



ОНКОЛОГИЯ

УДК 618.19-006.6-08

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(по материалам 10-й Международной конференции по раку молочной железы в Сан-Галлене, 2007)

В.Ф. Семиглазов, член-корр. РАМН,
ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

В настоящей статье описываются современные стандарты лечения рака молочной железы. Наилучший путь достижения оптимального лечения сегодня связан с надежной патоморфологической (иммуно-гистохимической) оценкой опухоли в рутинной практике, включая уже сейчас идентификацию мишеней для адекватной терапии. Тесный союз между клиницистами и патоморфологами обеспечит существенное улучшение отдаленных результатов лечения.

The article is dedicated to the modern standards of treating breast cancer. Nowadays the best way of achieving optimal treatment is connected with reliable pathomorphological (immuno-histochemical) estimation of tumor in routine practice, now including the identification of targets for adequate therapy. The close contact between clinicians and pathomorphologists will provide the essential improvement of remote results of treatment.

10-й согласительный митинг экспертов в Сан-Галлене–2007 (Швейцария) уточнил и расширил биологически направленный (таргетный) подход к адъювантной системной терапии ранних (операбельных) форм рака молочной железы (РМЖ). Определение «таргетное» недвусмысленно увязывается с наличием соответствующей биологической мишени и лекарственных средств, поражающих эту цель.

С 2005 г. наличие HER2 гена на клеточной поверхности рассматривается как важная мишень для трастузумаба, в дополнение к хорошо известным рецепторам стероидных гормонов – наилучшей мишени для эндокринотерапии.

Панель экспертов подтвердила первостепенную важность определения эндокринной чувствительности (зависимости) рака при планировании вида системной терапии. Выделяются три категории гормональной чувствительности опухоли: высокая эндокринная чувствительность, недостаточная (неполная) эндокринная чувствительность, отсутствие эндокринной чувствительности (эндокриннонечувствительные опухоли).

Панель признает высокую экспрессию HER 2 как биологический признак для назначения трастузумаба, но отмечает, что адъювантное применение трастузумаба возможно только вместе с химиотерапией. Эксперты в основном подтвердили прежнее определение категорий риска.

Признавая существование нескольких молекулярно-генетических подходов к стратификации риска рецидива, панель экспертов предпочитает рекомендовать использование высококачественной патоморфологической (иммуно-гистохимической) оценки как степени риска, так и идентификации мишеней для биологически направленного лечения.

Например, HER2 (рецепторы стероидных гормонов) в отношении химиотерапии хотя и нет специфической «таргетной» информации, т. е. наличия предсказывающих маркеров, имеется возможность ее использования при рецепторнегативных и HER2-негативных опухолях.

Адъювантная химиотерапия проводится одновременно (совместно) с трастузумабом или предшествует ему у больных с HER2-положительными опухолями. Она может использоваться у больных с эндокринно-чувствительными опухолями, когда эффективность одной эндокринотерапии сомнительна. Рекомендации Сан-Галлена скорее являются общими указаниями, подчеркивающими главные принципы в индивидуализации терапевтических подходов.

ВВЕДЕНИЕ

Основной особенностью юбилейной 10-й конференции в Сан-Галлене в марте 2007 г., которую посетили 4700 участников из 95 стран, стало скорее тактическое, нежели фундаментальное изменение подхода к лечению РМЖ. Успех сан-

галленовских конференций, регулярное проведение которых началось с 1978 г., основывается на тщательном анализе современных представлений и выработке общих принципов, позволяющих экспертам представить указания по терапии РМЖ (вне клинических испытаний). Публикация в 2005 г. результатов испытания трастузумаба при HER 2-положительных опухолях (Piccart, 2005; Romond, 2005; Slamon, 2006) обеспечило дальнейшее продвижение информации о препарате в 2006 г. (Goldhirsch, 2006).

В свете этой информации Панель экспертов (39 человек со всего мира) пришла к рекомендуемым основным принципам выбора терапии при ранних РМЖ.

Различные подтипы РМЖ стали ясно распознаваться на основании генетического профиля и иммуногистохимической демонстрации избранных мишеней (Sorlie, 2001; Regan, 2006). В общей лечебной стратегии подчеркивается первостепенная важность целенаправленной (таргетной) терапии, где это только возможно, хотя назначение дополнительной менее «таргетно-специфической» химиотерапии может потребоваться.

Стала очевидной абсолютная важность своевременной, точной и надежной гистопатоморфологической оценки, включая идентификацию мишеней. Поэтому тесный союз между клиницистами и патоморфологами обеспечит существенное улучшение отдаленных результатов лечения.

Дальнейшее разъяснение терминологии касалось и определения эндокринной чувствительности. Три категории чувствительности, описанные в 2005 г., в сущности остались без изменения, но были изложены определеннее в указаниях 2007 г.

1. Опухоли высокочувствительные к эндокринотерапии (высокая экспрессия рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в большинстве опухолевых клеток.

2. Не полностью (недостаточно) чувствительные к эндокринотерапии опухоли (более низкая экспрессия ЭР и/или ПР).

3. Нечувствительные к эндокринотерапии опухоли (полное отсутствие как ЭР так и ПР). Степень эндокринной чувствительности варьирует количественно и соотносится с оценкой риска рецидива для решения, достаточно ли будет назначения одной эндокринотерапии. Хотя невозможно определить абсолютный порог высокой эндокринной чувствительности, все же больных, входящих в группу низкого риска (таблица 1), можно считать подходящими для одной эндокринотерапии, в то время как дополнительная химиотерапия может потребоваться больным также с высоко эндокринно-чувствительными опухолями при наличии промежуточных или высоких факторов риска рецидива, а также больным с недостаточной эндокринной чувствительностью опухоли.

Категории риска, установленные в 2005 г, остались без существенных изменений (таблица 1) за исключением того, что:

1) перитуморальная инвазия сосудов должна быть экстенсивной (т. е. опухолевые эмболы наблюдаются в 2 и более блоках опухоли), чтобы отнести к повышенному риску;

2) некоторые маленькие опухоли и гистологические подтипы могут быть отнесены к низкому риску, несмотря на отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов

(например, медуллярная карцинома, апокриновая карцинома и т. д.);

3) уровень или амплификации HER2 являются и факторами риска, и одновременно терапевтическими мишенями.

Предложенный алгоритм (таблица 2) должен помогать в выборе оптимальной терапии в ближайшем будущем.

Сан-Галлен-2007: новости и прогресс.

Сан-галленовская конференция обычно концентрируется на терапевтических подходах, но упоминаются и различные другие аспекты, включая эпидемиологию РМЖ в различных географических регионах. Сокращение частоты РМЖ связывается с уменьшением использования заместительной гормонотерапии (Clarke, 2006). Кроме того, наблюдается связь между стандартами терапевтических мероприятий и доступностью системной терапии в различных географических зонах.

КАТЕГОРИИ ЭНДОКРИННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Определены три категории чувствительности:

1. Высокочувствительные к эндокринотерапии опухоли. Это опухоли с высокой экспрессией рецепторов обоих рецепторов стероидных гормонов (определяемых приемлемыми иммуногистохимическими методами).

2. Недостаточная чувствительность к эндокринотерапии (в классификации 2005 г. обозначавшаяся как неясная эндокринная чувствительность). При этих опухолях наблюдается некоторая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, но на низких уровнях или отсутствие экспрессии одного из рецепторов: ЭР или ПР.

3. Нечувствительные к эндокринотерапии опухоли. Отсутствует экспрессия рецепторов стероидных гормонов. Хотя эта группа ясно определена как нечувствительная к эндокринотерапии, она включает опухоли разного фенотипа (Sorlie, 2003).

HER2-позитивность

Существует две технологии определения HER2-позитивности. Иммуногистохимическая методика – окрашивание (до 3+) более 30% опухолевых клеток.

Альтернативная методика – определение генной амплификации FISH методом (флюоресцентная in situ гибридизация: соотношение HER2-генных копий к центромерам хромосомы 17 более 2.2) или CISH методом (хромогенная in situ гибридизация) (Wolff, 2007). Уже четко показано в ряде клинических испытаний, что наличие явного иммуногистохимического окрашивания (HER2+++), ассоциируется с чувствительностью к трастузумабу. Теоретически более слабое окрашивание (1+ или 2+) даже при наличии амплификации должно ассоциироваться с меньшей степенью активности трастузумаба. В исследовании № 9831 (Perez, 2007) оценивается эта гипотеза, однако необходимо большее число крупных испытаний корреляции между специфическими биологическими маркерами и антиHER-терапией.

КАТЕГОРИИ РИСКА

В 2007 г. Панель внесла небольшие изменения в классификацию риска (таблица 1). Перитуморальная сосудистая инвазия повышает категорию риска только в том случае, если она обширная (Colleoni, 2007). Полное отсутствие

рецепторов стероидных гормонов и амплификация или повышенная экспрессия HER2, каждый из этих признаков считается достаточным, чтобы исключить принадлежность к низкому риску, за исключением редких форм опухолей, таких как медуллярная или апокринная карцинома, обычно не содержащие эти рецепторы. Как и в 2005, Панель экспертов не приняла так называемый молекулярный подход типа Qncotype Dx™, ген-экспрессионный профиль Мамма Print™ в качестве достаточно точных тестов определения категории риска. Оба метода пока проверяются в проспективных клинических исследованиях (Sparano, 2006; Bogaerts, 2006).

Таблица 1. Определение категорий риска у больных с операбельными формами РМЖ. Сан-Галлен, 2007

Низкий риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (p N0) и все нижеследующие признаки: pT≤2 см и степень злокачественности (G 1) и отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии и Экспрессия ЭР и ПР и Нет повышенной экспрессии или амплификации HER 2/neu Возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (p N0) и по крайней мере один из следующих признаков: pT>2 см или Степень злокачественности (G 2-3) или Наличие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов или Отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР). Повышенная экспрессия или амплификация HER 2/neu Возраст < 35 лет Наличие одиночных регионарных метастазов (1-3 вовлеченных л/у) Экспрессия ER+ /PR+ , Нет повышенной экспрессии или амплификации HER2/neu
Высокий риск	Наличие одиночных регионарных метастазов (1-3 вовлеченных л/у) и отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-ПР- или Повышенная экспрессия или амплификация HER 2/neu) Наличие 4 и более пораженных лимфатических узлов

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕЧЕНИЯ

Местное и регионарное лечение

Хирургические виды лечения, представленные на конференции в Сан-Галлене, в основном касались органосохраняющих операций, технологии обнаружения и удаления сигнальных лимфатических узлов с целью избежать избыточной подмышечной диссекции. Были также представлены обоснования хирургического вмешательства на молочной железе при наличии отдаленных метастазов. Однако эти аспекты хирургического лечения специально не рассматривались Панелью экспертов.

Были обсуждены некоторые вопросы лучевой терапии. Решено, что указания ASCO и EUSOMA могут быть использованы в качестве практических рекомендаций планирования послеоперационной лучевой терапии (Recht, 2001; Kurtz, 2002). Современные стандарты лучевой терапии предполагают использование СТ-сканирующего симулятора планировании лучевой терапии (особенно на левую половину грудной клетки) и применении техники «мини-

мального лучевого воздействия» на сердце (Korreman, 2006). Наблюдалось полное согласие экспертов в отказе от лучевой терапии после мастэктомии у больных РМЖ без регионарных метастазов (pN0) с опухолями категории T1-T2. В то же время чуть более половины экспертов считают целесообразным проведение лучевого лечения при наличии 4 и более пораженных лимфоузлов. Данные Оксфордской группы EBCTCG, представленные в Сан-Антонио в декабре 2006 г., свидетельствуют о целесообразности лучевого лечения после мастэктомии и у женщин с 1-3 пораженными лимфоузлами. У больных с вовлеченными лимфатическими узлами рекомендуется включать в объем облучения грудную стенку и надключичную область. Эксперты согласились, что облучение подмышечной обл. следует избегать, если проведена полная подмышечная диссекция. Большинство экспертов предпочитают избегать проведения лучевой терапии (даже после органосохраняющих операций) у пожилых пациентов, которым планируется эндокринотерапия. Лишь несколько членов Панели полагают, что и пожилые больные должны следовать стандартам лучевой терапии, если она показана.

Таблица 2. Планирование адъювантного лечения рака молочной железы. Сан-Галлен, 2007

	Высоко-чувствительные к эндокринотерапии	Недостаточно Эндокринно-чувствительные	Нечувствительные к эндокринотерапии
HER (-)	Эндокринотерапия, дополнительно химиотерапия для группы высокого риска рецидива	Эндокринотерапия, дополнительно химиотерапия для промежуточного и высокого риска рецидива	Химиотерапия
HER (+++)	Эндокринотерапия + Трастузумаб* Химиотерапия**	Эндокринотерапия + Трастузумаб + Химиотерапия	Трастузумаб + Химиотерапия

*Трастузумаб (Герцептин®) не рассматривается как стандарт лечения у женщин с опухолями менее 1 см и без метастатических лимфоузлов (p N0), особенно у женщин с высоко эндокринно-чувствительными опухолями. **Имеющиеся данные клинических испытаний не позволяют рекомендовать трастузумаб без предшествующей или сопутствующей химиотерапии.

Многие другие «новации» лучевой терапии не были поддержаны экспертами: одновременная (сочетанная) химиолучевая терапия, «парциальная» лучевая терапия, только ложа опухоли, укорочение продолжительности лучевой терапии с гипопартицированием. Не поддержано предложение отсрочки эндокринотерапии до окончания лучевой терапии.

ПРОГРАММА СИСТЕМНОЙ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Как и в 2005 г., главным решением было определение приемлемой целенаправленной (таргетной) терапии. Для высокочувствительных и недостаточно чувствительных к эндокринотерапии опухолей выбор гормонального лечения будет зависеть от менопаузального статуса пациента. Могут быть затруднения его определения у пациентов, только что получивших цитотоксическую химиотерапию, когда решается вопрос о назначении ингибиторов ароматазы. Эксперты настояли на

обязательном подтверждении постменопаузального статуса до и во время применения ингибиторов ароматазы. Другие факторы, характеризующие организм, сопутствующие заболевания, также важны при выборе лечения. Например, тромбоэмболия в анамнезе исключает применение тамоксифена. Наличие сопутствующей кардиальной патологии может повлиять на выбор определенных химиотерапевтических средств (антрациклины) или на возможность лечения трастузумабом. Возраст больной и сопутствующая патология могут ограничить применение более интенсивных режимов химиотерапии. Различные виды ожидаемых побочных эффектов могут повлиять на предпочтения пациентов от одной к другой лечебной стратегии.

Эндокринная терапия постменопаузальных больных

Хорошо доказанная высокая эффективность ингибиторов ароматазы третьего поколения (ИА) значительно облегчила выбор подходящего лечения после четверти века довольно успешного использования тамоксифена (Winer, 2005; Coates, 2007; Coombes, 2007; Goss, 2005; Howell, 2005; Jakesz, 2005). Тем не менее, большинство членов Панели полагают, что 5-летнее применение одного тамоксифена остается надежным адъювантным лечением для некоторых категорий больных. Среди стратегий использования ИА панель экспертов высказала явное предпочтение в пользу «последовательной» эндокринотерапии – переключение на ИА после 2-3 лет терапии тамоксифеном. Существенное меньшинство Панели также поддержало первоначальное использование ИА. И очень небольшое число членов Панели высказались в пользу «проспективной» политики: 5-летнее применение тамоксифена с последующим применением ИА. Для больных, уже закончивших 5-летнее лечение тамоксифеном, Панель поддерживает последующее дополнительное использование ИА, но только у больных с регионарными метастазами. Первоначальное (up front) применение ИА более приемлемо у больных с высоким риском рецидива или с HER 2-позитивным РМЖ. Также целесообразно изначальное применение ИА у пациентов, получающих антидепрессанты класса SSRI.

Панель явно предпочла последовательное, но не одновременное назначение цитотоксической химиотерапии и эндокринотерапии. Общая продолжительность оптимальной адъювантной эндокринотерапии может колебаться от 5 до 10 лет.

Большинство экспертов считает необходимым проверять наличие супрессии овариальной функции у более «молодых» постменопаузальных женщин, хотя время и возраст для такой проверки остаются неясными.

Панель поддерживает необходимость оценки костно-минеральной плотности до назначения ИА и использование кальция и витамина D и особенно физических упражнений, снижающих риск костных потерь и симптомов, связанных с использованием ИА.

Эндокринотерапия у пременопаузальных больных

Панель экспертов единогласно приняла в качестве стандарта адъювантной эндокринотерапии пременопаузальных больных РМЖ или 1) назначение тамоксифена в сочетании с пода-

влением овариальной функции или 2) лечение одним тамоксифеном. Одна супрессия овариальной считается возможной, если больная планирует в будущем беременность, хотя и отказ от одновременного лечения тамоксифеном не может быть полностью оправдан.

Панель подтверждает назначение гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) аналога (типа золадекса) в качестве средства подавления овариальной функции. Значительное большинство экспертов считают хирургическую овариэктомию приемлемым методом. Метод «выключения» яичников зависит от типа заболевания и других обстоятельств. Облучение яичников с целью их подавления большинство экспертов отвергли. Важно знать, что у некоторых пациентов один ГРГ аналог (например, золадекс) может не полностью подавить овариальную функцию (Jimenez-Gordo, 2006).

Хотя оптимальная продолжительность подавления овариальной функции с помощью аналогов ГРГ остается неясной, все же большинство экспертов полагают, что такое лечение должно продолжаться в течение 5 лет, особенно у больных с ЭР+ РМЖ высокого риска рецидива и/или с HER2 (+) заболеванием (Mauriac, 2007).

Снова без достаточных доказательств большинство экспертов предлагают отложить применение ГРГ аналогов до завершения химиотерапии.

Использование ингибиторов ароматазы (ИА) в качестве единственного средства эндокринотерапии пременопаузальных больных РМЖ считается неприемлемым. Применение ИА на фоне супрессии овариальной функции в настоящее время проверяется в клинических испытаниях.

А вне клинических испытаний такая комбинация (ИА+ГРГ-аналог) допускается при наличии противопоказаний к применению тамоксифена. Больные, которые были пременопаузальными к моменту установления диагноза, но стали постменопаузальными после химиотерапии или во время адъювантной эндокринотерапии, также могут получать ИА, но прекращение овариальной функции должно быть уточнено до и во время приема ИА, поскольку такое лечение обычно стимулирует эндокринно-овариальную функцию (Barroso, 2006).

ТРАСТУЗУМАБ (Герцептин)

Панель экспертов приняла решение о том, что сильное иммуногистохимическое окрашивание (HER ++++) является достаточным основанием для назначения трастузумаба. Лишь отдельные члены Панели настаивали на FISH-тесте во всех случаях. По мнению экспертов, пока нет точных данных, полученных из рандомизированных исследований адъювантного применения трастузумаба, оправдывавших бы стандартное назначение этого препарата у женщин с опухолями менее 1 см или с отсутствием вовлеченных лимфатических узлов. Это особенно касается эндокринно-чувствительного заболевания. Роль трастузумаба у больных с маленькими эндокринно-чувствительными опухолями без регионарных метастазов (pNO) пока адекватно не оценена.

Стандартная продолжительность адъювантной терапии трастузумабом принята как один год. Меньшая продолжитель-

ность (9 недель), как использовалось в исследовании FIN HERA (Joensuu, 2006) не была принята большинством экспертов.

Большинство членов Панели считает, что обе модели изучения трастузумаба: HERA-модель (применение трастузумаба после завершения всех курсов химиотерапии) (Piccart, 2005) и североамериканская модель (трастузумаб одновременно с паклитакселем после антрациклинов (Romond, 2005) равно приемлемы.

Чуть более половины экспертов Панели полагают, что использование карбоплатины и доцетаксела, назначаемые одновременно с трастузумабом без антрациклинов (Slamon, 2006), является приемлемой альтернативой.

Интересно, что многие члены Панели допускают сочетание трастузумаба с эндокринотерапией вообще без химиотерапии, несмотря на отсутствие клинических испытаний, подтверждающих такой подход. Эксперты считают важным избежать применение трастузумаба у больных с выраженной сердечной патологией (LVEF <50%).

ХИМИОТЕРАПИЯ

Пожалуй, наиболее трудным вопросом при планировании современной адъювантной терапии является отбор пациентов с опухолями высоко или недостаточно эндокринночувствительными, которым кроме эндокринотерапии должна быть назначена и дополнительная химиотерапия. К признакам, свидетельствующим о сомнительной адекватности одной эндокринотерапии, относятся относительно низкая экспрессия стероидных гормонов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, высокая степень злокачественности или высокий уровень «пролиферативных» маркеров, крупные размеры опухоли и обширная перитуморальная сосудистая инвазия. Предлагаемые молекулярно-генетические технологии (Oncotype DXTM, MammprintTM) для облегчения выбора терапии не были поддержаны экспертами из-за того, что пока нет убедительных сведений их вклада в планирование терапевтических подходов.

Считается приемлемым широкий спектр химиотерапевтических режимов, но с малым согласием по конкретному «фавориту». Большинство экспертов поддерживают применение антрациклинов у всех пациентов, в том числе и при HER-положительных опухолях.

Панель экспертов считает целесообразным включать ДНК-повреждающие препараты у больных с «трижды негативными» опухолями (ЭР-, ПР-, HER2-) (James, 2007). Комбинации циклофосфида, 5-фторурацила и антрациклинов (CAF, CEF, FEC, FAC) пользуются широкой поддержкой Панели, так же как и комбинация антрациклинов и циклофосфида с последующим применением паклитаксела или доцетаксела. Лишь немногие члены Панели поддержали химиотерапию повышенной плотности (dose — dense), а высокодозную химиотерапию, требующую поддерживающего применения стволовых клеток периферической крови, категорически отвергли.

В целом Панель допускает применение «менее интенсивной» химиотерапии (4 курса по схеме AC или 6 курсов по схеме CMF) у больных с высокоэндокринночувствительными опухолями, но с высоким риском рецидива или у больных с недостаточно эндокринночувствительными опухолями и HER 2-негативным заболеванием. Другие режимы такие считаются подходящими для этой группы пациентов, включая схему CAF и комбинацию доцетаксела с AC (схема TAC).

Большинство членов Панели считает более короткую продолжительность химиотерапии (12 — 16 недель) подходящей для пожилых больных, а раннее начало такой терапии особенно важно для больных с рецептор-негативными опухолями (ЭР-/ПР-). При этом пожилым больным с достаточной ожидаемой продолжительностью жизни следует предлагать стандартную химиотерапию. Хотя члены Панели высоко оценивают значение гематопозитических факторов у больных с фебрильной нейтропенией, лишь немногие из них поддерживают их рутинное применение. Сообщается о повышенном риске острого лейкоза у пожилых пациентов, получавших гематопозитические факторы

Таблица 3. Адъювантное лечение в зависимости от терапевтических мишеней и категорий риска. Сан-Галлен, 2007

	HER 2 (-)						HER 2 (+++)					
	Высокоч. эндокрин. чувствит.		Неполн. чувств. к эндокрин.		Нечувств. к эндокрин. терапии		Высокоч. эндокрин. чувствит.		Неполн. чувств. к эндокрин.		Нечувств. к эндокрин. терапии	
	Пре мен	Пост мен	Пре мен	Пост мен	Пре мен	Пост мен	Пре мен	Пост мен	Пре мен	Пост мен	Пре мен	Пост мен
Низкий риск	Э	Э	Э	Э								
Промежуточный риск	Э	Э	Х→	Х→			Х→	Х→	Х→	Х→		
	Х→Э	Х→Э	Э	Э	Х	Х	Э+Т	Э+Т	Э+Т	Э+Т	Х+Т	Х+Т
	Э	Э	Х→Э	Х→Э	Х→	Х	Х→	Х→	Х→	Х→	Х+Т	Х+Т
Высокий риск							Х	Х	Х	Х	Х+Т	Х+Т
	Х→Э	Х→Э	Х→Э	Х→Э	Х	Х	Х→	Х→	Х→	Х→	Х+Т	Х+Т

(Hershman, 2007). Однако эти сведения получены не из рандомизированных испытаний, а в проспективных исследованиях таких осложнений не отмечено.

В таблице 3 кратко представлены рассмотренные выше лечебные подходы и концепции. В 2007 г онкологи имели две терапевтические мишени для целенаправленной (таргетной) терапии: рецепторы стероидных гормонов (ЭР/ПР) и HER 2. В планировании лечения риск рецидива заболевания играет второстепенную роль, хотя и величина риска должна учитываться у больных с эндокринно-чувствительными опухолями при определении показаний к дополнительной химиотерапии (до эндокринотерапии).

Больные с высокочувствительными к эндокринотерапии опухолями, особенно при отсутствии других неблагоприятных прогностических признаков (низкий и промежуточный риск рецидива, HER2-), могут успешно получать только эндокринотерапию, в то время как при высоком риске рецидива могут нуждаться в дополнительной химиотерапии.

Решения о дополнительной химиотерапии должны основываться на оценке степени эндокринной чувствительности опухоли, факторов риска, а также предпочтений самой больной. Эксперты подчеркивают, что не существует абсолютных правил при обосновании решения о лечении, которое остается предметом дискуссии между пациентом и лечащим врачом.

Предоперационная системная терапия

Исходя из уже рутинного применения такого лечения при крупных опухолях, большинство членов Панели поддерживали использование предоперационной системной терапии (включая химиотерапию и/или эндокринотерапию при ЭР+ опухолях) для улучшения хирургического лечения, в том числе органосохраняющего лечения РМЖ (Kaufmann, 2006; Semiglazov, 2007) Оценка величины ответа на неоадьювантное лечение может служить (по мнению некоторых членов Панели) основанием назначения такого же лечения и в адьювантных режимах. Большинство членов Панели поддерживали также включение трастузумаба в программы предоперационного лечения больных с HER 2-положительным РМЖ

Заключение

Представляется совершенно очевидным прогресс в выборе адекватной эффективной адьювантной терапии РМЖ. Будущие исследования должны установить молекулярные основы для правильного выбора лечения и в особенности в определении пациентов, не нуждающихся в проведении химиотерапии.

Наилучший путь достижения оптимального лечения сегодня связан с надежной патоморфологической (иммуно-гистохимической) оценкой опухоли в рутинной практике, включая уже сейчас идентификацию мишеней для адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barroso G, Menqal G, Felix H, Roias-Ruis JC, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. //Fertil Steril. - 2006. - Vol 86p.1428-1431.

2. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. //Nat Clin Pract Oncol. -2006. - Vol. 3: p.540-551.

3. Clarke CA, Glaser SL. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. // J Clin Oncol. - 2006. -Vol.24.p 49.

4. Coates AS, Keshaviah A, Fthurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98// J Clin Oncol. -2007. -Vol. 25 p.486-492.

5. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. Ann Oncol. -2007 (accepted for publication).

6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. // Lancet. - 2007. - Vol.349.p.1110-1117.

7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. //Ann Oncol. -2005. -Vol.16.p.1569-1583.

8. Goldhirsch A, Cda'es AS, Qelber RD et al. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. //Ann Oncol. -2006. -Vol. 17 p.1772-1776.

9. Goss PE, Ingle JNJ Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. // JNCI Cancer Spectrum. -2005. -Vol.97.p.1262-1271.

10. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. // Lancet. - 2005. - Vol 365.p.60-62.

11. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. // Lancet. - 2005. - Vol 366.p.455-462.

12. Ames CR, Quinn JE, Mullan PB et al. BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer //Oncologist. -2007. -Vol 2.p. 142-150.

13. Jimenez-Gordo AM, De Las Heras B, Zamora P, et al.: Failure of Goserelin ovarian* ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. //Gynecol Oncol. - 2000. - Vol 76 p.126-127.

14. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. // N Engl J Med. - 2006. - Vol 354. p.809-820.

15. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update// J Clin Oncol. - 2006. -Vol 24p.1940-1949.

16. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. -2006. - Vol 65.p.1375-1380.

17. Kurtz J. EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. //Eur J Cancer. -2002. - Vol 38.p.1961-1974.

18. Mauriac L, Keshaviah A, Debléd M, Mouridsen H et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial//Ann Oncol. - 2007. - Vol. 14 p.320-327.

19. Perez EA. Combining adjuvant chemotherapy with biological therapy. St. Gallen. - //Breast. -2007. - Vol.16 (Suppl): p105-111.

20. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. //N Engl J Med. -2005. -Vol.353p.1659-1672.

21. Recht A, Edge SB, Splin LJ, Robinson P et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology//. J Clin Oncology. - 2001 - Vol 19.p.1539-69.

22. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. //JNCI Cancer Spectrum. -2006. -Vol. 98 p.1571-1581.

23. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. // N Engl J Med. -2005. -Vol. 353 p.1673-1684.

24. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Dashyan G.A. et al. Phase 2 Randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients

with estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer.-2007-Vol 110.-p. 244-254

25. Slamon D, BCIRG 006 II interim analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006. <http://www.bcirg.org/Internet/BCIRG+at+SABCS+2006/default.htm>.

26. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Vol.100p.8418-8423.

27. Sorlie T., Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // Proc Natl Acad Sci U S A. -2001. – Vol. 98 p. 10869-10874.

28. Sparano JA. TAILOR: trial assigning individualized options for treatment. // Clin Breast Cancer. – 2006. – Vol.7:p347-350.

29. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol 23: p.619-629.

30. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer // Arch Pathol Lab Med. -2007. – Vol.131p.18