

Практическое руководство по диагностике и лечению рака молочной железы

Национальной всеобщей сети по борьбе со злокачественными новообразованиями (NCCN) США, 2009 г.

Используемые сокращения: ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон, ГТ – гормонотерапия, ИА – ингибиторы ароматазы, КТ – компьютерная томография, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ЛТ – лучевая терапия, ЛУ – лимфатические узлы, МЖ – молочная железа, ПР – прогестероновые рецепторы, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, РМЖ – рак молочной железы, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ХТ – химиотерапия, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭЛТ – электронно-лучевая терапия, ЭР – эстрогеновые рецепторы, 5-ФУ – 5-фторурацил.

В США РМЖ является самым частым злокачественным новообразованием у женщин и занимает 2-е место (после рака легких) среди причин смерти от рака. За последние 20 лет заболеваемость РМЖ в США увеличилась, а смертность от него – снизилась, что связано с внедрением национальных скрининговых программ и появлением более эффективных методов лечения.

Этиология большинства случаев развития РМЖ неизвестна. К доказанным факторам риска относятся: женский пол; более старший возраст; семейный анамнез РМЖ в молодом возрасте; раннее менархе; поздняя менопауза; старший возраст на момент рождения первого ребенка; длительная гормонозаместительная терапия; терапевтическое облучение грудной клетки в анамнезе; доброкачественное пролиферативное заболевание МЖ; генетические мутации, в частности генов BRCA1/2. Кроме женского пола и более старшего возраста, остальные факторы риска играют роль в очень небольшом числе случаев РМЖ.

Стадирование РМЖ

В 2003 г. Американский объединенный комитет по исследованию рака (AJCC) внес важные изменения в Руководство по стадированию рака, касающиеся TNM-классификации РМЖ. По сравнению с предыдущей редакцией (1997) новый документ был разработан с учетом использования новых визуализирующих и патологических методов диагностики (в частности, биопсии сторожевого ЛУ, иммуногистохимического исследования и др.).

Классификация TNM

Первичная опухоль (T)

Определения для классифицирования первичной опухоли (T) одни и те же в клинической и патологической классификации. Если определение размеров опухоли проводится путем физического осмотра, используются основные группы (T1, T2 или T3); в случае применения инструментальных методов (маммография, исследование патологического материала) можно указывать подгруппы T1. Размер опухоли следует измерять с точностью до 0,1 см.

Tx	Первичную опухоль оценить невозможно
T0	Признаки первичной опухоли отсутствуют
Tis	Рак in situ
Tis (DCIS)	Протоковый рак in situ
Tis (LCIS)	Дольковый рак in situ
Tis (Педжета)	Болезнь Педжета, поражение соска без опухоли
T1	Опухоль ≤2 см в наибольшем диаметре
T1mic	Микроинвазия ≤0,1 см в наибольшем диаметре
T1a	Опухоль >0,1 см, но ≤0,5 см в наибольшем диаметре
T1b	Опухоль >0,5 см, но ≤1 см в наибольшем диаметре
T1c	Опухоль >1 см, но ≤2 см в наибольшем диаметре
T2	Опухоль >2 см, но ≤5 см в наибольшем диаметре
T3	Опухоль >5 см в наибольшем диаметре
T4	Опухоль любого размера с явным распространением на (а) стенку грудной клетки или (b) кожу (только так, как описано ниже)
T4a	Распространение на стенку грудной клетки, кроме m. pectoralis
T4b	Отек (включая «лимонную корку») или язва кожи МЖ или сателлитных кожных лимфоузлов, относящихся к той же МЖ
T4c	T4a + T4b
T4d	Воспалительный рак

Регионарные лимфатические узлы (N)

Клиническая классификация

Nx	Регионарные ЛУ оценить невозможно (например, удалены ранее)
N0	Метастазов в ЛУ нет
N1	Метастазы в подвижном ипсилатеральном подмышечном ЛУ (одном или более)
N2	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных ЛУ, фиксированных или спаянных, или в клинически явных* ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных ЛУ
N2a	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных ЛУ, фиксированных друг к другу (спаянных) или к другим структурам
N2b	Метастазы только в клинически явных* ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных ЛУ
N3	Метастазы в ипсилатеральных подключичных ЛУ с вовлечением или без вовлечения подмышечных ЛУ, или клинически явные* метастазы в ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных ЛУ, или метастазы в ипсилатеральных надключичных ЛУ с вовлечением или без вовлечения внутренних грудных ЛУ
N3a	Метастазы в ипсилатеральных подключичных ЛУ
N3b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ и подмышечных ЛУ
N3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных ЛУ

* Клинически явные – обнаруженные при помощи визуализирующих исследований (кроме лимфоцинтиграфии) или клинического осмотра или видимые макроскопически при изучении патологического материала.

Патологическая классификация (pN)

Основана на патологическом исследовании подмышечных ЛУ с или без исследования сторожевых ЛУ. Классификация, основанная только на исследовании сторожевых ЛУ без последующего исследования подмышечных ЛУ, обозначается как sn, например pN0(i+)(sn).

pNx Регионарные ЛУ оценить невозможно (например, удалены ранее или не удалялись для патологического исследования)
pN0 Гистологически метастазов в регионарных ЛУ нет, дополнительное исследование для обнаружения изолированных опухолевых клеток (ИОК) не проводилось.

Примечание: ИОК – единичные клетки или небольшие скопления клеток опухоли (≤0,2 мм), которые обычно обнаруживаются только при помощи иммуногистохимических (ИГХ) или молекулярных методов и в то же время могут быть верифицированы при обычной окраске гематоксилином и эозином. ИОК, как правило, не проявляют злокачественной активности (пролиферация и реакция стромы).

pN0(i-)	Гистологически метастазов в регионарных ЛУ нет, ИГХ(-)
pN0(i+)	Гистологически метастазов в регионарных ЛУ нет, ИГХ(+)
pN0(mol-)	Гистологически метастазов в регионарных ЛУ нет, ПЦР(-)
pN0(mol+)	Гистологически метастазов в регионарных ЛУ нет, ПЦР(+)
pN1	Метастазы в 1-3 подмышечных ЛУ и/или во внутренних грудных ЛУ с микроскопической болезнью, обнаруженной при патологическом исследовании удаленного сторожевого ЛУ, но клинически не явной**
pN1mic	Микрометастазы (>0,2 мм, но ≤2 мм)
pN1a	Метастазы в 1-3 подмышечных ЛУ
pN1b	Метастазы во внутренних грудных ЛУ с микроскопической болезнью, обнаруженной при патологическом исследовании удаленного сторожевого ЛУ, но клинически не явной**
pN1c	Метастазы в 1-3 подмышечных ЛУ и внутренних грудных ЛУ с микроскопической болезнью, обнаруженной при патологическом исследовании удаленного сторожевого ЛУ, но клинически не явной**. (При наличии >3 положительных подмышечных ЛУ внутренние грудные ЛУ классифицируют как pN3b, чтобы отразить более тяжелый процесс)
pN2	Метастазы в 4-9 подмышечных ЛУ или клинически явные метастазы во внутренних грудных ЛУ при отсутствии метастазов в подмышечных ЛУ
pN2a	Метастазы в 4-9 подмышечных ЛУ (по крайней мере, один опухолевый очаг размером >2 мм)
pN2b	Клинически явные* метастазы во внутренних грудных ЛУ при отсутствии метастазов в подмышечных ЛУ
pN3	Метастазы в ≥10 подмышечных ЛУ или в подключичных ЛУ, или клинически явные* метастазы во внутренних грудных ЛУ при наличии ≥1 положительного подмышечного ЛУ, или метастазы в >3 подмышечных ЛУ с клинически отрицательными микроскопическими метастазами во внутренних грудных ЛУ, или метастазы в ипсилатеральных надключичных ЛУ
pN3a	Метастазы в ≥10 подмышечных ЛУ (по крайней мере, один опухолевый очаг размером >2 мм) или метастазы в подключичных ЛУ
pN3b	Клинически явные** метастазы в ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ при наличии ≥1 положительного подмышечного ЛУ или метастазы в ≥3 подмышечных ЛУ и внутренних грудных ЛУ с микроскопической болезнью, обнаруженной при патологическом исследовании удаленного сторожевого ЛУ, но клинически не явной**
pN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных ЛУ

** Клинически не явная – не обнаруженная при помощи визуализирующих исследований (кроме лимфоцинтиграфии) или клинического осмотра.

Отдаленные метастазы (M)

Mx	Отдаленные метастазы оценить невозможно
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы

Клинические стадии

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1*	N0	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	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

* Включая T1mic

Продолжение на стр. 24.

Практическое руководство по диагностике и лечению рака молочной железы

Национальной всеобщей сети по борьбе со злокачественными новообразованиями (NCCN) США, 2009 г.

Продолжение. Начало на стр. 23.

Определенная ранее стадия может быть изменена, если с помощью визуализирующих исследований, выполненных после операции, были выявлены отдаленные метастазы при условии, что эти исследования были проведены не позже 4 мес после установления диагноза, заболевание не прогрессирует и пациентка не получала неoadъювантной терапии.

Гистопатологический тип

Рак in situ: NOS (not otherwise specified – не указанный иначе); внутрипротоковый; болезнь Педжета и внутрипротоковый.

Инвазивный рак: NOS; протоковый; воспалительный; медулярный, NOS; медулярный рак с лимфоидной стромой; слизистый рак; папиллярный (с преобладанием микропапиллярной картины); тубулярный; дольковый; болезнь Педжета и инфильтративный; недифференцированный; плоскоклеточный; аденоматозный; секреторный; крибриформный.

Гистопатологическая степень (G)

Определяется при всех типах рака, кроме медулярного. Рекомендуется использовать Ноттингемскую суммарную гистологическую степень (система Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston-Ellis). Степень определяют путем изучения морфологических признаков (тубулярного строения, ядерного полиморфизма и митотического числа), выставляя оценку от 1 (благоприятный прогноз) до 3 (неблагоприятный) для каждого признака; полученные три числа суммируют. Суммарная оценка 3-5 соответствует гистологической степени 1 (G1), 6-7 – G2, 8-9 – G3. При невозможности оценки гистологической степени ее обозначают как Gx.

Патологическое исследование

Важнейшим условием эффективного лечения РМЖ является точное определение протяженности заболевания и его биологических особенностей. Эти данные, влияющие на определение стадии заболевания, помогающие оценить риск рецидива и ответ на лечение, получают после патологического исследования операционного материала. В свою очередь, залогом правильного патоморфологического диагноза является четкое взаимодействие между патологом и клиницистом. Коллегия американских патологов (CAP) разработала стандартизованные протоколы патологического исследования рака любой локализации, в том числе РМЖ (можно бесплатно загрузить с www.cap.org, на англ. языке. – Прим. ред.).

Определение понятия «менопауза» в контексте лечения РМЖ

Менопауза – перманентное прекращение менструаций в сочетании с глубоким и перманентным снижением синтеза эстрогенов в яичниках. На менопаузу достоверно указывает наличие любого из следующих критериев:

- двусторонняя овариэктомия в анамнезе;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет и аменорея в течение ≥ 12 мес в отсутствие приема ХТ, тамоксифена, торемифена и супрессии яичников + ФСГ и эстрадиол плазмы в постменопаузальном диапазоне;
- в случае приема тамоксифена или торемифена и возрасте < 60 лет – ФСГ и эстрадиол плазмы в постменопаузальном диапазоне.

Менопаузальный статус не устанавливается у женщин, получающих агонист или антагонист ГнРГ. Если женщина на момент начала адъювантной ХТ находится в пременопаузальном периоде, аменорея не является достоверным признаком менопаузального статуса, так как функция яичников может быть сохранена или может возобновиться после ХТ, несмотря на ановуляцию/аменорею. Если таким женщинам (с аменореей, индуцированной лечением) принято решение назначить ИА как компонент ГТ, для подтверждения постменопаузального статуса необходимо провести серию измерений ФСГ и/или эстрадиола или выполнить овариэктомия.

Лечение

Лечение РМЖ включает воздействие на локальный процесс путем хирургического лечения, ЛТ или их комбинации, а также влияние на системное заболевание с помощью цитотоксической ХТ, ГТ, биологической терапии или комбинаций этих методов. Выбор локальных и системных методов лечения основывается на различных прогностических и предиктивных факторах, которые включают гистологические, клинические и патологические особенности первичной опухоли, статус подмышечных ЛУ, гормонорецепторный (ЭР/ПР) статус опухоли, HER2-статус, наличие или отсутствие метастазов, сопутствующие заболевания пациентки и менопаузальный статус. РМЖ встречается и у мужчин, при этом мужчин с этой патологией следует лечить как менопаузальных женщин с одной оговоркой: использование ингибиторов ароматазы неэффективно без одновременной супрессии стероидогенеза в яичках. Важнейшим фактором в принятии решения о проведении того или иного лечения являются предпочтения самой пациентки.

С точки зрения лечения РМЖ можно разделить на: 1) «чистые» неинвазивные карциномы, включая дольковый рак in situ (LCIS) и протоковый рак in situ (DCIS) (стадия 0); 2) операбельный локорегионарный инвазивный рак с или без ассоциированной неинвазивной карциномы (опухоли клинической стадии I, II; некоторые опухоли стадии IIIA); 3) неоперабельный локорегионарный инвазивный рак с или без ассоциированной неинвазивной карциномы (опухоли клинической стадии IIIB, IIIC; некоторые опухоли стадии IIIA); 4) метастатический или рецидивный рак (стадия IV).

«Чистые» неинвазивные карциномы

Целью лечения рака in situ является предотвращение развития инвазивного заболевания.

Дольковый рак in situ. У женщин с LCIS предпочтительной тактикой является наблюдение, что связано с низким риском развития инвазивного рака (примерно 21% за 15 лет) и благоприятной гистологией инвазивного рака (при его развитии). В некоторых случаях, таких как мутации BRCA 1/2 или серьезный семейный анамнез РМЖ, может быть проведена двусторонняя мастэктомия с/без реконструкции.

Женщины с LCIS независимо от выбранной тактики (наблюдение или мастэктомия) имеют очень хороший прогноз. Если хирургическое лечение не проводится, всем пациенткам

с LCIS показана 5-летняя терапия тамоксифеном (женщины в пременопаузе) или тамоксифеном либо ралоксифеном (женщины в постменопаузе), что снижает риск развития инвазивного рака на 46%.

Наблюдение пациенток с LCIS предусматривает проведение физикального осмотра каждые 6-12 мес в течение 5 лет, затем ежегодно, и диагностической маммографии 1 раз в год.

Протоковый рак in situ. Пациенткам с DCIS и признаками распространенного заболевания (например, опухоль в 2 и более квадрантах) по данным маммографии или других визуализирующих исследований, физикального осмотра или биопсии показана тотальная мастэктомия без удаления ЛУ. При ограниченном процессе и получении отрицательного патологического края можно проводить как тотальную мастэктомию, так и органосохраняющее лечение. Мастэктомия обеспечивает максимальный локальный контроль, однако не улучшает отдаленную болезньспецифическую выживаемость по сравнению с резекцией и ЛТ на область всей МЖ.

Противопоказания к органосохраняющему лечению с последующей ЛТ:

Абсолютные: ЛТ в анамнезе на область груди или грудной клетки; ЛТ во время беременности; диффузные подозрительные или имеющие злокачественный вид микрокальцификаты; распространенный процесс, который нельзя удалить одномоментно при помощи резекции с достижением отрицательного края и удовлетворительного косметического результата.

Относительные: активное заболевание соединительной ткани с вовлечением кожи (в частности, склеродермия и системная красная волчанка); опухоль > 5 см; положительный край; женщины в возрасте < 35 лет и женщины в пременопаузе с мутациями BRCA 1/2 (высокий риск ипсилатерального рецидива или контралатерального РМЖ; для снижения риска показана двусторонняя мастэктомия).

ЛТ на область всей МЖ при DCIS снижает риск локального рецидива, однако не влияет на общую выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов. Удаление подмышечных ЛУ при DCIS не рекомендуется.

Основными методами лечения женщин с DCIS являются:

- люмпэктомия + ЛТ;
- тотальная мастэктомия с/без реконструкции;
- люмпэктомия с последующим наблюдением.

Выживаемость при использовании этих трех методов не различается.

Для снижения риска ипсилатерального рецидива РМЖ у женщин с DCIS, получивших органосохраняющее лечение (особенно с ЭР-положительным DCIS), а также для снижения риска развития контралатерального РМЖ у женщин с DCIS, подвергшихся люмпэктомии (с ЛТ или без), показано лечение тамоксифеном.

Наблюдение женщин с DCIS включает физикальный осмотр каждые 6-12 мес в течение 5 лет, затем ежегодно, а также диагностическую маммографию 1 раз в год.

Тактика в случае рецидива DCIS:

- рецидив после люмпэктомии – принятие решения по такому же алгоритму, как и при выборе первичного лечения;
- рецидив после органосохраняющей операции и ЛТ – как правило, мастэктомия;
- рецидив после мастэктомии – широкое локальное иссечение \pm ЛТ грудной стенки.

Примерно половина рецидивов DCIS является также DCIS, другая половина представляет собой инвазивный рак. При инвазивном локальном рецидиве показана системная терапия (как и в случаях впервые установленного диагноза инвазивного РМЖ).

Инвазивный РМЖ стадии I, IIA, IIB или T3N1M0

Рекомендации для обследования и стадирования инвазивного РМЖ включают: сбор анамнеза и физикальный осмотр; общий анализ крови с формулой; печеночные пробы; двустороннюю диагностическую маммографию; УЗИ груди (при необходимости); определение HER2, ПР- и ЭР-статуса опухоли; консультацию генетика (при высоком риске наследственного РМЖ). Проведение МРТ является необязательным; характеризуется высокой частотой ложноположительных результатов; как правило, показано для стадирования у женщин, МЖ которых невозможно адекватно визуализировать с помощью маммографии и УЗИ (женщины с очень плотной тканью МЖ; женщины с положительным статусом подмышечных ЛУ и подозрением на скрытую первичную опухоль в МЖ), а также для обследования грудной стенки. Радионуклидное сканирование скелета и визуализация брюшной полости (КТ, МРТ, УЗИ) показаны только при наличии соответствующих симптомов (например, повышение ЩФ, патологические результаты печеночных проб) и при РМЖ стадии T3N1M0. ПЭТ и ПЭТ/КТ для стадирования не рекомендуются в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов при опухолях < 1 см, низкой чувствительностью при обнаружении метастазов в подмышечных ЛУ и высокой частотой ложноположительных результатов.

Определение HER2-статуса рекомендуется с прогностической целью у пациенток с ЛУ-отрицательным РМЖ. Это исследование также позволяет выбрать оптимальную адъювантную/неадъювантную терапию и тактику лечения при рецидиве/метастатическом РМЖ.

Локорегионарное лечение

У большинства женщин с РМЖ I и II стадии эффективность мастэктомии с удалением подмышечных ЛУ эквивалентна органосохраняющему лечению с люмпэктомией, удалением ЛУ и ЛТ на область всей МЖ (при использовании в качестве первичного метода лечения). ЛТ проводится по одной из двух схем: 50 Гр в 25 фракциях в течение 35 дней или 42,5 Гр в 16 фракциях на протяжении 22 дней с сопоставимой эффективностью. Дополнительная бустерная доза радиации на область опухолевого ложа (при помощи фотонной, брахитерапии или ЭЛТ) снижает риск локального рецидива, при этом относительное снижение риска не зависит от возраста (≤ 40 лет по сравнению с > 60 лет), а абсолютное снижение риска максимально у более молодых пациенток. Бустерная доза особенно эффективна при положительных ЛУ, лимфососудистой инвазии и узком хирургическом крае.

Абсолютные и относительные противопоказания к органосохраняющему лечению такие же, как и для DCIS (перечислены выше). Выживаемость молодых женщин с РМЖ, подвергающихся органосохраняющему лечению или мастэктомии, одинакова.

Если после органосохраняющей операции показана адъювантная ХТ, ЛТ проводят, как правило, после завершения ХТ. ЛТ может проводиться одновременно с протоколом CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-ФУ), однако метотрексат следует либо отменить во время облучения, либо ограничить до 2 доз.

Предоперационная ХТ при крупных опухолях стадии ІА и ІВ и опухолях Т3N1M0

Предоперационная (неoadьювантная) ХТ рекомендуется только при инвазивном раке и при соответствии всем критериям органосохраняющего лечения, кроме размера опухоли. При РМЖ ІІ стадии предоперационная ХТ не улучшает болезнеспецифическую выживаемость по сравнению с послеоперационной (адьювантной) ХТ.

У женщин с HER2-положительным РМЖ добавление к неoadьювантной ХТ трастузумаба значительно увеличивает вероятность достижения полного ответа. Предоперационная ХТ по схеме «4 цикла АС (доксорубин + циклофосфамид) + 4 цикла доцетаксела» эффективнее в отношении частоты полного ответа, чем использование только АС.

У постменопаузальных женщин с ЭР-положительным РМЖ монотерапия анастрозолом или летрозолом обеспечивает более высокую частоту проведения органосохраняющих операций и лучший объективный ответ.

При получении ответа опухоли на предоперационную ХТ и при соответствии всем требованиям к органосохраняющему лечению проводится люмпэктомия + удаление подмышечных ЛУ (если стадирование сторожевого ЛУ до ХТ не проводилось или было положительным) или удаление сторожевого ЛУ (если стадирование сторожевого ЛУ до ХТ не проводилось). При отрицательном сторожевом ЛУ, определенном до ХТ, удаление подмышечных ЛУ не обязательно. При положительном сторожевом ЛУ необходимо удаление подмышечных ЛУ І/ІІ порядка. После операции проводится индивидуализированная ХТ (например, таксанами) и регионарная ЛТ. Если полный курс стандартной ХТ был получен до операции, послеоперационная ХТ не играет никакой роли.

Если после нескольких циклов предоперационной ХТ ответ опухоли не получен или является минимальным либо заболевание прогрессировало, показана альтернативная ХТ с последующим местным лечением, как правило, мастэктомией с удалением подмышечных ЛУ ± реконструкция. Послеоперационное лечение таких пациенток включает индивидуализированную ХТ и ГТ у женщин с ЭР- и/или ПР-положительными опухолями. При HER2-положительном РМЖ рекомендуется лечение трастузумабом длительностью до 1 года. ЛТ следует проводить на область грудной стенки и надключичных ЛУ. У пациенток с высоким риском локального рецидива для повышения чувствительности опухоли к ЛТ можно использовать капецитабин. ГТ и трастузумаб можно назначать одновременно с ЛТ.

ЛТ после мастэктомии

ЛУ-положительный РМЖ. ЛТ после мастэктомии (на область грудной стенки и регионарных ЛУ) показана женщинам с ≥ 1 положительными подмышечными ЛУ. Рекомендованные дозы радиации – 50 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр на ипсилатеральную грудную стенку, мастэктомический рубец и область дренажей. Можно использовать дополнительные бустерные дозы на область мастэктомического рубца (например, 2 Гр, разделенные на 5 доз, обычно с помощью ЭЛТ). Доза радиации на регионарные ЛУ составляет 50 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр. Многие авторы считают облучение ипсилатеральной внутренней грудной области нецелесообразным. Решение о проведении ЛТ у пациенток, получивших предоперационную ХТ, следует принимать на основании предоперационных характеристик опухоли независимо от ее ответа на неoadьювантную ХТ.

ЛУ-отрицательный РМЖ. К факторам риска локального рецидива при ЛУ-отрицательном РМЖ относятся размер первичной опухоли > 5 см и узкий (< 1 мм) или положительный край; таким пациенткам рекомендуется ЛТ на область грудной стенки, а при неадекватном обследовании подмышечных ЛУ или при обширной лимфососудистой инвазии – на ипсилатеральную надключичную область и на область ипсилатеральных внутренних грудных ЛУ. ЛТ после мастэктомии не рекомендуется пациенткам с отрицательным краем, опухолями ≤ 5 см и отсутствием положительных подмышечных ЛУ. Решение о проведении ЛТ у больных, получивших предоперационную ХТ, следует принимать на основании предоперационных характеристик опухоли независимо от ее ответа на неoadьювантную ХТ.

Системная адьювантная терапия

После хирургического лечения системная адьювантная терапия показана пациенткам в возрасте < 70 лет с учетом ожидаемой пользы/возможного риска и стоимости лечения. Четкие рекомендации для возрастной группы ≥ 70 лет на сегодня отсутствуют.

РМЖ без метастазов в подмышечных ЛУ. Системная адьювантная терапия как метод лечения инвазивного РМЖ при небольших опухолях ($< 0,5$ см в наибольшем диаметре) в отсутствие поражения ЛУ не рекомендуется, поскольку такие опухоли характеризуются благоприятным прогнозом и получаемая польза будет минимальной. Для снижения риска развития контралатерального РМЖ можно назначать тамоксифен, особенно при ЭР-положительных опухолях.

Пациенток с инвазивным протоковым или дольковым раком размером 0,6-1 см в диаметре без вовлечения ЛУ можно разделить на две категории: с низким и высоким риском рецидива. Для высокого риска (в этом случае показана адьювантная терапия) характерны: воспалительная ангиолимфатическая инвазия, высокий ядерный полиморфизм, высокая гистологическая степень, HER2-положительный и ЭР/ПР-отрицательный статус опухоли. У женщин с низким риском адьювантная ГТ и ХТ назначается на индивидуальной основе.

Больным с вовлечением ЛУ или с опухолями > 1 см в диаметре показана системная адьювантная терапия. Женщинам с ЛУ-отрицательными, ЭР/ПР-отрицательными опухолями размером > 1 см рекомендуется ХТ; при ЛУ-отрицательном, ЭР/ПР-положительном РМЖ рекомендуется ГТ. При ЛУ-отрицательном, ЭР/ПР-положительном РМЖ размер > 1 см рекомендуется ГТ в сочетании с ХТ.

РМЖ с метастазами в подмышечных ЛУ. Пациентки с ЛУ-положительным РМЖ являются кандидатами для проведения ХТ, а при ЭР/ПР-положительном статусе опухоли – и ГТ. У постменопаузальных женщин следует использовать ингибиторы ароматазы: в качестве стартовой адьювантной терапии, последовательной терапии с тамоксифеном или пролонгированной терапии (после лечения тамоксифеном). У пременопаузальных женщин рекомендуется адьювантная терапия тамоксифеном. В случае использования ХТ и тамоксифена отсроченное назначение последнего (то есть после завершения ХТ) улучшает безрецидивную выживаемость по сравнению с его одновременным применением.

Адьювантная ГТ

Определять содержание ЭР и ПР рекомендуется во всех первичных инвазивных опухолях МЖ. Пациенткам с инвазивным ЭР- или ПР-положительным РМЖ следует назначать адьювантную ГТ независимо от возраста, статуса ЛУ, получения адьювантной ХТ, менопаузального статуса и HER2-статуса опухоли. Исключением являются большие с ЭР/ПР-положительными опухолями размером $\leq 0,5$ см или 0,6-1,0 см в диаметре с благоприятным прогнозом – в этих случаях польза от адьювантной ГТ очень незначительна.

Наиболее изученным препаратом для адьювантной ГТ является тамоксифен. У женщин с ЭР-положительным РМЖ тамоксифен снижает ежегодный риск рецидива на 39% и ежегодный риск смерти на 31% независимо от использования ХТ, возраста пациентки, менопаузального статуса и статуса подмышечных ЛУ. В проспективных рандомизированных

исследованиях была установлена оптимальная продолжительность адьювантной ГТ тамоксифеном – 5 лет. Больным, получающим ХТ, тамоксифен следует назначать после завершения ХТ.

К настоящему времени завершился ряд исследований, в которых у постменопаузальных женщин с РМЖ ранних стадий изучались ИА в качестве стартовой адьювантной терапии, последовательной терапии (после 2-3 лет лечения тамоксифеном) или пролонгированной терапии (после 4,5-6 лет лечения тамоксифеном). ИА не проявляют активность у женщин с функционирующими яичниками и не должны использоваться у пациенток, у которых невозможно провести адекватную оценку функции яичников вследствие индуцированной лечением аменореи.

Согласно результатам двух проспективных рандомизированных исследований, назначение стартовой терапии тамоксифеном с последующим переводом на анастрозол или экземестан сопровождалось увеличением общей выживаемости при сравнении с тамоксифеном как единственным препаратом ГТ у женщин с РМЖ ранних стадий. У женщин с ЛУ-положительным, ЭР-положительным РМЖ было показано преимущество летрозолола перед плацебо при назначении в качестве пролонгированной терапии. Тамоксифен и ИА имеют разные профили побочных эффектов. К общим для них побочным эффектам относятся приливы, ночная потливость и вагинальная сухость. ИА чаще ассоциируются с мышечно-скелетными симптомами, остеопорозом и повышенным риском переломов, в то время как лечение тамоксифеном связано с повышенным риском развития рака эндометрия и тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

В исследовании АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) было продемонстрировано, что у постменопаузальных женщин с ЭР/ПР-положительным РМЖ анастрозол в монотерапии, назначаемый в качестве стартовой адьювантной ГТ, превосходит по эффективности тамоксифен и комбинацию тамоксифена и анастрозола. После более 8 лет наблюдения риск развития рецидива был на 15% ниже в группе анастрозола по сравнению с тамоксифеном (ОР 0,85; $p=0,003$) без существенных различий в общей выживаемости (ОР 0,90; $p=0,2$).

Пациентки в группе комбинированного лечения не получали какой-либо дополнительной пользы по сравнению с группой монотерапии тамоксифеном, что указывает на возможные негативные эффекты от слабого эстрогенного действия тамоксифена у женщин с практически полным отсутствием эндогенных эстрогенов вследствие приема ИА.

В рандомизированном исследовании BIG (Breast International Group) 1-98 сравнивали 4 режима лечения: тамоксифен в монотерапии 5 лет; летрозол в монотерапии 5 лет; тамоксифен 2 года, затем летрозол 3 года; летрозол 2 года, затем тамоксифен 3 года. Безрецидивная выживаемость была на 19% выше в группе монотерапии летрозолом, однако по общей выживаемости группы не различались. Тяжелые кардиальные неблагоприятные события чаще встречались в группе летрозолола, тяжелые тромбоэмболические события – в группе тамоксифена.

В исследовании ИТА (Italian Tamoxifen Anastrozole) постменопаузальных женщин, уже получивших 2-3 летнее лечение тамоксифеном, рандомизировали для продолжения приема тамоксифена или перевода на анастрозол, чтобы общая длительность ГТ составляла 5 лет. Согласно полученным результатам, перевод пациенток на анастрозол позволил снизить риск рецидива на 75% ($p=0,001$) с тенденцией к более низкой общей смертности. Дополнительный анализ исследования показал, что в группе анастрозола безрецидивная выживаемость была на 44% лучше ($p=0,01$).

Похожий дизайн (перевод на экземестан после 2-3 лет лечения тамоксифеном) использовали в исследовании IES (Intergroup Exemestane Study). В группе экземестана безрецидивная выживаемость была лучше на 24% ($p=0,0001$) с достоверным различием в общей выживаемости только у пациенток с ЭР-положительным РМЖ (ОР 0,83; $p=0,05$).

В комбинированный анализ двух исследований – ABCSG 8 и ARNO 95 (Arimidex Novadex) включили пациенток, получивших в течение 2 лет тамоксифен, а затем – тамоксифен или анастрозол (общая продолжительность адьювантной ГТ 5 лет). Замена тамоксифена на анастрозол сопровождалась увеличением выживаемости без событий на 40% ($p=0,0009$) без статистически значимых различий в общей выживаемости. Однако анализ исследований ARNO 95 после 58 мес наблюдения показал достоверное увеличение как безрецидивной (ОР 0,66; $p=0,049$), так и общей выживаемости (ОР 0,53; $p=0,045$) в пользу анастрозола. Метаанализ исследований ABCSG 8, ARNO 95 и ИТА продемонстрировал улучшение общей выживаемости на 29% ($p=0,04$) при переходе с тамоксифена на анастрозол.

По данным исследования МА-17, пролонгированная терапия летрозолом (в среднем 2,8 года после 4,5-6 лет адьювантной терапии тамоксифеном) у постменопаузальных женщин с ЭР/ПР-положительным РМЖ сопровождалась снижением риска рецидива и контралатерального рака на 42% ($p<0,001$) без эффекта на общую выживаемость. Однако в подгруппе пациенток с ЛУ-положительным было отмечено улучшение выживаемости на 39% ($p=0,04$).

Различия в дизайне и популяциях пациенток в исследованиях с ИА не позволяют провести прямое сравнение полученных в них результатов. Поэтому на сегодня пока не установлено, какой режим адьювантной терапии (стартовый, последовательный или пролонгированный) является оптимальным. Также не выяснена оптимальная длительность лечения ИА, в частности продолжает изучаться долгосрочная (> 5 лет) эффективность и безопасность ИА.

Результаты различных исследований согласуются в том, что по сравнению с монотерапией тамоксифеном ИА ІІІ поколения снижают риск рецидива, в том числе ипсилатерального РМЖ, контралатерального РМЖ и отдаленных метастазов, у постменопаузальных женщин с ЭР/ПР-положительным РМЖ при использовании в стартовом, последовательном или пролонгированном режиме. Таким образом, постменопаузальным женщинам с РМЖ ранних стадий, которым показана ГТ, рекомендуется назначать ИА в любом из трех режимов. По мнению NCCN, значимые различия между анастрозолом, летрозолом и экземестаном в плане эффективности и токсичности отсутствуют. 5-летняя монотерапия тамоксифеном у постменопаузальных женщин должна использоваться только при наличии противопоказаний к ИА или при отказе самой пациентки от лечения ИА.

Следует еще раз подчеркнуть, что у женщин с функционирующими яичниками ИА ассоциируются с развитием доброкачественной патологии яичников и не способны адекватно подавить синтез эстрогенов в яичниках. Пременопаузальные женщины могут получать лечение ИА только в рамках клинических исследований. У женщин, находящихся на момент диагноза в пременопаузе и у которых развилась аменорея на фоне ХТ, яичники могут продолжать вырабатывать эстрогены в отсутствие менструаций. В этой подгруппе женщин перед назначением ИА обязательным является подтверждение постменопаузального статуса с помощью исследования циркулирующих ЛГ, ФСГ и эстрадиола в динамике.

Продолжение следует.

Перевел с англ. Алексей Гладкий

3