

Борьба за жизнь и оптимальный косметический результат

Междисциплинарный подход к лечению рака грудной железы

17-18 апреля в г. Киеве при поддержке Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца состоялась научно-практическая конференция «Онкопластическая хирургия рака грудной железы», в которой приняли участие именитые зарубежные ученые и отечественные специалисты.

В рамках форума обсуждался ряд актуальных вопросов, которые ставит перед хирургами современный уровень развития онкологии. Как оперировать рак грудной железы (РГЖ), минимизируя эстетические дефекты? Как обеспечить индивидуализированный подход к планированию диагностического процесса, лечения и реабилитации пациентов? С какими проблемами сталкивается хирург-маммолог на всех этапах лечения больных – перед операцией, во время операции и после нее? Эти и другие проблемы анализировались в ходе конференции авторитетными спикерами.



Научную программу конференции открыл профессор Авраам Кутен (Медицинский центр Rambam, г. Хайфа, Израиль), рассказавший об истории развития подходов к терапии РГЖ и тенденциях в эволюции данного направления в онкологии.

Докладчик напомнил, что за последнее столетие концепция лечения РГЖ существенно изменилась. Вначале обнаружение опухоли любых размеров рассматривалось как показание к радикальной мастэктоми. Далее был разработан метод модифицированной радикальной мастэктоми, сопряженной с меньшим количеством осложнений, однако революция в хирургическом лечении РГЖ произошла с появлением концепции Фишера-Вазельса и далее – с введением минимального необходимого лечения. Сегодня при хирургическом лечении РГЖ признается значимость максимального возможного предотвращения косметических и функциональных осложнений лечения. Изменилась и концепция лучевой терапии (ЛТ), что позволило четко дозировать облучение, сократить его дозы и максимально точно ограничить область воздействия. Исследования последних лет (EORTC 22922-10925, NCIC MA-20 и др.) показывают, что с помощью ЛТ можно лечить поражения лимфатической системы, уменьшать объемы хирургического вмешательства и даже в некоторых случаях заменять хирургию радиотерапией – так, в исследовании EORTC 22023-10981 AMAROS продемонстрированы преимущества ЛТ на аксиллярную область по сравнению с хирургическим вмешательством. В 1896 г. произошла революция в консервативном лечении РГЖ, когда G.T. Beatson показал его гормоночувствительность, открыв возможности для использования гормональной терапии. Развитие молекулярной биологии, раскрытие сложных сигнальных путей и поиск молекулярных мишеней в опухолевых клетках привели к появлению таргетной терапии РГЖ, которая позволила существенно изменить прогноз для больных с определенным подтипом РГЖ, увеличив продолжительность жизни пациентов с метастазами до 48 мес.

В настоящее время актуальным является поиск предикторных и прогностических факторов, позволяющих выбрать оптимальное лечение для конкретного пациента и предсказать его эффективность. Современный подход предполагает, что решение о лечении РГЖ должна принимать междисциплинарная группа специалистов, которые четко координируют свои действия относительно особенностей хирургического лечения, химиотерапии, определяют потребность в лучевой и таргетной терапии, осуществляют выбор метода реконструкции. Все эти шаги планируются еще до начала хирургического этапа лечения. Если ранее при РГЖ применялось максимально инвазивное лечение, в настоящее время прилагаются все усилия, чтобы сделать его минимально инвазивным.

Член Французского общества рака (SFC), доктор медицинских наук Джозеф Глигоров (Больница Тепон, г. Париж, Франция) посвятил свое выступление молекулярно-биологическим аспектам терапии РГЖ. По его словам, общеизвестна четкая корреляция между молекулярной аномалией и прогнозом течения заболевания, а когда речь идет о мутациях генов BRCA1 и BRCA2 – то и риском развития рака у здоровых лиц, которые нуждаются в соответствующем мониторинге. Молекулярная диагностика РГЖ в настоящее время стала неотъемлемой частью клинической практики. Активно обсуждаются возможности молекулярных прогностических инструментов – генных



сигнатур, подтверждены их аналитическая валидность и предсказательная ценность, хотя в научных кругах и сегодня существуют разные мнения относительно целесообразности их использования. В настоящее время на уровне консенсуса рекомендована 21-генная сигнатура. В качестве основных диагностических и предиктивных факторов

используются HER2, рецепторы к эстрогену и прогестерону и уровень пролиферации. Принятие решения о лечении основывается на этих факторах, отражающих чувствительность к гормональной, химио- и таргетной терапии, а также на особенностях микроокружения опухоли, от которых, в свою очередь, зависит возможность применения антиангиогенной терапии или бисфосфонатов. Показано, что чувствительность к химиотерапии может зависеть от молекулярного подтипа (HER2+ и трижды негативный РГЖ в целом более чувствительны к химиотерапии). Сегодня говорят о новой интересной мишени для антрациклинов – амплификации гена топоизомеразы-2 (Торo2), наличие которой часто коррелирует с HER2+ статусом. Двойная блокада HER2-рецепторов признана более эффективной, но все еще не определены подгруппы пациентов, которые могут получить наибольшую выгоду от такого лечения. В перспективе предполагается определить подгруппу больных с HER2+ РГЖ, которые не нуждаются в химиотерапии.

Показано, что клинически значимые маркеры, такие как рецепторы гормонов и HER2, являются нестабильными и могут изменяться с прогрессированием заболевания. На чем же основываться специалистам, принимая решение о лечении метастатического РГЖ?



Согласно рекомендациям первого международного консенсуса по метастатическому РГЖ (ABC1), участником которого является докладчик, предлагаются следующие меры:

- биопсия (предпочтительно проводимая гистологом) метастатического очага должна быть выполнена, если она выполнима, для подтверждения диагноза, особенно в тех случаях, когда метастазы выявлены впервые;

- биологические маркеры (в особенности рецепторы гормонов и HER2) должны быть заново оценены как минимум один раз для метастатического поражения, если это клинически осуществимо;

- если результаты молекулярно-биологического анализа метастаза отличаются от таковых для первичного очага, в настоящее время не известно, какой из полученных результатов должен быть решающим для принятия решения о лечении. Поскольку результаты существующих клинических исследований не дают возможности убедительно ответить на этот вопрос, эксперты рекомендуют рассматривать назначение гормональной и/или таргетной терапии, когда на основании данных как минимум одной биопсии вне зависимости от времени ее проведения получен положительный результат в отношении гиперэкспрессии рецепторов к гормонам или HER2.

В завершение докладчик прокомментировал некоторые данные The Cancer Genome Atlas (2012). По его словам, для большинства классов РГЖ весторонний молекулярный портрет может быть получен при комбинации данных нескольких платформ. Появление специфических



мутаций в генах GATA3, PIK3CA и MAP3K1 ассоциировано с люминальным подтипом А. Соматические мутации только в генах TP53, PIK3CA и GATA3 наблюдаются в 10% всех случаев РГЖ. В пределах подтипа РГЖ с гиперэкспрессией HER2 выявлены HER2/фосфорилированная и HER2/EGFR/фосфорилированная EGFR сигнатуры. Показано, что возможна родственная этиология и похожие терапевтические стратегии для лечения базальноподобного РГЖ и серозного рака яичника.



О современных подходах к ЛТ РГЖ рассказал президент Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO), доктор Филипп Пуртманс (Институт Verbeeten, г. Тилбург, Нидерланды).

По его словам, технический прогресс приводит к быстрому развитию подходов к ЛТ. В частности, в настоящее время проводятся клинические испытания современных точечных систем облучения, которые позволяют воздействовать на небольшие очаги размером до 4 см²; изучается время, объем, интенсивность облучения. Обсуждается вопрос правильного отбора пациентов для проведения ЛТ, а также определения доз, введено понятие биологически эквивалентной дозы облучения.

Докладчик акцентировал внимание на профилактике отдаленных последствий ЛТ, среди которых чаще всего наблюдается кардиотоксичность, так как сердце может попадать в зону облучения. Показано, что риск последующей кардиотоксичности резко увеличивается после суммарной дозы облучения сердца 15 Гр, и далее чем выше доза облучения, тем выше риск кардиотоксичности. Если в 1970-х гг. суммарная доза облучения сердца составляла около 30 Гр, то при использовании современных методов ЛТ – менее 3 Гр. Сегодня ЛТ должна проводиться при контроле дыхательных движений, что снижает степень облучения окружающих органов (легких, сердца). Это простой и экономически доступный подход, однако необходимо учитывать значимость предварительного обучения пациента.

По словам докладчика, крайне важно тщательное планирование ЛТ. Существенной проблемой является изменение параметров опухолевого очага под воздействием предшествующего лечения, в результате которого бывает сложно определить с зоной облучения. Под руководством докладчика проводится исследование, в котором до начала химиотерапии больным РГЖ выполняется КТ-картирование первичного очага с тем, чтобы в последующем облучать именно эту область.

В настоящее время подтверждена значимость обеспечения гомогенной дозы облучения. Исследования показали, что при облучении с обеспечением гомогенной дозы по всей облучаемой области заметно уменьшается риск побочных косметических эффектов, в том числе фиброза. Обеспечение гомогенного распределения доз на зоны облучения, осуществляемое под контролем МРТ, особенно важно, когда облучается комплекс мишеней, включая лимфатические узлы; такой же подход применяется в сложных клинических случаях, а также при необходимости использования более высоких доз облучения.

В настоящее время в центре внимания исследователей находится индивидуализация подходов к ЛТ. По словам докладчика, примерно 80% пациенток с РГЖ могут попасть под стандартные протоколы лечения без ущерба для результатов терапии, но около 20% нуждаются в применении индивидуализированных протоколов в связи с особенностями анатомии, локализации и гистологического типа опухоли и т.д. Сегодня проводятся исследования, направленные на изучение возможностей индивидуализации ЛТ с учетом особенностей пациента, опухоли,

предшествующего лечения, а также технических возможностей медицинского учреждения. В нескольких европейских странах в настоящее время исследуются возможности сокращения длительности ЛТ.

Обсуждая перспективы развития подходов к ЛТ, докладчик предположил, что в будущем многие пациенты смогут получать более целенаправленную ЛТ за счет применения новых молекулярных агентов. Также готовится исследование предоперационной ЛТ в сочетании с первичной системной терапией. Такой подход при правильном подборе пациентов предположительно поможет снизить необходимость в хирургическом лечении. При решении существующих проблем, связанных с проведением ЛТ, важен правильный выбор целей, разметка объемов мишеней, правильная оценка рисков и преимуществ, а также использование всего арсенала технических возможностей.



Член Европейской ассоциации репродукции человека (ESHRE), член правления Украинской ассоциации репродуктивной медицины, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Феськов рассказал о возможностях планирования семьи у пациенток молодого возраста с РГЖ. По его словам, причинами потери овариального резерва при РГЖ могут быть резекция яичников, облучение, а также гонадотоксическая терапия (химиотерапия), которая приводит к наступлению аменореи. Восстановление менструальной функции после завершения химиотерапии не сопровождается восстановлением репродуктивной функции. Если женщина с диагнозом РГЖ в дальнейшем планирует забеременеть, следует применить вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) до проведения химио- и лучевой терапии. Порядок использования ВРТ с целью сохранения фертильности регулируется приказом МЗ Украины «Об утверждении Порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине» от 9 сентября 2013 г. № 787. Согласно данному приказу перед лечением злокачественных новообразований всех локализаций по желанию женщины и при наличии письменного заявления пациента/пациентов относительно использования ВРТ проводится программа ВРТ с целью криоконсервации ооцитов либо эмбрионов. Вывод о возможности проведения контролируемой овариальной стимуляции готовит специалист по репродуктивной медицине на основании консультации врача-онколога. Рекомендуются следующие схемы сохранения фертильности:

- программа проведения оплодотворения *in vitro* в естественном цикле с криоконсервацией ооцитов, эмбрионов;

- программа проведения оплодотворения *in vitro* с применением препаратов группы ингибиторов ароматазы, антиэстрогенных препаратов с криоконсервацией ооцитов, эмбрионов.

При невозможности проведения программы оплодотворения *in vitro* рекомендована криоконсервация эмбриональной ткани.

Арсенал ВРТ включает криоконсервацию эмбрионов, ооцитов и аутологической эмбриональной ткани.

В случае первичного хирургического лечения РГЖ программу ВРТ можно проводить в промежутке между оперативным вмешательством и началом химиотерапии, ЛТ или гормонотерапии (как правило, 2-6 недель). При необходимости первичного применения химиотерапии, ЛТ или гормонотерапии лапароскопически выполняется забор коркового слоя яичников за несколько дней до ее начала. Если пациентка подверглась химиотерапии, ЛТ или гормонотерапии, единственным методом ВРТ остается донация ооцитов. В связи со снижением овариального резерва вероятность наступления беременности у женщин в возрасте 40 лет составляет всего 5-7%, поэтому проведение ВРТ таким лицам считается нецелесообразным.

У онкологических пациенток снижается количество и качество ооцитов, а также их способность к оплодотворению, поэтому может проводиться 1-2 протокола стимуляции яичников. Необходимо наличие хотя бы одного эмбриона высокого качества или 4-6 ооцитов. Наиболее высокую эффективность продемонстрировал метод криоконсервации эмбрионов – частота наступления беременности при использовании данного метода достигает 44-70%.

Врач-хирург частной онкологической клиники Валентин Ярославич Палица рассказал в своем сообщении о роли и возможностях биопсии сигнального лимфоузла (СЛУ) в терапии РГЖ. По его словам, биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ) позволяет максимально сохранить интактные ткани и улучшить контроль над онкологическим процессом.



Эффективность БСЛУ доказана результатами многочисленных рандомизированных многоцентровых исследований.

Сигнальные лимфоузлы (от 1 до 6) являются первым барьером на пути оттока лимфы от опухоли. Доказано, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, вероятность поражения остальных ЛУ не превышает 3% (Paredes P., 2005). Сегодня БСЛУ стала считаться оптимальной альтернативой аксиллярной лимфодиссекции и признана стандартом в комплексном лечении РГЖ как международными, так и национальными протоколами (NCCN, EORTC, ESMO, ASCO).

Одним из первых и наиболее масштабных исследований, посвященных БСЛУ, является NSABB B-32 с участием 5611 пациенток с РГЖ. Его целью было продемонстрировать, как влияет на онкологический прогноз выполнение или не выполнение аксиллярной лимфодиссекции в случае непораженного СЛУ. В течение 10-летнего наблюдения общая безрецидивная выживаемость и регионарный контроль оказались статистически эквивалентными в обеих группах, но уровень осложнений был значительно выше в группе лимфодиссекции.

На сегодняшний день показанием к проведению БСЛУ считается РГЖ I-II стадии при отрицательных ЛУ; БСЛУ выполняется с целью стадирования РГЖ (N+, N-) и определения показаний к аксиллярной лимфодиссекции.

Абсолютным противопоказанием к проведению БСЛУ являются аллергические реакции на вещества, используемые для выявления сторожевого ЛУ. Ранее к абсолютным противопоказаниям относились предшествующие операции на грудной железе и аксиллярной области, мультицентрическое поражение грудной железы, неадьювантную химиотерапию, опухоли T3-T4, протоковую карциному *in situ* (DCIS) при органосохраняющих операциях, беременность. Однако в настоящее время они считаются относительными. Так, после хирургической биопсии грудной железы в анамнезе уровень идентификации СЛУ с помощью метода лимфосцинтиграфии в одном из исследований составил 99%. Согласно данным исследования Memorial Sloan Kettering Cancer Center при удалении до 10 ЛУ в анамнезе уровень идентификации СЛУ составил 87%, при удалении 10 и более ЛУ в анамнезе – 44%. Таким образом, указанный метод можно применять,



но с осторожностью. По данным того же исследования, в случае мультицентрических мультифокальных опухолей уровень идентификации СЛУ составлял 90-97%, а уровень ложноотрицательных результатов – 0-8% соответственно, что сопоставимо с солитарными формами РГЖ.

Результаты рандомизированного исследования SENTINA свидетельствуют о том, что при использовании комбинированного метода идентификации с удалением трех и более СЛУ уровень ложноотрицательных результатов составляет 5-10%, что считается приемлемым. В исследовании M.H. Chung и соавт. (2001) уровень идентификации СЛУ при среднем размере опухоли 7,12 см составил 98%, уровень ложноотрицательных результатов – 3%. Следовательно, чувствительность метода и уровень идентификации не зависят от размера опухоли. При неинвазивной опухоли практически отсутствует риск поражения ЛУ (0-3% случаев), но вероятность наличия инвазивного компонента при распространенной DCIS составляет до 20%, поэтому пациентам с высоким риском инвазивного компонента рекомендовано проводить БСЛУ.

Важно, что уровень идентификации СЛУ снижается у пожилых пациенток и лиц с избыточной массой тела (K.M. McMasters et al., 2000). Поэтому у больных старше 50 лет и с избыточной массой тела использование комбинированного метода выявления СЛУ считается более эффективным и является достойной альтернативой стандартной аксиллярной лимфодиссекции для данной категории пациенток.

Максимально эффективным методом идентификации ЛУ является комбинация введения лимфотропного

красителя и радиофармпрепарата внутривенно, паратуморально, пара- и ретроареолярно. БСЛУ должна выполнять команда специалистов, состоящая из хирурга, патоморфолога и лучевого диагноста, прошедших обучение, включающее проведение по крайней мере 20 самостоятельных процедур БСЛУ. При этом уровень выявления СЛУ должен составлять более 90%, а частота ложноотрицательных заключений о наличии метастазов в несигнальных ЛУ не должна превышать 5% при частоте осложнений (серома, гематома, инфекция) менее 5%.



Доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Алексей Сергеевич Зотов поделился опытом применения хромолимфографии с помощью метиленового синего (МС) для идентификации СЛУ у больных с РГЖ. По его словам, концепция СЛУ является отображением общей концепции перехода от максимально переносимого к минимально необходимому лечению РГЖ. В собственных исследованиях, посвященных использованию МС для идентификации СЛУ, уровень выявления составлял 75-98,2%, что свидетельствует о его перспективности при отсутствии других альтернатив. Согласно данным ряда авторов МС не уступает другим красителям. Кроме того, отмечается существенно более низкий уровень осложнений, связанных с хромолимфографией, в том числе и жизнеугрожающих. МС разрешен к применению в Украине (включая внутривенное введение), однако он не входит в перечень средств, используемых для визуализации ЛУ.

Под руководством докладчика отработывалась методика проведения хромолимфографии с применением МС. В исследование были включены 92 пациентки с РГЖ (T1-3 N0-2 M0) в возрасте от 32 до 80 лет, которые находились на лечении в клинике онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе Киевского городского клинического онкологического центра. Краситель (1% раствор МС) вводили инъекционно, перитуморально или субареолярно перед оперативным вмешательством (непосредственно перед введением в наркоз). Идентифицированные ЛУ исследовали при экспресс-биопсии (цитологическое исследование мазков-отпечатков). У всех пациенток выполняли радикальную лимфодиссекцию в стандартном объеме. Данные окончательного патогистологического исследования после парафиновой проводки сравнивали с данными экспресс-биопсии. В 89% случаев контрастирование ЛУ было успешным. При N0 (58 пациенток) СЛУ контрастировались в 98% случаев. Неудачное контрастирование чаще всего было связано с метастазами в регионарные ЛУ.

Наиболее информативным оказалось субареолярное введение раствора МС. Среди 45 пациенток с клинически неизменными ЛУ (N0) при цитологическом исследовании мазка-отпечатка у 16% были выявлены метастатические ЛУ. Среди тех пациенток, у которых не было обнаружено поражение ЛУ по результатам мазков-отпечатков, при патогистологическом исследовании у 18% были выявлены метастазы в несигнальные ЛУ. Цитологическое исследование СЛУ позволило правильно установить статус регионарного лимфатического аппарата в 69% случаев с клинически интактными ЛУ и в 25% случаев с клинически определяемым поражением ЛУ (cN1). Чувствительность цитологического метода составила 42%, специфичность – 94%. По словам докладчика, необходимость активного исследования и внедрения в клиническую практику методики БСЛУ с использованием МС в Украине является очевидной.

В рамках форума также рассматривались возможности интраоперационной ЛТ (представлен украинский опыт), хирургические аспекты ведения пациенток с непальпируемыми опухолями грудной железы, алгоритмы выбора органосохраняющих операций. Особое внимание уделялось вопросам реконструктивной хирургии, в частности обсуждалась пластика дефектов грудной железы, одномоментные реконструкции грудной железы с использованием имплантатов, варианты и особенности проведения отсроченных реконструкций и симметризирующих операций. Представлены современные подходы к профилактике и лечению осложнений, возникающих после мастэктомии, в частности обсуждались возможности хирургического лечения позднего лимфостазы. Представленные в рамках форума научные данные зарубежных экспертов, а также клинический опыт одной из украинских частных клиник вызвали большой интерес профессиональной аудитории.

Подготовили **Катерина Котенко** и **Вячеслав Клиимчук**