

В.Е. Чешук, к.м.н., кафедра онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Индивидуализация адъювантного лечения рака молочной железы

Адъювантное лечение рака молочной железы (РМЖ) направлено на предупреждение развития рецидивов и метастазов после операции. Применение адъювантной терапии в тех случаях, где это необходимо, способствует повышению 5-летней выживаемости на 5-30%.



В.Е. Чешук

Различают локальные методы и системное влияние на предполагаемые микроочаги опухоли. Существование этих очагов можно с определенной степенью вероятности предусматривать на основании специфических прогностических факторов риска развития рецидивов и метастазов. С учетом этих факторов выделяют три группы риска – низкий, умеренный, высокий.

В качестве адъювантной терапии РМЖ используются гормоно-, химио- и радиотерапия, а также таргетная терапия моноклональными антителами. Метод выбора лечения основан на определении рецепторов гормонов в клетках опухоли (ER – рецепторов эстрогена, PgR – рецепторов прогестерона) и рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu). В зависимости от сочетания степени экспрессии этих рецепторов различают, по меньшей мере, 4 основных типа РМЖ:

- люминальный А: ER+, PgR±, HER2/neu-;
- люминальный В: ER+, PgR±, HER2/neu+;
- базальный: ER-, PgR-, HER2/neu-;
- HER2/neu-положительный: ER-, PgR-, HER2/neu+.

Факторы риска рецидива/развития метастазов

Среди факторов, которые определяют риск прогрессирования болезни, выделяют следующие: диаметр опухоли, метастазы в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ), сосудистую инвазию в опухоли, степень дифференцировки опухоли, возраст пациентки, экспрессию рецепторов гормонов и HER2/neu.

Диаметр опухоли больше 1 см представляет повышенный риск. С увеличением размера первичной опухоли повышается ее метастатический потенциал и, соответственно, частота метастазирования в регионарные ЛУ и другие органы.

Наличие метастазов в ЛУ представляет второй независимый фактор риска развития метастазов. Наличие метастазов в ЛУ свидетельствует о реализованном метастатическом потенциале опухоли. Чем больше поражено метастазами ЛУ, тем раньше начинается процесс метастазирования и раньше развиваются отдаленные метастазы, что приводит к ранней смертности. Статистически доказано достоверное ухудшение прогноза течения РМЖ от больных без метастазов в ЛУ до пациенток с метастазами в 1-3 ЛУ и в 4 и более ЛУ. В отдельных случаях процесс метастазирования в ЛУ определяется на микроскопическом уровне (микрометастазы). В таких случаях метастазирование уже произошло, но носит еще начальный характер, и данные выживаемости в таких случаях существенно не отличаются от выживаемости больных с отсутствием метастазов в ЛУ.

Развитие сосудистой инвазии в опухоли – первый этап в развитии гематогенных отдаленных метастазов. При выявлении обильной инвазии сосудов в опухоли можно предполагать достаточное условий для метастазирования опухоли. В таких случаях необходимо проводить профилактическое лечение для уничтожения субклинических микрометастазов.

Степень дифференцировки опухоли свидетельствует о скорости развития опухоли, времени роста. Чем выше степень дифференцировки, тем медленнее темп роста опухоли или длиннее период удвоения ее размеров. Исходя из вышеизложенного, благоприятной можно считать 1 степень дифференцировки опухоли, как при неинвазивном РМЖ. Вторая и выше степени дифференцировки опухоли характеризуются уже развитыми условиями метастазирования.

РМЖ у пациенток молодого возраста (до 35 лет) характеризуется более агрессивным

течением, что проявляется диффузным ростом, ранним метастазированием, устойчивостью к химио- и гормонотерапии. Указанные факторы требуют проведения адъювантной терапии с учетом вида и длительности лечения.

При комплексном рассмотрении факторов риска формируются группы риска развития метастазов РМЖ, определяется тип опухоли в зависимости от рецепторного статуса и в соответствии с комплексом этих данных планируется индивидуализированное лечение (табл. 1). Наиболее благоприятным типом РМЖ является люминальный А тип. Выбор тактики лечения данной формы представлен в таблице 2.

Лечение в зависимости от группы риска

В соответствии с последними (2009 г.) рекомендациями ESMO к пациентам с **низким риском** прогрессирования (рецидива/развития метастазов) относят больных без метастазов в ЛУ, а также имеющих все следующие характеристики:

- опухоль ≤2 см в диаметре;
- высокий уровень дифференцировки (G1);
- отсутствие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов;
- ER+, PgR±;
- возраст ≥35 лет;
- HER2/neu-.

После радикального комбинированного лечения больных группы низкого риска с гормоночувствительными опухолями проводят гормонотерапию, за пациентками с гормононечувствительными опухолями наблюдают. Гормонотерапия в пременопаузальном возрасте проводится при помощи антиэстрогенов, в постменопаузальном – также антиэстрогенов с возможным переключением на ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан) через 2-3-5 лет, либо возможно изначально начинать лечение ингибиторами ароматазы.

Для пациентов **со средним риском** прогрессирования РМЖ характерно:

- отсутствие метастазов в ЛУ и, по крайней мере, один из нижеперечисленных признаков:
 - размер опухоли >2 см в диаметре;
 - уровень дифференцировки G2-3;
 - наличие инвазии сосудов вокруг опухоли;
 - ER-, PgR-;
 - возраст <35 лет;
 - HER2/neu+;
- или наличие метастазов в 1-3 ЛУ в случае HER2/neu- и ER+, PgR± (люминальный А).

Пациенткам с гормоночувствительными опухолями в репродуктивном возрасте планируется проведение овариэктомии с последующей терапией тамоксифеном или назначают только тамоксифен. Для временного угнетения функции яичников предпочтение отдают аналогу гонадотропин-рилизинг-гормона. В постменопаузальном возрасте предпочтение отдают ингибиторам ароматазы на 5 лет. В качестве альтернативы возможно применение тамоксифена с последующим переключением на ингибиторы ароматазы: экземестан или анастрозол через 2-3 года приема тамоксифена, или через 5 лет после приема тамоксифена замена на летрозол или анастрозол на 5 лет.

Химиотерапевтическое лечение включает антрациклинсодержащие схемы полихимиотерапии: ЦЭФ (циклофосфамид+эпирубицин+фторурацил) – 4-6 курсов, доксорубин + ЦМФ (циклофосфамид+метотрексат+фторурацил) по 3 курса. В случае ER-, PgR- целесообразно назначение таксанов и препаратов платины.

Для пациентов с **высоким риском** прогрессирования РМЖ характерно:

- наличие метастазов в 1-3 ЛУ и ER-, PgR-;
- или HER2/neu+;
- или наличие метастазов в 4 и более ЛУ.

Адъювантное лечение начинают с химиотерапевтического. В таблице 3 представлены наиболее эффективные режимы адъювантной химиотерапии.

Последующая гормонотерапия у пациенток с гормоночувствительными опухолями в пременопаузальном возрасте проводится тамоксифеном или супрессией функции яичников с тамоксифеном либо ингибиторами ароматазы. В постменопаузальном возрасте предпочтение отдают ингибиторам ароматазы на 5 лет. Как альтернатива возможно применение тамоксифена с последующим переключением на ингибиторы ароматазы: экземестан или анастрозол через 2-3 года после приема тамоксифена, или через 5 лет после приема тамоксифена замена на летрозол или анастрозол на 5 лет.

Адъювантный прием трастузумаба у больных с амплификацией гена HER2/neu и высокой экспрессией рецептора (2-3+) показан в первую очередь больным с метастазами в ЛУ, длительность приема 1 год. Менее доказана пока эффективность трастузумаба у больных со средним риском прогрессирования. Данный препарат назначается параллельно с таксанами, но не с антрациклинами из-за его кардиотоксичности. Длительность приема трастузумаба не ограничена в случае лечения метастатического РМЖ. Даже при прогрессировании лечение трастузумабом следует продолжать, при этом изменять следует схему химиотерапии или гормонотерапии.

В последнее время большое внимание уделяют профилактическому назначению бисфосфонатов. Если лечение этими препаратами костных метастазов является общепризнанным стандартом, то назначение их для профилактики развития метастазов в костях все больше аргументируется. Основанием для этого является наличие прямого и опосредованного противоопухолевого действия бисфосфонатов. Бисфосфонаты ингибируют фермент фанрезилпирофосфатсинтазу и таким образом блокируют процесс фенилирования малых сигнальных белков, необходимых для функционирования и выживания клетки.

Опосредованный эффект проявляется в ингибировании ангиогенеза опухоли и, соответственно, метастазов, замедлении костной резорбции и снижении степени роста костных метастазов, а также в усилении иммунологического контроля. Прямой эффект состоит в усилении апоптоза и подавлении миграции опухолевых клеток, уменьшении степени инвазии матрикса, а также костной адгезии клеток.

Все указанные факторы приводят к увеличению выживаемости больных, которым вместе с гормоно- или химиотерапией назначают бисфосфонаты. Среди последних наиболее высокой эффективностью обладают нитрогенсодержащие бисфосфонаты, в частности золедроновая кислота. Отмечен синергизм этого препарата при назначении с химио- и гормонотерапией. Показано, что назначение золедроновой кислоты в профилактическом режиме 1 раз в 6 мес на фоне адъювантной химиотерапии и последующей гормонотерапии повышает эффективность лечения на 20-40%.

Таким образом, индивидуализация адъювантного лечения РМЖ предусматривает комплексное рассмотрение случая каждой конкретной пациентки в плоскости пересечения факторов риска, типа опухоли и сопутствующей патологии перед назначением терапии.

Список литературы находится в редакции.

Вид терапии	Показания	Комментарии
Гормонотерапия	ER+	Если ER- и PgR+, то, возможно, нет чувствительности к гормонотерапии
Анти-HER2-терапия	HER2/neu+	Желательно на основании FISH-метода
Химиотерапия		
– HER2/neu+	Химиотерапия с или последующей анти-HER2-терапией	У пациенток с люминальным В РМЖ – гормонотерапия с анти-HER2-терапией без химиотерапии пока изучается
– базальный тип	Химиотерапия показана практически всегда	Нет альтернативы химиотерапии
– люминальный тип А	Гормонотерапия и химиотерапия в зависимости от риска	См. таблицу 2

Показатели	Показатели для химиогормонотерапии	Промежуточные показатели	Показатели только для гормонотерапии
ER, PgR	Низкий уровень	-	Высокий уровень
G	G3	G2	G1
pT	>5 см	2,1-5 см	≤2 см
ЛУ	Положительные ≥4ЛУ	Положительные ≤3ЛУ	Отрицательные
ПСИ*	Наличие	-	Отсутствие
Пролиферация**	Высокий уровень	Промежуточный уровень	Низкий уровень

Примечание: *перитуморальная сосудистая инвазия; **уровень пролиферации оценивается на основании Ki-67 индекса: низкий ≥15%, промежуточный – 16-30%, высокий – 30%.

Режим	Количество циклов	Длительность цикла, нед
Циклофосфамид + метотрексат + фторурацил	6	4
Доксорубин – циклофосфамид + метотрексат + фторурацил	4-4 (8)	3-4
Циклофосфамид + эпирубицин + фторурацил	6	4
Циклофосфамид + доксорубин + фторурацил	6	4
Доксорубин + циклофосфамид - паклитаксел	4-4	3-3
Доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид	6	3
Доцетаксел + циклофосфамид	4	3