

Рак грудной железы

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

По данным Американского общества рака (ACS), в 2011 г. в США было диагностировано 229 060 новых случаев рака грудной железы (РГЖ) и зарегистрировано 39 920 случаев смерти от этого заболевания. В этой стране РГЖ является самым частым злокачественным новообразованием у женщин и занимает 2-е место (после рака легких) среди причин смерти от рака. За последние десятилетия заболеваемость РГЖ в США увеличивалась, а смертность от него снижалась, что, вероятно, связано с ранней диагностикой и более эффективной терапией.

Этиология большинства случаев развития РГЖ не известна. К доказанным факторам риска относятся: женский пол, возраст, семейный анамнез РГЖ 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 грудной железы (ГЖ), повышенная маммографическая плотность ГЖ, а также генетические мутации, в частности генов BRCA1/2. Однако, за исключением женского пола и старшего возраста, остальные факторы риска играют роль в очень небольшом количестве случаев РГЖ.

Проллиферативные отклонения в ГЖ ограничены дольковым и протоковым эпителием и могут включать гиперплазию, атипичную гиперплазию, рак *in situ* и инвазивный рак. Примерно 85-90% инвазивных карцином имеют протоковое происхождение. К инвазивным протоковым карциномам относятся редкие варианты РГЖ, такие как слизистый рак, аденоидно-кистозный рак, а также тубулярные карциномы, характеризующиеся относительно благоприятным естественным течением.

Определение стадии РГЖ

У всех пациенток с РГЖ следует устанавливать клиническую стадию заболевания, а при наличии результатов соответствующих исследований — и патологическую стадию. В январе 2010 г. Американский объединенный комитет по исследованию рака (AJCC) внес важные изменения в Руководство по определению стадии рака, касающиеся TNM-классификации РГЖ. По сравнению с предыдущей редакцией (2003) в новом документе более подробно освещены специфические методы клинической и патологической оценки опухоли. Всем инвазивным карциномам теперь рекомендуется присваивать гистологическую степень по классификации Скарфа-Блума-Ричардсона в модификации Элстона-Эллиса. Кроме того, стадия I разделена на стадии IA и IB в зависимости от наличия или отсутствия микрометастазов в лимфатических узлах — ЛУ (N0 vs N0mi+), и определена новая категория заболевания M0(i+), при которой опухолевые клетки обнаруживаются в костном мозге, периферическом кровотоке или выявляются случайно в других тканях при размере <0,22 мм. В новой редакции руководства AJCC рекомендуется получать информацию относительно прогностических факторов, таких как содержание в опухоли рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), а также статус рецептора 2 типа эпидермального фактора роста (HER2), несмотря на то что эти характеристики не влияют на определение стадии заболевания.

Залогом эффективного лечения РГЖ является максимально 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 взаимодействия между патологом и клиницистом относительно значимого анамнеза пациентки, предшествующих биопсий, лучевой терапии (ЛТ) на область грудной клетки, статуса беременности и т. д.

Общие принципы лечения

Ведение РГЖ включает воздействие на локальный процесс путем хирургического лечения, ЛТ или их комбинации, а также влияние на системное заболевание с помощью цитотоксической химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (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 статус опухоли, HER2-статус, результаты генетического тестирования, наличие или отсутствие метастазов, а также сопутствующие заболевания, возраст и менопаузальный статус пациентки. РГЖ встречается и у мужчин; больных мужского пола с этой патологией следует лечить как менопаузальных женщин, однако использование ингибиторов ароматазы у них не эффективно без одновременной супрессии стероидогенеза в яичках. Важнейшим фактором в принятии решения о проведении того или иного лечения являются предпочтения самой пациентки, особенно в случаях, когда по влиянию на выживаемость методы терапии различаются незначительно.

Относительно лечения злокачественные опухоли ГЖ можно разделить на 4 группы: «чистые» неинвазивные карциномы, включающие дольковый рак *in situ* (LCIS) и протоковый рак *in situ* (DCIS) (стадия 0); операбельный локорегионарный инвазивный рак с или без ассоциированной неинвазивной карциномы (опухоль клинической стадии I, II; некоторые опухоли стадии IIIA); неоперабельный локорегионарный инвазивный рак с или без ассоциированной неинвазивной карциномы (опухоль клинической стадии IIIB, IIIC; некоторые опухоли стадии IIIA); метастатический (стадия IV) или рецидивный рак.

«Чистые» неинвазивные карциномы (стадия 0)

LCIS и DCIS зачастую трудно отличить от атипичной гиперплазии и инвазивных карцином на начальной стадии инвазии.

Целью лечения «чистого» рака *in situ* является предотвращение развития инвазивного заболевания или диагностика развития инвазивного компонента, все еще ограниченного ГЖ.

Дольковый рак *in situ*. Если LCIS был диагностирован с помощью инцизионной биопсии, рекомендуется выполнить хирургическое иссечение опухолевого очага.

Пациенткам в возрасте 35 лет и старше с подтвержденным диагнозом LCIS для снижения риска развития инвазивного рака может быть назначена гормонотерапия (тамоксифеном, ралоксифеном или ингибитором ароматазы).

Наблюдение пациенток с LCIS предусматривает проведение физического 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 ГЖ) по данным маммографии или других визуализирующих исследований, физического осмотра или биопсии показана тотальная мастэктомия без удаления ЛУ. При ограниченном процессе и получении отрицательного хирургического края можно проводить как тотальную мастэктомию, так и органосохраняющее лечение. Мастэктомия обеспечивает максимальный локальный контроль, однако не улучшает отдаленную болезнеспособность по сравнению с резекцией и ЛТ на область всей ГЖ.

Противопоказания к органосохраняющему лечению с последующей ЛТ:

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

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 с известной или подозреваемой генетической предрасположенностью (высокий риск ипсилатерального рецидива или контралатерального РГЖ; для снижения риска показана двухсторонняя мастэктомия).

ЛТ на область всей ГЖ при DCIS снижает риск локального рецидива примерно в 2 раза, 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:

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

Выживаемость при использовании этих трех методов не различается.

Для снижения риска ипсилатерального рецидива РГЖ у женщин с DCIS, получивших органосохраняющее лечение (особенно с ER-положительным DCIS), а также для снижения риска развития контралатерального РГЖ 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 ± ЛТ на область 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 РГЖ).

Инвазивный РГЖ стадии I, IIA, IIB или T3N1M0

Рекомендации по обследованию и определению стадии в случае инвазивного РГЖ включают: сбор анамнеза и физикальный осмотр; общий анализ крови с формулой; печеночные пробы; двухстороннюю диагностическую маммографию; ультразвуковое исследование (УЗИ) ГЖ (при необходимости); определение HER2-, PR- и ER-статуса опухоли; консультацию генетика (при высоком риске наследственного РГЖ). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) является не обязательным; это исследование характеризуется высокой частотой ложноположительных результатов и, как правило, показано для определения стадии заболевания у женщин, ГЖ которых невозможно адекватно визуализировать с помощью маммографии и УЗИ (женщины с очень плотной тканью ГЖ; женщины с положительным статусом подмышечных ЛУ и предположением о наличии скрытой первичной опухоли в ГЖ; для обследования грудной стенки). Радионуклидное сканирование скелета и визуализация брюшной полости (компьютерная томография — КТ, МРТ, УЗИ) показаны только при наличии соответствующих симптомов (например, повышение активности щелочной фосфатазы — ЩФ, патологические результаты печеночных проб) и при РГЖ стадии T3N1M0. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ/КТ для уточнения стадии не рекомендуются в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов в опухолях <1 см, низкой чувствительностью при обнаружении метастазов в подмышечных ЛУ и высокой частотой ложноположительных результатов.

Локорегионарное лечение

У большинства женщин с РГЖ I и II стадии эффективность мастэктомии с удалением подмышечных ЛУ эквивалентна таковой органосохраняющего лечения с люмпэктомией, удалением ЛУ и ЛТ на область всей ГЖ (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 терапии, брахитерапии или электронно-лучевой терапии) 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 РГЖ, подвергшихся органосохраняющему лечению или мастэктомии, одинакова.

Предоперационная ХТ при крупных опухолях стадии IIA и IIB и опухолях T3N1M0

Предоперационная (неоадьювантная) ХТ рекомендуется при соответствии женщины всем критериям органосохраняющего

Продолжение на стр. 28 .

Рак грудной железы

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 27.

лечения, кроме размера опухоли, и ее желани сохранить ГЖ. При РГЖ II стадии предоперационная ХТ не улучшает болезнеспособность выживаемость по сравнению с послеоперационной (адьювантной) ХТ.

У женщин с HER2-положительным РГЖ добавление к неоадьювантной 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 ER-положительным РГЖ монотерапия анастрозолом или летрозолом обеспечивает более высокую частоту проведения органосохраняющих операций и лучший объективный ответ.

При получении ответа опухоли на предоперационную ХТ и удовлетворении всех требований к органосохраняющему лечению проводится люмпэктомия + удаление подмышечных ЛУ (если исследование сторожевого ЛУ для уточнения стадии до ХТ не проводилось или было положительным) или удаление сторожевого ЛУ (если исследование сторожевого ЛУ для уточнения стадии до ХТ не проводилось). При отрицательном сторожевом ЛУ, определенном до ХТ, удаление подмышечных ЛУ обязательно. При положительном сторожевом ЛУ необходимо удаление подмышечных ЛУ I/II 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 прогрессирует, показана альтернативная ХТ с последующим местным лечением, как правило, мастэктомией с удалением подмышечных ЛУ ± реконструкция ГЖ. Послеоперационное лечение таких пациенток включает индивидуализированную ХТ и ГТ у женщин с ER- и/или PR-положительными опухолями. При HER2-положительном РГЖ 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 РГЖ. ЛТ после мастэктомии (на область грудной стенки и регионарных ЛУ) показана женщинам с ≥1 положительными подмышечными ЛУ. Рекомендованная доза радиации – 50 Гр фракциями по 1,8–2,0 Гр на ipsilateralную грудную стенку, мастэктомический рубец и область дренажей. Можно использовать дополнительные бустерные дозы на область мастэктомического рубца. Доза радиации на регионарные ЛУ составляет 50 Гр фракциями по 1,8–2,0 Гр. Многие авторы считают облучение ipsilateralной 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 неоадьювантную ХТ.

ЛУ-отрицательный РГЖ. К факторам риска локального рецидива при ЛУ-отрицательном РГЖ относятся размер первичной опухоли >5 см и узкий (<1 мм) или положительный патологический край; таким пациенткам рекомендуется ЛТ на область грудной стенки, а при неадекватном обследовании подмышечных ЛУ или при обширной лимфососудистой инвазии – и на ipsilateralную надключичную область и на область ipsilateralных 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 неоадьювантную 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.

РГЖ без метастазов в подмышечных ЛУ. Системная адьювантная терапия как метод лечения инвазивного РГЖ при небольших опухолях (<0,5 см в наибольшем диаметре) в отсутствие поражения ЛУ не рекомендуется, так как такие опухоли характеризуются благоприятным прогнозом и получаемая польза будет минимальной. Для снижения риска развития контралатерального РГЖ можно назначать тамоксифен, особенно при ER-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 ER/PR-отрицательный статус опухоли. У женщин с низким риском адьювантная ГТ и ХТ назначается в индивидуальном порядке.

Больным с вовлечением ЛУ или с опухолями >1 см в диаметре показана системная адьювантная терапия. Женщины с ЛУ-отрицательными, ER/PR-отрицательными опухолями размером >1 см рекомендуется ХТ; при ЛУ-отрицательном, ER/PR-положительном РГЖ проводится ГТ. При ЛУ-отрицательном, ER/PR-положительном РГЖ размером >1 см рекомендуется ГТ в сочетании с ХТ.

РГЖ с метастазами в подмышечных ЛУ. Пациентки с ЛУ-положительным РГЖ являются кандидатами для проведения ХТ, а при ER/PR-положительном статусе опухоли – и ГТ. У постменопаузальных женщин следует использовать ингибитор 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 ER и PR рекомендуется во всех первичных инвазивных опухолях ГЖ. Пациенткам с инвазивным ER- или PR-положительным РГЖ следует назначать адьювантную ГТ независимо от возраста, статуса ЛУ, получения адьювантной ХТ, менопаузального статуса и HER2-статуса опухоли. Возможным исключением являются больные с ER/PR-положительными опухолями размером ≤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 как у пре-, так и у постменопаузальных женщин является тамоксифен. У женщин с ER-положительным РГЖ 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.

Ингибиторы ароматазы не проявляют активности 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 РГЖ ранних стадий. У женщин с ЛУ-положительным, ER-положительным РГЖ было показано преимущество летрозола перед плацебо при назначении в качестве пролонгированной терапии.

Тамоксифен и ингибиторы ароматазы имеют разные профили побочных эффектов. К общим для них побочным эффектам относятся приливы, ночная потливость и вагинальная сухость. Ингибиторы ароматазы 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.

Адьювантная цитотоксическая ХТ

Предпочтительные схемы ХТ: доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид (TAC); доксорубин, циклофосфамид (AC); АС в интенсивном режиме (каждые 2 нед), затем паклитаксел; АС, затем паклитаксел каждую неделю; доцетаксел, циклофосфамид (TC).

Возможные схемы ХТ: 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид (FAC/CAF); циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил (FEC/CEF); эпирубицин, циклофосфамид (EC); циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил (CMF); АС, затем доцетаксел каждые 3 нед; АС, затем паклитаксел каждые 3 нед; доксорубин, паклитаксел, циклофосфамид с назначением 4 циклов каждого препарата

в монотерапии каждые 2 нед (А→Т→С в интенсивном режиме); FEC, затем доцетаксел. Польза от адьювантной ХТ значительно выше у пациенток с ER-отрицательным РГЖ.

Адьювантная терапия трастузумабом

Трастузумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, специфически воздействующих на внеклеточный домен человеческого рецептора 2 типа эпидермального фактора роста (HER2/неи, или HER2). Во всех исследованиях с применением трастузумаба в адьювантном режиме у пациенток с HER2-положительным РГЖ и высоким риском рецидива было продемонстрировано значительное улучшение безрецидивной выживаемости, а, по данным комбинированного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTH N9831 и исследования HERA, – и общей выживаемости при добавлении этого препарата к стандартным режимам ХТ. Польза от лечения трастузумабом не зависит от ER-статуса. На основании этих данных трастузумаб в комбинации с ХТ рекомендуется всем пациенткам с HER2-положительными опухолями диаметром >1 см. Предпочтительным трастузумабсодержащим адьювантным режимом является АС→паклитаксел + трастузумаб в течение 1 года начиная с первой дозы паклитаксела. Схема TCH также считается предпочтительной, особенно у пациенток с факторами риска кардиотоксичности. Адьювантная терапия трастузумабом может проводиться и у женщин с ЛУ-отрицательными HER2-положительными опухолями диаметром 0,6–1 см.

Инвазивный РГЖ III стадии

Рекомендации по обследованию и определению стадии инвазивного РГЖ III стадии такие же, как и при инвазивном РГЖ I–II стадий (см. выше).

Операбельный местнораспространенный РГЖ – клиническая стадия T3N1M0. Алгоритм лечения таких пациенток такой же, как и при инвазивном РГЖ стадий I, II, IV (см. выше).

Неоперабельный местнораспространенный РГЖ – клиническая стадия IIIA (кроме T3N1M0), IIIB или IIIC. У пациенток с неоперабельным невоспалительным местнораспространенным РГЖ стандартным стартовым лечением является предоперационная ХТ на основе антрациклина ± таксан; при HER2-положительном статусе дополнительно назначается трастузумаб. При получении клинического ответа на предоперационную ХТ дальнейшая тактика включает тотальную мастэктомию с удалением подмышечных ЛУ I/II порядка с возможной отсроченной реконструкцией ГЖ либо люмпэктомию с удалением подмышечных ЛУ I/II порядка. Учитывая относительно высокий риск локального рецидива, независимо от типа хирургического вмешательства рекомендуется проведение ЛТ на область грудной стенки (или ГЖ) и подключичных ЛУ. При вовлечении внутренних грудных ЛУ их также следует подвергнуть ЛТ. Адьювантная терапия может включать завершение запланированного курса ХТ (если он не был завершен до операции) с последующим назначением ГТ у пациенток с ER/PR-положительным раком. При HER2-положительном заболевании необходима терапия трастузумабом общей продолжительностью 1 год. У пациенток с высоким риском локального рецидива для повышения чувствительности опухоли к ЛТ можно применять капецитабин (если он не назначался до операции).

При наличии показаний трастузумаб и ГТ могут быть назначены одновременно с ЛТ.

У больных неоперабельным РГЖ III стадии с прогрессированием заболевания во время предоперационной ХТ проводится паллиативная ЛТ на область ГЖ с целью улучшения локального контроля. Последующая системная адьювантная ХТ после локальной терапии не является стандартом. Пациенткам с ER/PR-положительными опухолями следует назначить тамоксифен либо (у постменопаузальных женщин) ингибитор ароматазы; при HER2-положительном статусе показан трастузумаб.

Наблюдение после локальной терапии включает регулярное проведение физического осмотра и маммографии. У пациенток, получивших органосохраняющее лечение, первая контрольная маммография выполняется через 6-12 мес после завершения ЛТ. У бессимптомных пациенток определение опухолевых маркеров, проведение МРТ, КТ и УЗИ не рекомендуется. У женщин с высоким риском двухстороннего заболевания (например, у носителей мутации BRCA1/2) можно проводить МРТ ГЖ. У постменопаузальных пациенток с интактной маткой, регулярно принимающих тамоксифен, необходим ежегодный осмотр гинекологом, а также незамедлительное обследование при появлении любых выделений из влагалища, которые могут быть проявлением тамоксифенассоциированного рака эндометрия.

Метастатический (IV стадия) / рецидивный РГЖ

Обследование женщин с метастатическим или рецидивным РГЖ включает сбор анамнеза и физикальный осмотр, общий анализ крови, печеночные пробы, визуализацию грудной клетки, сканирование скелета, радиографию болезненных и/или патологических по данным сканирования костей, КТ/МРТ живота и таза, верификацию первого рецидива с помощью биопсии (при наличии такой возможности), а также определение ER/PR- и HER2-статуса опухоли, если оно не было проведено ранее.

Локальный рецидив

Пациенток, у которых развился только локальный рецидив, можно разделить на три группы в зависимости от стартовой терапии (только мастэктомия; мастэктомия + ЛТ; органосохраняющее лечение). У женщин, подвергшихся мастэктомии, проводится хирургическая резекция локального рецидива с ЛТ на область грудной клетки и внутренних грудных ЛУ (если ЛТ на область грудной клетки ранее не проводилась или возможно безопасное проведение дополнительной ЛТ). В случае нерезектабельного локального рецидива показана ЛТ (если ранее таковая не проводилась). У женщин с локальным рецидивом заболевания, у которых в качестве стартовой терапии было проведено органосохраняющее лечение, выполняется тотальная мастэктомия с удалением подмышечных ЛУ (если оно не было проведено ранее). После локального лечения рецидива рекомендуется ГТ или краткосрочная системная ХТ.

Системное заболевание

Системная терапия РГЖ IV стадии продлевает выживаемость и улучшает качество жизни, однако не излечивает заболевание. Поэтому более предпочтительным является лечение, связанное с минимальной токсичностью (т. е. при наличии показаний более предпочтительно применять менее токсичную ГТ вместо цитотоксической ХТ).

Пациентки с рецидивным или метастатическим РГЖ на момент установления диагноза разделяются на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия костных метастазов; затем следует дальнейшая стратификация по ER/PR- и HER2-статусу опухоли.

Бисфосфонаты и деносуаб. Пациенткам с костными метастазами, особенно литическими, показаны бисфосфонаты (например, памидронат или золедроновая кислота) в комбинации с цитратом кальция и витамином D при условии, что ожидаемая продолжительность жизни составляет ≥ 3 мес и уровень креатинина сыворотки $< 3,0$ мг/дл. При литических метастазах РГЖ золедроновая кислота может превосходить по эффективности памидронат. Лечение бисфосфонатами при наличии костных метастазов не увеличивает выживаемость (т. е. является паллиативным), однако ассоциируется со снижением риска патологических переломов, потребности в ЛТ и хирургическом лечении по поводу боли в кости.

Золедроновая кислота и памидронат могут назначаться в комбинации с противоопухолевой терапией (ГТ, ХТ или биологическими препаратами). Лечение бисфосфонатами необходимо проводить на фоне приема кальция 1200-1500 мг/сут и витамина D₃ 400-900 МЕ/сут. В США препаратами выбора являются памидронат 90 мг в/в в течение 2 ч и золедроновая кислота 4 мг в/в в течение 15 мин. Вследствие риска нефротоксичности перед каждым введением препарата необходим контроль креатинина сыворотки. Частым осложнением лечения бисфосфонатами является остеонекроз нижней челюсти, риск развития которого повышается с увеличением кумулятивной дозы препарата, при сопутствующем лечении кортикостероидами, наличии периодонтита и дентального абсцесса. Поэтому перед назначением лечения бисфосфонатом необходимо санировать ротовую полость, а во время него следует по возможности избегать стоматологических вмешательств. В динамике терапии рекомендуется периодически контролировать уровни кальция, фосфора и магния сыворотки (возможно развитие гипофосфатемии и гипокальциемии).

Пациенткам с костными метастазами РГЖ, имеющим показания к терапии бисфосфонатами, также может быть назначено лечение деносуабом, который представляет собой препарат полностью гуманизированных моноклональных антител против RANKL. Оптимальная продолжительность терапии деносуабом не установлена.

Гормональная терапия. Пациенткам с рецидивным или метастатическим РГЖ, положительным по ER и/или PR, показана стартовая ГТ. У постменопаузальных женщин, ранее получавших лечение антиэстрогенами и у которых после последнего приема антиэстрогена прошло не более 1 года, предпочтительной первой линией терапии рецидива РГЖ является назначение селективного ингибитора ароматазы. Постменопаузальным женщинам, ранее не получавшим лечение антиэстрогенами или у которых прошло более 1 года после последнего приема антиэстрогена, можно назначить тамоксифен или ингибиторы ароматазы, при этом последние несколько превосходят по эффективности тамоксифен.

У пременопаузальных женщин, ранее получавших лечение антиэстрогенами, у которых после последнего приема антиэстрогена прошло не более 1 года, предпочтительной второй линией терапии является хирургическая или радиотерапевтическая овариэктомия либо назначение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в сочетании с ГТ, как у постменопаузальных женщин. У пременопаузальных женщин, ранее не подвергавшихся воздействию антиэстрогенов, стартовая терапия включает назначение монотерапии антиэстрогеном либо, что более предпочтительно, проведение овариальной супрессии или абляции + ГТ, как у постменопаузальных женщин.

Женщинам (пре- и постменопаузальным), ответившим на ГТ уменьшением опухоли или длительной стабилизацией

процесса, в момент прогрессирования заболевания должна быть назначена дополнительная ГТ. Постменопаузальным пациенткам с ER/PR-положительным метастатическим РГЖ, ранее получавшим антиэстроген или ингибитор ароматазы, можно назначить фулвестрант. Этот препарат лишен эстрогенагонистической активности тамоксифена и хорошо переносится (применяется 1 раз в месяц в виде внутримышечной инъекции). У пациенток, заболевание которых прогрессировало после предшествующего лечения тамоксифеном, фулвестрант обладает такой же эффективностью, как и анастрозол.

ГТ у постменопаузальных женщин включает селективные нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол); стероидные ингибиторы ароматазы (экземестан); «чистые» антиэстрогены (фулвестрант); прогестин (мегестрола ацетат); андрогены (флуоксиместерон) и высокодозовые эстрогены (этинилэстрадиол).

У пременопаузальных женщин в качестве ГТ можно использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелин и лейпрорелин); хирургическую или радиотерапевтическую овариэктомию; прогестин (мегестрола ацетат); андрогены (флуоксиместерон) и высокодозовые эстрогены (этинилэстрадиол).

ГТ может быть эффективна и у женщин с ER/PR-отрицательным и ГТ-рефрактерным РГЖ, особенно в плане влияния на первичную опухоль и метастазы в мягких тканях и костях. Таким пациенткам (при наличии метастазов только в мягких тканях/костях и/или бессимптомных метастазов во внутренних органах) рекомендуется пробная ГТ.

В ряде исследований показано увеличение выживаемости без прогрессирования при добавлении трастузумаба или лапатиниба к ингибитору ароматазы у постменопаузальных женщин с ER/PR-положительным метастатическим РГЖ.

Цитотоксическая химиотерапия. Женщины с ER/PR-отрицательными опухолями, не ограниченными мягкими тканями/костями, или с симптоматическими метастазами во внутренних органах, а также женщины с ER/PR-положительными опухолями, рефрактерными к ГТ, должны получать ХТ. По сравнению с монотерапией комбинированная ХТ, как правило, чаще обеспечивает объективный ответ и увеличивает выживаемость без прогрессирования, однако связана с более высокой токсичностью и не улучшает общую выживаемость.

Предпочтительные препараты первой линии, назначаемые в монотерапии: антрациклины (доксорубин, эпирубуцин и пегилированный липосомальный доксорубин); таксаны (паклитаксел, доцетаксел и альбуминсвязанный паклитаксел); антиметаболиты (капецитабин и гемцитабин); нетаксановые ингибиторы микротрубочек (винорельбин).

Предпочтительные комбинации первой линии: циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил (FAC/CAF); 5-фторурацил, эпирубуцин, циклофосфамид (FEC); доксорубин, циклофосфамид (AC); эпирубуцин, циклофосфамид (EC); доксорубин в комбинации с доцетакселом или паклитакселом (AT); циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил (CMF); доцетаксел, капецитабин; гемцитабин, паклитаксел.

Эрибулин — нетаксановый ингибитор микротрубочек, используется в лечении пациенток с метастатическим РГЖ, ранее получавших по крайней мере два химиотерапевтических режима для лечения метастатического заболевания (предшествующая терапия должна включать антрациклин и таксан). В исследовании III фазы назначение эрибулина увеличивало медиану общей выживаемости на 2,5 мес по сравнению с контролем (13,12 vs 10,56 мес; $p=0,041$).

Аналог эпотилона В иксабепилон может применяться в лечении рецидивного или метастатического РГЖ в монотерапии или в комбинации с капецитабином.

На сегодня завершено несколько исследований, в которых у пациенток с метастатическим РГЖ применялся бевацизумаб — препарат гуманизированных моноклональных антител против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Во всех этих исследованиях бевацизумаб статистически значимо увеличивал выживаемость без прогрессирования, более выражено при назначении в комбинации с паклитакселом.

При отсутствии ответа на 3 последовательных режима ХТ или при оценке функционального статуса по шкале ECOG 3 балла и выше показана только поддерживающая терапия.

HER2-таргетная терапия. У пациенток с метастатическим РГЖ с HER2-положительным статусом опухоли в качестве первой линии лечения показан трастузумаб в монотерапии или в комбинации с определенными химиопрепаратами (паклитаксел ± карбоплатин; доцетаксел; винорельбин; капецитабин). Назначение трастузумаба в сочетании с доксорубицином/циклофосфамидом не рекомендуется вследствие высокой (27%) частоты развития тяжелой сердечной дисфункции. После прогрессирования заболевания на фоне лечения трастузумабсодержащим режимом возможно продолжение приема трастузумаба в монотерапии или в комбинации с лапатинибом либо назначение комбинации капецитабин + лапатиниб.

Хирургическое лечение. При метастатическом РГЖ хирургическое лечение является паллиативным и проводится с целью купирования/профилактики симптомов и осложнений, таких как кожные язвы, кровотечения, прорастание опухоли через кожу, боль и др. Как правило, хирургическое вмешательство выполняется только при наличии возможности полного локального иссечения опухоли и если очаги других локализаций не несут угрозы для жизни. В ряде случаев вместо операции может быть использована ЛТ. Согласно данным ретроспективных исследований, у определенной части пациенток с метастатическим РГЖ полное удаление первичной опухоли ГЖ может увеличивать выживаемость.

Болезнь Педжета (БП)

БП ГЖ — редкое проявление РГЖ, характеризующееся инфильтрацией опухолевыми клетками эпидермиса сосково-ареолярного комплекса. В большинстве случаев сопровождается экземой околососкового кружка, кровотечением, изъязвлением и зудом соска. Диагноз часто устанавливается несвоевременно, что связано с редкостью этого состояния и схожестью с другими дерматологическими заболеваниями. Ассоциированный рак в каком-либо участке собственно ГЖ диагностируется в 80-90% случаев, при этом опухолевый очаг не всегда располагается возле сосково-ареолярного комплекса и может представлять собой DCIS или инвазивный рак.

Женщины с клиническими признаками, указывающими на БП, требуют полного анамнестического и физического обследования с обязательной диагностической визуализацией ГЖ. Кожу сосково-ареолярного комплекса следует подвергнуть инцизионной биопсии с захватом всей толщины эпидермиса и включением хотя бы части любого клинически значимого участка. Если гистологическое исследование биоптата показало наличие БП, для установления распространенности заболевания и обнаружения других очагов рекомендуется проведение МРТ.

Продолжение на стр. 30.

Рак грудной железы

Клинико-практическое руководство Общественной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 27.

Специфических рекомендаций по локальному ведению БП нет. Системная терапия основывается на стадии и биологических особенностях опухоли.

Традиционным подходом к лечению БП является тотальная мастэктомия с удалением подмышечных ЛУ. Этот метод остается актуальным независимо от наличия или отсутствия ассоциированного РГЖ. По последним данным, приемлемого локального контроля можно достичь и при помощи органосохраняющих операций, включающих, помимо резекции сосково-ареолярного комплекса удаление ассоциированных очагов (необходим отрицательный край) с последующей ЛТ на область всей ГЖ. Риск ипсилатерального рецидива после проведения органосохраняющей операции с ЛТ такой же, как и при органосохраняющем хирургическом лечении и ЛТ типичного инвазивного РГЖ и рака in situ.

При БП без ассоциированного рака (т. е. при отсутствии узлов по данным пальпации и визуализирующих методов) рекомендуется органосохраняющее лечение, состоящее из удаления всего сосково-ареолярного комплекса с отрицательными краями подлежащих тканей ГЖ. В случаях ассоциированного рака дополнительно проводится удаление соответствующих периферических очагов с использованием стандартных органосохраняющих техник с целью достижения отрицательного края. Удаление сосково-ареолярного комплекса и глубоких очагов единым блоком и путем одного разреза не является обязательным.

Женщины с ассоциированным инвазивным РГЖ имеют высокий риск развития метастазов. В этой ситуации рекомендуется назначение системной адъювантной терапии соответственно стадии заболевания и гормонорецепторного статуса опухоли. Женщинам с БП, подвергшимся органосохраняющей операции и не имеющим ассоциированного рака, а также пациенткам с ассоциированным DCIS для снижения риска метастазирования показан тамоксифен.

Филлоидные опухоли

Филлоидные (листовидные; *cystosarcoma fillodes*) опухоли ГЖ — редко встречающиеся опухоли, состоят как из стромальных, так и из эпителиальных элементов. На риск рецидива влияет не столько подтип опухоли (доброкачественный, пограничный, злокачественный), сколько достижение отрицательного края при хирургической резекции. Диагноз филлоидной опухоли устанавливается, как правило, только после эксцизионной биопсии или лимпэктомии. Филлоидные опухоли обладают следующими особенностями: диагностируются в возрасте в среднем 40 лет; обычно растут быстро и безболезненно; при УЗИ и маммографии выглядят как фиброаденомы; трудноотличимы от фиброаденомы даже при помощи морфологических методов исследования; очень редко метастазируют в подмышечные ЛУ. В случаях быстрорастущей фиброаденомы с клинической симптоматикой следует проводить эксцизионную биопсию с целью патологического исключения филлоидной опухоли. Пациентки с синдромом Ли-Фраумени имеют повышенный риск развития филлоидных новообразований. Филлоидные опухоли рецидивируют чаще локально; большинство отдаленных рецидивов развивается в легких и представляет собой солидные узлы или тонкостенные полости.

Лечение филлоидных опухолей независимо от подтипа состоит из локального хирургического иссечения с отрицательным краем не менее 1 см, предпочтительно с помощью лимпэктомии. Тотальная мастэктомия необходима только при невозможности получения отрицательного края после лимпэктомии.

Несмотря на то что эпителиальный компонент большинства филлоидных опухолей содержит ER (58%) и/или PR (75%), ГТ при лечении этих новообразований не играет существенной роли. В свою очередь, адъювантная цитотоксическая ХТ не снижает риск рецидива и смертность. Пациенток с системным рецидивом (развивается очень редко) рекомендуется вести как больных с саркомами мягких тканей.

РГЖ во время беременности

В США рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, является редким клиническим событием. Например, в штате Калифорния на 10 тыс. новорожденных приходится 1,3 диагноза РГЖ. К сожалению, РГЖ, ассоциированный с беременностью, в большинстве случаев является ЛУ-положительным и характеризуется большим размером первичной опухоли. Гистологически опухоли плохо дифференцированы, как правило, ER- и PR-отрицательны и примерно в 30% случаев HER2-положительны. Диагноз часто устанавливается несвоевременно, так как ни врач, ни пациентка не подозревают о наличии злокачественного новообразования.

Обследование беременной с подозрением на РГЖ должно включать физикальный осмотр, в котором особое внимание следует уделять молочным железам и регионарным ЛУ. Проведение маммографии с защитой является безопасным и позволяет установить точный диагноз в 80% случаев. УЗИ ГЖ и регионарных ЛУ можно применять для оценки распространенности заболевания и проведения биопсии. Патологическая УЗИ-картина имеет место практически в 100% случаев РГЖ, ассоциированного с беременностью. Биопсия с забором столбика ткани является более предпочтительной, чем тонкоигольная аспирационная биопсия, так как позволяет гистологически верифицировать инвазивное заболевание и обеспечивает получение объема ткани, достаточного для определения гормонорецепторного и HER2-статуса опухоли.

У беременных с клинически ЛУ-отрицательными T1-T2 опухолями проводятся рентгенография грудной клетки (с защитой), оценка функционального состояния печени и почек и общий анализ крови с формулой. У пациенток с клинически ЛУ-положительными или T3 опухолями эти исследования следует дополнить УЗИ печени и, возможно, МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника без контраста (верификация наличия метастазов может повлиять на выбор последующего лечения и решение женщины относительно сохранения беременности).

Из хирургических вмешательств наиболее часто выполняется модифицированная радикальная мастэктомия. Проведение органосохраняющей операции возможно, если ЛТ может быть отсрочена до послеродового периода. Органосохраняющее лечение во время беременности не ухудшает выживаемость. При выполнении операции на 25-й неделе гестации и позже на ней должны присутствовать акушер-гинеколог и специалист по ведению недоношенных детей на случай

преждевременных родов живого плода. Решение о проведении биопсии сторожевого ЛУ принимается индивидуально, при этом биопсия до 30 нед гестации и использование красителей (изосульфана синего и метиленового синего) не рекомендуются.

Показания к системной ХТ у беременных с РГЖ такие же, как и у небеременных, однако ХТ противопоказана на протяжении всего I триместра. Наибольший опыт применения во время беременности был получен для препаратов из группы антрациклинов и алкилирующих соединений. Суммарный анализ воздействия ХТ in utero свидетельствует о том, что риск развития мальформаций плода максимален в I триместре, а во II и III триместрах составляет около 1,3%, не отличаясь от этого показателя у беременных, не получавших ХТ. Перед началом каждого цикла ХТ необходим мониторинг плода. ХТ не следует проводить после 35 нед беременности и в пределах 3 нед до планируемых родов с целью профилактики гематологических осложнений во время родов. ХТ по схеме FAC (5-ФУ 500 мг/м² в 1-й и 4-й день, доксорубин 50 мг/м² в/в инфузионно в течение 72 ч, циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день) может относительно безопасно проводиться во II и III триместрах. Для профилактики рвоты можно использовать ондансетрон, лоразепам и дексаметазон. Во время беременности применение таксанов и трастузумаба не рекомендуется, а ГТ и ЛТ противопоказаны.

Воспалительный РГЖ (ВРГЖ)

ВРГЖ — редкая агрессивная форма РГЖ, составляющая 1-6% от всех случаев РГЖ в США. ВРГЖ является клиническим диагнозом, который устанавливается при наличии эритемы и отека дермы («лимфонной корки») 1/3 и более кожи ГЖ с пальпируемой границей эритемы. В зависимости от степени вовлечения ЛУ и наличия отдаленных метастазов ВРГЖ классифицируется как РГЖ IIB, IIC или IIV стадии. Первичная опухоль при ВРГЖ классифицируется как T4d даже при отсутствии хорошо различимого очага в ГЖ. При рентгенологическом исследовании, как правило, выявляется утолщение кожи, а в некоторых случаях и сама опухоль. Несмотря на использование термина «воспалительный», характерная клиника ВРГЖ связана с обструкцией лимфатических сосудов кожи опухолевыми эмболами. Хотя для оценки наличия рака в ткани ГЖ и состояния лимфооттока требуется биопсия кожи, диагноз ВРГЖ основывается на клинических данных, так как вовлечение лимфатических сосудов кожи не является необходимым и самодостаточным условием диагноза ВРГЖ. Дифференциальную диагностику проводят с целлюлитом ГЖ и маститом.

В прошлом ВРГЖ часто лечили как местнораспространенный РГЖ. В настоящее время появляется все больше данных о том, что у пациенток с ВРГЖ значительно чаще встречается HER2-положительный и ER/PR-отрицательный рак, прогноз хуже (5-летняя выживаемость без прогрессирования 35 vs 50%; p=0,02) и диагноз устанавливается в более молодом возрасте по сравнению с пациентками с невоспалительными формами местнораспространенного РГЖ.

Женщины с клиническим/патологическим диагнозом ВРГЖ без отдаленных метастазов (стадия T4d, N0-N3, M0) должны быть подвергнуты тщательному

обследованию с обязательной оценкой распространенности локального процесса при помощи двухсторонней маммографии + УЗИ при необходимости. До начала ХТ следует определить ER/PR- и HER2-рецепторный статус опухоли.

Первичное хирургическое лечение пациенток с ВРГЖ ассоциируется с очень плохими результатами. Применение органосохраняющих операций при ВРГЖ связано с неудовлетворительным косметическим эффектом и, вероятно, более высокой частотой локального рецидива.

В качестве стартовой терапии женщинам с ВРГЖ рекомендуется предоперационная ХТ на основе антрациклина ± препарат из группы таксанов; пациенткам с HER2-положительным раком следует дополнительно назначить трастузумаб. У пациенток, ответивших на предоперационную ХТ, проводят мастэктомию с удалением подмышечных ЛУ. Если после мастэктомии запланированный курс ХТ был пройден не полностью, его завершают и затем при ER/PR-положительном заболевании назначают ГТ. При HER2-положительном ВРГЖ рекомендуется лечение трастузумабом на протяжении 1 года. После мастэктомии и завершении запланированной ХТ рекомендуется ЛТ на область грудной стенки и регионарных ЛУ.

У пациенток, не ответивших на предоперационную ХТ, мастэктомия не рекомендуется. В таких случаях возможно проведение дополнительной системной ХТ и/или предоперационной ЛТ; при получении ответа выполняют мастэктомию с последующим лечением, описанным выше.

Лечение женщин с ВРГЖ IV стадии или рецидивом ВРГЖ проводится как при невоспалительном рецидивном РГЖ/РГЖ IV стадии.

Подмышечный РГЖ

Метастазы в подмышечных ЛУ при скрытом РГЖ составляют 3-5% случаев РГЖ. В этой клинической ситуации целесообразно проведение МРТ; у пациенток с верифицированными по данным биопсии метастазами РГЖ в подмышечных ЛУ и отрицательной маммограммой это исследование с вероятностью до 70% позволяет обнаружить первичный очаг в ГЖ. Дополнительно рекомендуется проводить КТ грудной клетки и брюшной полости, а также ультразвуковое исследование ГЖ и подмышечной впадины.

Пациенток с МРТ-положительным заболеванием следует подвергать дальнейшему обследованию с биопсией под контролем УЗИ или МРТ; лечение назначается согласно установленной стадии РГЖ. Рекомендации относительно лечения женщин с МРТ-отрицательным заболеванием основываются на статусе ЛУ. У пациенток с РГЖ T0N1M0 допустима любая из двух стратегий: мастэктомия + удаление подмышечных ЛУ; удаление подмышечных ЛУ + облучение на область всей ГЖ ± ЛТ на область ЛУ. Системная ХТ, ГТ и трастузумаб назначаются в соответствии с рекомендациями для РГЖ II и III стадии. У пациенток с T0N2-N3M0 после удаления ЛУ и мастэктомии, а также у женщин с местнораспространенным РГЖ рекомендуются неoadъювантная ХТ, трастузумаб или ГТ.

Руководство печатается в сокращении.
Полный текст руководства доступен на www.nccn.org

Перевел с англ. Алексей Терещенко