаузальные уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения аналогами ГРГ невозможна. При сохранной менструальной функции на момент начала ХТ (например, адъювантной) аменорея не является достоверным признаком достижения менопаузы и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Адъювантная гормонотерапия больных в менопаузе может проводиться с помощью следующих режимов гормонотерапии:

1) тамоксифен 20 мг/сут *per os* ежедневно в течение 5 лет;

2) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca²⁺ и витамином D) *per os* ежедневно в течение 5 лет;

3) режимы «переключения»:

а) ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca²⁺ и витамином D) *per os* ежедневно в течение 2–3 лет, далее — тамоксифен 20 мг/сут *per os* ежедневно в течение 2–3 лет (в общей сложности не менее 5 лет);

б) тамоксифен 20 мг/сут *per os* ежедневно в течение 2–3 лет, далее — ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан

25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca^{2+} и витамином D *per os* ежедневно в течение 2–3 лет (в общей сложности не менее 5 лет).

Продление адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы еще на 5 лет может быть рассмотрено у больных с N+, когда в качестве первоначальной гормонотерапии использовались тамоксифен (особенно если больные достигли стойкой менопаузы к моменту окончания 5-летнего приема препарата); режим «переключения» и срок приема ингибиторов ароматазы составляет < 5 лет.

Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6 и наблюдаться гинекологом с регулярным определением толщины эндометрия с помощью ультразвукового исследования в целях раннего выявления гиперплазии или рака эндометрия.

Использование ингибиторов ароматазы в монотерапии и в составе режимов «переключения», а также пролонгированная гормонотерапия ингибиторами ароматазы улучшают безрецидивную выживаемость. При включении ингибиторов ароматазы в режимы адъювантной гормонотерапии рекомендуется по возможности использовать их на первом этапе (последовательность «ингибитор ароматазы → тамоксифен»), особенно у больных с неблагоприятным прогнозом. Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существующих исходно или возникших на фоне приема последнего. Монотерапия тамоксифеном является адекватным вариантом адъювантной гормонотерапии для определенной категории больных с благоприятными прогностическими признаками.

Монотерапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоемболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также пациенток молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адъювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани в целях профилактики остеопороза. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равноэффективны.

Терапия трастузумабом

Больным с гиперэкспрессией или амплификацией HER-2, в том числе при $\geq \text{T1b}$ или pN+, показано назначение трастузумаба. Препарат вводится 1 раз в 3 нед в дозе 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг) или еженедельно в дозе 2 мг/кг (первая доза – 4 мг/кг). Стан-

дартная продолжительность лечения трастузумабом составляет 1 год (17 введений). При отсутствии достаточных материальных ресурсов рекомендуется не менее 4 введений трастузумаба в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 нед или 12 еженедельных введений в дозе 2 мг/кг, назначаемых одновременно с таксанами. Введение трастузумаба рекомендуется начинать одновременно с ХТ (одновременно с таксанами, но после антрациклинов) (табл. 3). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда с периодичностью 1 раз в 3 мес. Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка < 50 %).

Предоперационная лекарственная терапия при первично-операбельном раке молочной железы

Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично-операбельным РМЖ (клинические стадии ПА (T2N0M0), ПВ (T2N1M0, T3N0M0), ПА (T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции), у которых имеются показания к проведению адъювантной терапии. При первично-операбельном РМЖ время проведения лекарственной терапии (до или после операции) не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично-операбельном РМЖ позволяет выполнить органосохраняющую операцию; улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с неполной морфологической регрессией) у больных РМЖ с тройным негативным и HER-положительным (не люминальным) подтипами. Наличие остаточной опухоли при люминальном А и HER-положительном люминальном В подтипах имеет меньшее прогностическое значение; необходимо оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае неэффективности.

Перед началом предоперационной лекарственной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER-2 и Ki-67. Кроме того, необходимо провести полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни. В качестве предоперационной лекарственной терапии могут использоваться те же методы (ХТ, гормонотерапия, анти-HER-2-терапия), что и в адъювантной. В целом предоперационная лекарственная терапия осуществляется по тем же принципам, что и адъювантная.

При назначении предоперационной ХТ должны применяться стандартные режимы, используемые в адъювантной терапии, с обязательным соблюдением доз и интервалов между курсами. Все положенные

курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. Если все запланированные курсы проведены предоперационно, адъювантная ХТ не назначается независимо от степени лечебного патоморфоза. Если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции. Назначение предоперационной ХТ при опухолях с высокой экспрессией РЭ и РП и низким уровнем Ki-67 (люминальный подтип А) не рекомендуется. Больным в менопаузе с люминальным подтипом А РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.

При HER-2-положительном РМЖ предоперационная лекарственная терапия должна включать трастузумаб, который целесообразно вводить одновременно с химиопрепаратами. Продолжительность лечения трастузумабом на дооперационном этапе должна составлять по крайней мере 9 нед. Использование двойной анти-HER-2-блокады вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Для того чтобы избежать неоправданной токсичности, необходимо как можно раньше получить объективную и точную информацию об эффективности предоперационной лекарственной терапии. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оцен-

ки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Оценку эффекта следует производить с помощью физикального осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не следует сокращать объем ХТ < 6 курсов.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично-операбельном РМЖ представлен на рис. 2.

Местнораспространенный рак молочной железы

Стадии IIA, IIB, IIC (T0–2N2M0, T3N1–2M0, T4a,b,dN0–2M0, ЛюбаяN3M0)

Проводят лечение комбинированным методом:

- 1) предоперационное лекарственное лечение → есть эффект → операция, послеоперационная лучевая терапия, лекарственная терапия по показаниям;
- 2) предоперационное лекарственное лечение → нет эффекта → альтернативная лекарственная терапия → есть эффект → операция, лучевая и лекарственная терапия по показаниям;
- 3) предоперационное лекарственное лечение → нет эффекта → альтернативная лекарственная терапия

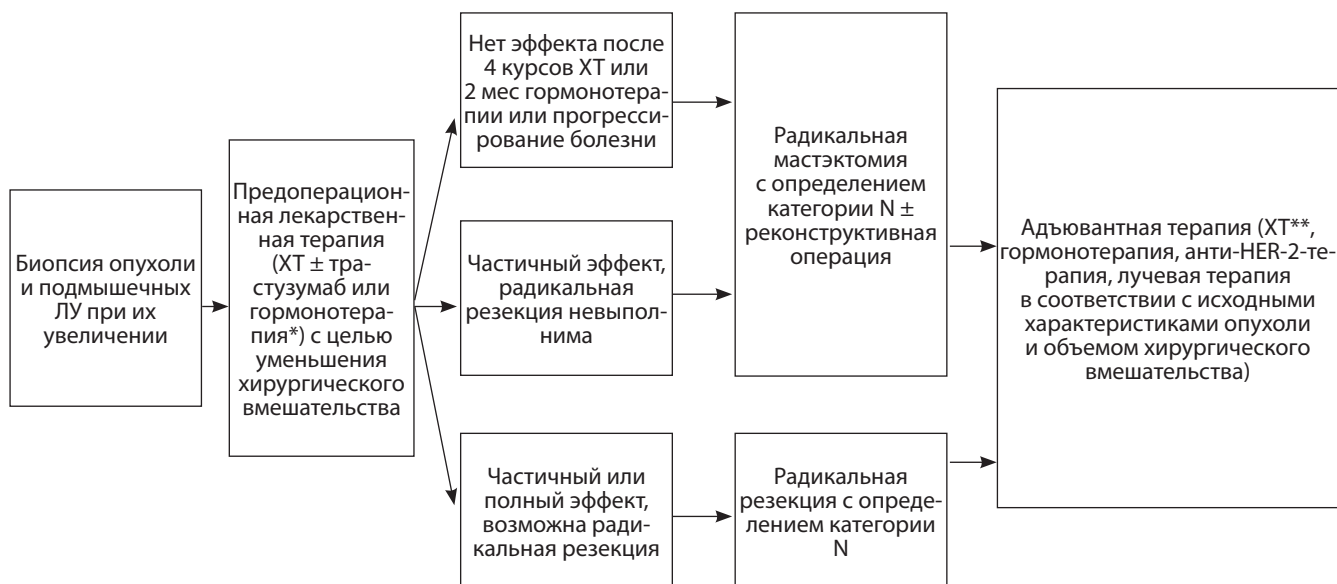


Рис. 2. Тактика лечения первично-операбельного РМЖ (клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIA (T3N1M0)) в случае предоперационной лекарственной терапии. * – предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным подтипом А РМЖ; ** – адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим предоперационную ХТ в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде

→ нет эффекта → лучевая терапия, операция, лекарственная терапия по индивидуальной программе.

Хирургическое лечение

Мастэктомия с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. При подрастании опухоли к большой или малой грудной мышце выполняется ее частичная резекция. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом. Для стадий IIIA и IIIC при получении хорошего эффекта после предоперационной лекарственной терапии – выполнение органосохраняющей операции, подкожной или кожносохранной мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет хирург с учетом предстоящей терапии).

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения ее размера и объема молочной железы.

Лучевая терапия

После РМЭ проводится послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Области облучения:

– передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 48–50 Гр);

– ЛУ шейной, над-, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 и более аксиллярных или 1–2 аксиллярных ЛУ в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза: возраст до 40 лет; высокая степень злокачественности (G3–4); выход опухоли за пределы капсулы пораженного ЛУ; лимфоваскулярная инвазия; РЭ(–), РП(–); HER-2/neu(2+) и амплификация, HER-2/neu(3+) (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 46–50 Гр);

– парастеральные ЛУ включаются в объем облучения при условиях их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастеральные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 46–50 Гр). При наличии определяемого опухолевого узла в шейной, над-, подключичной или парастеральной областях сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным ультразвуковой КТ и/или КТ опухолевые узлы (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 14–16 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в не-

делю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

После радикальной резекции послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 5 до 12 нед после операции (при условии полного заживления операционной раны).

Области облучения:

– вся оперированная молочная железа с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 48–50 Гр);

– ЛУ шейной, над-, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения в случае поражения 3 и более аксиллярных или 1–2 аксиллярных ЛУ в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (см. выше);

– парастеральные ЛУ включаются в объем облучения при условиях их поражения по данным обследования; локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном отделе молочной железы при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастеральные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 46–50 Гр). При наличии определяемого опухолевого узла в шейной, над-, подключичной или парастеральных областях сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным ультразвуковой КТ и/или КТ опухолевые узлы (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 14–16 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

Желательно последующее проведение лучевой терапии локально на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) пациенткам моложе 50 лет и старше, но при условии наличия сосудистой инвазии, опухолевых клеток в краях резекции (G3, РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 10–16 Гр). В некоторых случаях возможно гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5 Гр) при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении ХТ послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2–4 нед после ее завершения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с ней.

При планировании подкожной или кожносохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией пациента до операции должен проконсультировать лучевой терапевт. При наличии показаний к лучевой терапии рекомендовано выполнить отсроченную пла-

стическую операцию после завершения курса лучевой терапии.

Неоперабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения

Предоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 2 до 4 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной (после консилиума лучевого терапевта и химиотерапевта).

Области облучения:

- молочная железа, передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 45–50 Гр);

- ЛУ шейной, над-, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 45 Гр);

- парастернальные ЛУ включаются в объем облучения при условии их поражения по данным обследования или при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5–45 Гр).

Неоперабельный опухолевый процесс после завершения лекарственного лечения или отказ от операции

Радикальный курс дистанционной лучевой терапии проводится в период от 2 до 4 нед после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с ней (после согласования с лучевым терапевтом и химиотерапевтом).

Области облучения:

- молочная железа, передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 45–50 Гр);

- ЛУ шейной, над-, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 45 Гр);

- парастернальные ЛУ включаются в объем облучения при условии их поражения по данным обследования или при наличии конформной лучевой терапии. При этом парастернальные ЛУ включаются в объем облучения вместе с передней грудной стенкой (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 42,5–45 Гр);

- сразу после завершения лучевой терапии на молочную железу, переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным ультразвуковой КТ и/или КТ опухолевые узлы в молочной железе, шейной, над-, подключичной или парастернальной области (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 10–15 Гр).

При наличии определяемого опухолевого узла в шейной, над-, подключичной или парастернальной области сразу после завершения лучевой терапии на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводится локальная лучевая терапия на определяемые по данным ультразвуковой КТ и/или КТ опухолевые узлы (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 14–16 Гр).

Гипофракционирование (РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 12,5–15 Гр) возможно при условии проведения конформной дистанционной радиотерапии.

При назначении ХТ послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводится через 2–

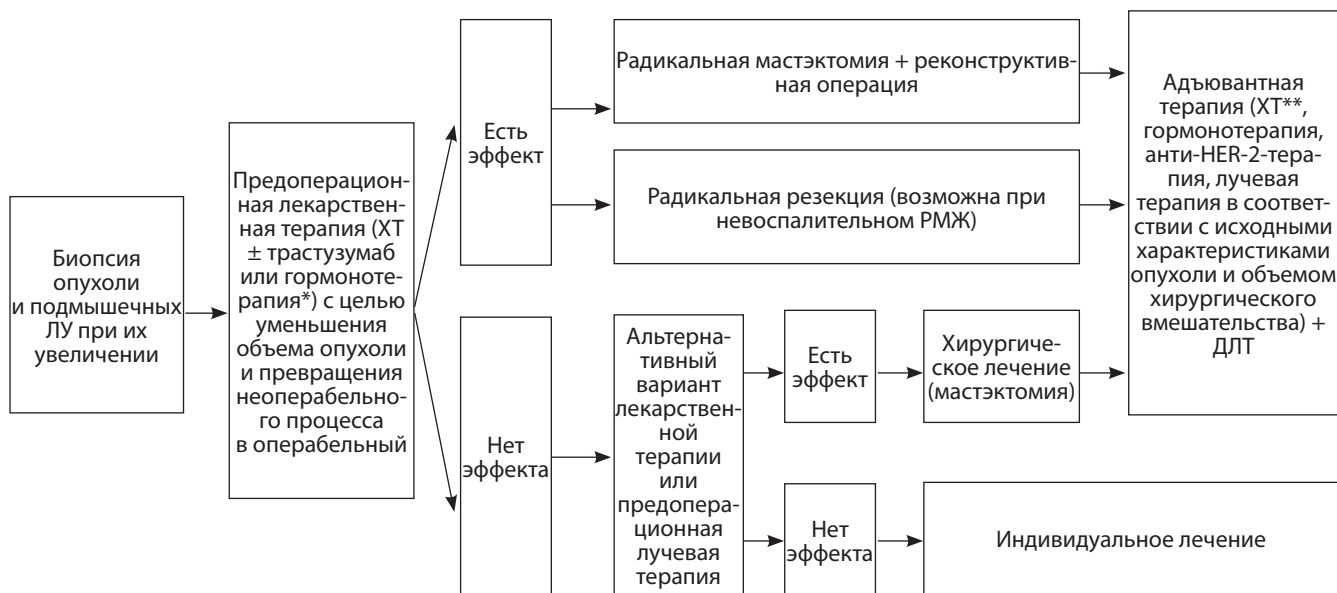


Рис. 3. Тактика лечения местнораспространенного первично-неоперабельного РМЖ (клинические стадии IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0–2M0) и IIIC (T1–4N3M0)). * – предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным подтипом А РМЖ; ** – адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим предоперационную ХТ в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

4 нед после ее завершения, при назначении гормонотерапии лучевая терапия проводится одновременно с ней.

Лекарственная терапия

Основной целью предоперационной лекарственной терапии при первично-неоперабельном РМЖ является уменьшение размеров опухоли в целях достижения операбельного состояния. Предоперационная лекарственная терапия при первично-неоперабельном РМЖ проводится по тем же правилам, что и при первично-операбельном РМЖ. Тактика лечения местнораспространенного первично-неоперабельного РМЖ представлена на рис. 3.

Наблюдение после первичного лечения

После завершения адъювантной терапии женщины без признаков болезни подлежат динамическому наблюдению, включающему регулярные осмотры и обследование с помощью методов инструментальной визуализации молочной железы, а при необходимости — других диагностических методик.

Наблюдение после завершения лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб каждые 6 мес в течение первых 3 лет, каждые 12 мес в течение последу-

ющих лет, включая общий и биохимический анализы крови.

Ежегодно рекомендуется выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию, R-графию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии.

Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D.

Женщины, получающие тамоксифен, должны осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 6 мес с ультразвуковым исследованием органов малого таза и измерением толщины эндометрия.

Выполнение радиоизотопного исследования скелета, КТ, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии при отсутствии симптомов не рекомендуется.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Материалы большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы». М., 2014.

2. Лекарственная терапия рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой,

М.Б. Стениной. М.: «Практика», 2014.