

# Современные взгляды на лечение рака молочной железы у женщин

**14-15 мая** в г. Ужгороде состоялись заседание Научного общества онкологов Закарпатской области и школа-семинар «Современные взгляды на лечение рака молочной железы у женщин». В рамках этих мероприятий врачам представилась возможность прослушать лекции ведущих специалистов Украины и России.



Руководитель отдела опухолей молочной железы Национального института рака МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор **Иван Иванович Смоланка** обратил внимание на пути оптимизации хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ).

— РМЖ неизменно занимает первое место в мире в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Число новых случаев этого заболевания в год превышает 1 млн. В Украине РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. В нашей стране ежегодно регистрируется около 16 тыс. новых случаев этого заболевания, 8 тыс. из них заканчивается летальным исходом.

К основным методам лечения РМЖ сегодня относят хирургическое лечение, лучевую и адъювантную терапию, которая включает химио- и эндокринную терапию.

За последние несколько десятилетий подходы к хирургическому лечению РМЖ кардинально изменились. В настоящее время практически не используются суперрадикальные операции, которые предусматривают удаление большой и малой грудной мышц с загрудными лимфоузлами после резекции ребер (операция Урбана). Даже классическая операция по Холстеду, заключающаяся в удалении вместе с опухолью молочной железы и обеих грудных мышц, сегодня выполняется очень редко.

К основным видам операций, которые проводят в настоящее время, относятся мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы (D. Patey, W. Dyson, 1948), мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц (J. Madden, 1965), ареоло-сохраняющая мастэктомия с первичной маммопластикой или без нее, туморэктомию в сочетании с лучевой и химиотерапией. Паллиативные операции выполняют по жизненным показаниям (кровотечение или распад нагноившейся опухоли) у больных с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим процессом. Эти операции по возможности необходимо проводить в объеме радикального вмешательства. Радикальная резекция предусматривает удаление ткани молочной железы вместе с опухолью до грудной мышцы при достижении минимального микроскопически определенного расстояния до края опухоли не менее 5 мм. При неадекватной резекции (менее 5 мм до края опухоли) необходимо расширить объем резекции либо выполнить мастэктомию. При таком подходе риск локального рецидива составляет 10% за 5 лет (Cambridge Breast Unit, 2006). В случае клинических размеров опухоли до 3 см показателем общей выживаемости при мастэктомии или широкой локальной резекции (более 5 мм от края опухоли) с последующим облучением не отличаются.

Рандомизированные исследования DBRG и EORTC подтверждают этот постулат — выживаемость после органосохраняющих операций в сочетании с лучевой терапией и выживаемость после мастэктомии практически сопоставимы при условии проведения вмешательства на ранних стадиях заболевания. В настоящее время в мире прослеживается тенденция к более частому проведению хирургического лечения РМЖ на ранних стадиях и к увеличению количества органосохраняющих операций с одновременным уменьшением числа мастэктомий.

Сокращение объема вмешательства на молочной железе до секторальной резекции предполагает возможность уменьшения объема лимфодиссекции. Удаление сигнального лимфоузла выполняют у больных с клинически не определенными метастазами в лимфатических узлах, при опухолях T1 или T2 ≤ 3 см. Оценку состояния регионарных лимфоколлекторов проводят с использованием стационарного



гамма-томографа до операции или портативного — во время вмешательства. С целью дополнительной визуализации сигнальных лимфоузлов используют краситель (изосульфат голубой). Существенным недостатком этого метода является высокая частота ложноотрицательных результатов, когда в сигнальных лимфатических узлах метастазы не обнаруживаются, но тем не менее они присутствуют в других лимфоузлах.

Важно помнить об основных принципах концепции сигнальных лимфоузлов:

- лимфоотток осуществляется от опухоли к регионарному лимфатическому бассейну;
- диссеминация злокачественных клеток происходит в русле лимфатического сосуда в направлении к первому лимфоузлу;
- этот лимфоузел, фильтруя афферентную лимфу, становится «ловушкой» для злокачественных клеток;
- селективная биопсия первого лимфоузла является объективным диагностическим критерием распространенности злокачественного процесса.

Хирургическая процедура исследования сигнального лимфатического узла включает инъекцию красителя или радиоизотопа, локализацию разреза и непосредственно удаление сигнального лимфоузла. Идентификация сигнального лимфоузла может проводиться с помощью красителя (изосульфана голубого), интраоперационной скинтиграфии или сочетания этих методов.



Очень важно определить наличие метастазов в лимфоузлах, расположенных вдоль внутренней грудной артерии (с обязательным морфологическим подтверждением). Приблизительно в 10-25% случаев сигнальные лимфоузлы локализируются в бассейне этой артерии.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов может быть стандартной процедурой только при размере опухоли менее 3 см и клиническом отсутствии метастазов в аксиллярных лимфоузлах; частота идентификации сигнальных лимфатических узлов выше 90%, а ложноотрицательных — не превышает 5%.

Хирургический метод лечения также включает реконструктивные операции, восстанавливающие объем и форму молочной железы. Выделяют первичную (обеспечивает лучший косметический эффект) и отсроченную маммопластику (при местнораспространенном процессе). К способам восстановления формы и объема молочной железы относятся эндопротезирование и реконструкция с использованием аутогенных тканей (перемещение лоскута или свободный лоскут).

Наиболее распространенным методом является операция с использованием TRAM-лоскута (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous — поперечного лоскута прямой мышцы живота). При этом участок тканей перемещается с гипогастриальной области прямой мышцы живота в зону удаленной молочной железы. Питание лоскута осуществляется за счет верхних эпигастральных сосудов. Недостатком этого метода является утрата сегмента абдоминальной мышцы, что может привести к возникновению грыжи, а также слабое кровоснабжение кожи и подкожной клетчатки с возможными некротическими изменениями лоскута. Этим недостатком лишен метод DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator), который заключается в выделении нижней эпигастральной перфорантной артерии без мышцы. При этом сохраняются абдоминальные мышцы, обеспечивается минимальный риск образования грыжи, лучшее кровоснабжение, более быстрое

заживление раны; уменьшаются потребность в обезболивании и сроки пребывания в стационаре.

В настоящее время считается, что практически у 70% больных РМЖ на ранних стадиях заболевания поддаются излечению только с помощью локорегионарных методов (операции и/или лучевой терапии). Целесообразность проведения лучевой терапии после мастэктомии определяют с учетом риска рецидива и возможных неблагоприятных последствий такого лечения. Послеоперационное облучение проводится при наличии неблагоприятных морфологических факторов и распространяется на зону первичного рака и зоны регионарного метастазирования. Лучевую терапию следует обязательно применять после различных вариантов консервативной хирургии в комбинации с химиотерапией или без нее. Современным стандартом лечения инвазивного РМЖ I-II стадии является органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией. Больным с «негативными» аксиллярными лимфоузлами, что определяется при лимфодиссекции, облучение аксиллярной зоны не рекомендуется. Если лимфоузлы поражены метастазами, лучевое воздействие на аксиллярную область необходимо (The Washington Manual of Oncology, 2002).

По данным A. Recht (1999), 10-летняя частота рецидивов после органосохраняющих операций составляет около 35%, а в случае проведения после хирургического вмешательства лучевой терапии — 15%. Как показывает опыт Harvard Joint Center for Radiation Therapy (A. Recht, 2000), частота локальных рецидивов при проведении облучения до химиотерапии или после нее сопоставима и составляет 7%.

До 2000 г. считали, что лучевую терапию необходимо начинать не позже чем через 12-16 нед после операции, после чего в случае необходимости может быть продолжена химиотерапия. В настоящее время большинство онкологов придерживаются мнения о том, что использование лучевой терапии может быть вариативным: непосредственно после операции с последующей химиотерапией, одновременно с химиотерапией и после нее, но не позже чем через 6 мес (K. Ganger, 2005).

Результаты рандомизированных исследований по лечению операбельного РМЖ III стадии (DBCG) показали, что назначение лучевой терапии в послеоперационный период дает возможность существенно снизить частоту локорегионарных рецидивов и повысить безрецидивную выживаемость больных.

По данным Cambridge Breast Unit (2005), лучевую терапию следует проводить при показателе радиотерапевтического индекса ≥ 3 (метастатическое поражение

≥4 лимфатических узлов, размер опухоли >5 см (T4), расстояние от края опухоли до грудной мышцы <1 мм либо ее инвазия). Такая тактика обеспечивает менее 10% локальных рецидивов в течение 5 лет.

Современным аспектам адьювантной терапии РМЖ у женщин посвятил свой доклад **заведующий кафедрой лучевых методов диагностики и клинической онкологии факультета последипломного образования Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук, профессор Евгений Степанович Готько.**



– РМЖ на ранних стадиях является локализованным заболеванием. Для его лечения применяются хирургические и адьювантные (лучевая терапия, химио- и гормонотерапия) методы. Наиболее часто применяется такая

схема лечения РМЖ на ранних стадиях: хирургическое лечение, химиотерапия (приблизительно 15-21 нед), лучевая терапия (3-6 нед), гормонотерапия (в среднем 5 лет). Эта схема может модифицироваться в зависимости от стандартов клиники. Химио- и лучевая терапия могут применяться в разной последовательности, причем их очередность не влияет на частоту рецидивов заболевания и общую выживаемость пациентов. Если у пациентки имеет место гиперэкспрессия HER2/neu, ей необходимо в среднем на протяжении 1 года принимать трастузумаб (Герцептин, Хоффманн-Ля Рош Лтд.).

На выбор тактики лечения РМЖ влияет множество факторов: возраст пациентки, размер опухоли, стадия заболевания, статус регионарных лимфатических узлов, гистологический тип опухоли, эстрогенрецепторный (ER) и прогестеронрецепторный (PR) статус, менопаузальный статус, общее состояние пациентки. Кроме того, терапевтическая тактика зависит от операбельности опухоли. При локализованных операбельных опухолях (стадии I, II, IIIa – только T3N1M0) применяется радикальный курабельный подход. В первую очередь проводится оперативное лечение (органосохраняющая операция или мастэктомия ± лимфодиссекция) с последующей адьювантной терапией. При местнораспространенном процессе с целью достижения операбельности опухоли проводится неоадьювантная терапия, после чего лечение проводится по вышеописанной схеме. При невозможности достижения операбельного состояния опухоли переходят к адьювантной терапии. На IV ст. (метастатический РМЖ) проводят паллиативное лечение.

На выбор терапевтической тактики влияет так называемый подтип РМЖ. По данным T. Sarlie и соавт. (2003), время до возникновения отдаленных метастазов и общая выживаемость больных в значительной степени зависят от гормональной активности опухоли. В случае ER+/PR+ раннего РМЖ общая 5-летняя выживаемость больных составляет более 80%, а вероятность метастазирования – около 30%. При ER+/PR- РМЖ показатель 5-летней выживаемости снижается до 40%, а вероятность метастазирования увеличивается до 60%. При ER-/PR- и HER2/neu+++ РМЖ 4-летняя выживаемость находится на уровне приблизительно 15 и 25% соответственно. Эти данные свидетельствуют о необходимости особых подходов к адьювантной терапии таких пациенток.

Согласно консенсусу National Institute of Health (2000, Великобритания) адьювантная химиотерапия с применением антрациклинов (доксорубицина или

эпирубицина) статистически достоверно повышает выживаемость пациенток по сравнению с режимами, не содержащими антрациклины. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования на фоне антрациклинсодержащей адьювантной терапии выше по сравнению с CMF-терапией, что подтверждено 15-летним опытом клинических исследований с участием более 40 тыс. женщин. Антрациклины дают возможность достичь значительного снижения риска смерти от РМЖ, что, несомненно, превышает риск возможных осложнений. С учетом этого антрациклинсодержащая адьювантная терапия в настоящее время является стандартом лечения РМЖ.

Препаратами новой эры в лечении РМЖ являются таксаны, первыми представителями которых были паклитаксел и доцетаксел. Сегодня доцетаксел включен практически во все схемы адьювантной химиотерапии РМЖ. Их эффективность изучена и подтверждена в контролируемых клинических исследованиях.

Результаты исследования USO-9735, представленные в ходе конференции в St. Gallen (2009), по лечению раннего РМЖ позволяют сделать такие заключения:

- Неантрациклиновые режимы терапии имеют весомые основания для применения как у лиц с гиперэкспрессией HER2/neu, так и у лиц с нормальным статусом HER2/neu.
- Несмотря на то что схема TCx4 не признана стандартом терапии РМЖ, этот режим достаточно часто применяется в практической онкологии (приблизительно в 43% случаев).
- Открытым остается вопрос о том, какие группы пациенток не требуют применения антрациклинов.

Согласно результатам исследований с применением паклитаксела и доцетаксела, оба препарата имеют сопоставимую



эффективность в отношении общей выживаемости и выживаемости без рецидивов. Доцетаксел может использоваться независимо от ER-статуса пациенток (Andre et al., 2008). Паклитаксел наиболее эффективен в лечении HER2/neu+++ РМЖ независимо от ER-статуса, однако малоэффективен в случае HER2/neu- и ER+ опухолей (Hayes, 2007). Переход от схемы CMF к комбинации антрациклинов и таксанов позволяет увеличить общую выживаемость больных РМЖ более чем на 10%.

Гормональная терапия представляет собой важное направление адьювантной терапии РМЖ. Показанием к ее проведению являются гормонположительный рецепторный статус (ER+ и/или PR+), пре- или постменопаузальный период. На выбор гормональной терапии не влияет состояние регионарных лимфатических узлов. Стандартом лечения является 5-летний прием тамоксифена, исключение составляют женщины в постменопаузе, которым назначают ингибиторы ароматазы (в течение 5 лет). Также у этой категории пациенток могут применяться такие схемы: тамоксифен в течение 2-3 лет, затем ингибиторы ароматазы на протяжении также 2-3 лет; тамоксифен в течение

5 лет и ингибиторы ароматазы на протяжении 3 лет.

Таким образом, гормонотерапия показана при наличии гормонзависимого РМЖ. Стандартом лечения для женщин, не находящихся в менопаузе, является назначение тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет. Молодых женщин с неблагоприятным прогнозом необходимо перевести в постменопаузальный статус, дополнив терапию гозерелином. В случае противопоказаний к назначению тамоксифена назначается только гозерелин и/или ингибиторы ароматазы. У пациенток с гиперэкспрессией HER2 к тамоксифену следует добавить гозерелин.

У женщин, находящихся в менопаузе, стандартом лечения является назначение ингибиторов ароматазы (ежедневно на протяжении 5 лет). В случае выраженного остеопороза и отсутствия неблагоприятных прогностических признаков вместо ингибиторов ароматазы можно назначить тамоксифен на протяжении 5 лет, который в меньшей степени вызывает развитие остеопороза, чем ингибиторы ароматазы. С целью экономии средств можно назначить тамоксифен на протяжении 2 лет с последующим переходом на 3-летний прием ингибиторов ароматазы или применять тамоксифен в течение 5 лет.

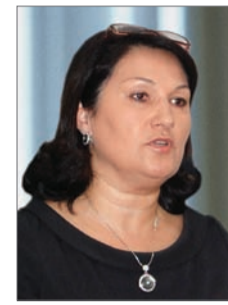
В рецепторах эпидермального фактора роста выделяют лигандзакрепленный домен, интрамембранный компонент, тирозинкиназный домен, каждый из которых можно заблокировать, что приведет к апоптозу раковой клетки. На фармацевтическом рынке сегодня представлен препарат, который избирательно блокирует внеклеточный домен HER2-рецепторов, – трастузумаб (Герцептин). Препарат содержит гуманизированные антитела к рецепторам HER2/neu, которые можно применять для лечения раннего и метастатического РМЖ.

При РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu Герцептин рекомендуется назначать по следующим схемам: нагрузочная доза – 4 мг, далее 2 мг/кг каждую неделю; нагрузочная доза 8 мг с последующим применением 6 мг/кг каждые 3 нед. Его также можно применять в комбинации с химиотерапией, например с таксанами, но не с антрациклинами. Препарат показан для адьювантной терапии и лечения распространенных форм РМЖ.

Критерием для назначения Герцептина являются результаты иммуногистохимического анализа. Препарат не следует применять при негативном статусе HER2/neu (0 или +). Положительный статус (HER2/neu+++), считается абсолютным показанием для его назначения. Промежуточный положительный результат (HER2/neu++) необходимо подтвердить с помощью флюоресцентной гибридизации in situ (FISH-реакции). При определении HER2/neu+++ или FISH+ Герцептин назначают продолжительностью 1 год.

Второй вариант таргетной терапии предусматривает применение моноклональных антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Наиболее известным представителем этой группы

препаратов является бевацизумаб (Авастин, Хоффманн-Ля Рош Лтд.), применяемый в лечении метастатического РМЖ. В Европе недавно была одобрена комбинация бевацизумаба с паклитаксолом. В настоящее время проводится исследование препарата лапатиниб для терапии РМЖ в адьювантном режиме.



О принципах и методах лечения местнораспространенного и метастатического РМЖ рассказала **руководитель отдела химиотерапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий (г. Санкт-Петербург),**

**доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Рашида Вахидовна Орлова.**

– Противоопухолевое лечение РМЖ включает хирургические методы, радио-, химио-, гормоно- и биотерапию. В то же время лечение РМЖ невозможно без сопутствующего и симптоматического лечения (анальгетики, бисфосфонаты, гемопоэтические факторы, противорвотные средства и т. д.).

В зависимости от целей противоопухолевую терапию можно разделить на паллиативную, адьювантную и неоадьювантную. Целью паллиативной терапии является улучшение качества жизни пациенток. Адьювантная терапия направлена на излечение пациенток путем уничтожения возможных микрометастазов. Целью предоперационной (неоадьювантной) терапии является уменьшение размеров опухоли для последующего локорегионарного лечения и оценки эффективности терапии (лекарственный патоморфоз).

Паллиативная терапия применяется преимущественно при диссеминированном РМЖ (ДРМЖ). Известно, что отдаленные метастазы отмечаются приблизительно у 40% больных после первичного комбинированного лечения. Это связано не с неудовлетворительной работой хирургов, радиологов и других специалистов, а с биологическими особенностями опухолевого процесса. Кроме того, 30-50% больных РМЖ впервые обращаются к онкологу уже на стадии первично диссеминированного процесса, то есть когда имеются отдаленные метастазы. Медиана выживаемости больных ДРМЖ составляет 24-36 мес, и только 15% пациентов живут более 5 лет.

Целью лечения ДРМЖ является максимальное увеличение продолжительности жизни и облегчение симптомов болезни. Основная концепция лекарственной терапии ДРМЖ заключается не в уничтожении всех опухолевых клеток, а в создании условий, препятствующих размножению этих клеток и, следовательно, росту опухоли.

Проблема медикаментозного лечения ДРМЖ связана как с клеточной гетерогенностью солидных опухолей, что предполагает их различную чувствительность к противоопухолевым препаратам, так и с кинетическими особенностями роста ДРМЖ, которые указывают на его неизлечимость; то есть, несмотря на проводимое лечение, пациентка рано или поздно погибнет от диссеминации процесса. Это ставит под сомнение целесообразность медикаментозной терапии ДРМЖ. С другой стороны, усовершенствование методов медикаментозной терапии привело к увеличению частоты объективного ответа на лечение, времени до прогрессирования болезни и к улучшению качества жизни

Продолжение на стр. 10.

## Современные взгляды на лечение рака молочной железы у женщин

Продолжение. Начало на стр. 8.

больных, что свидетельствует о необходимости проведения такой терапии.

Следует остановиться на факторах, определяющих неблагоприятный прогноз ДРМЖ (ожидаемая продолжительность жизни  $\leq 3$  мес), это:

- отрицательный ER и PR-статус;
  - положительный статус HER2/neu (+++);
  - наличие множественных висцеральных метастазов;
  - короткий (<6 мес) безрецидивный период после адьювантного лечения;
  - тяжелое общее состояние пациентки
- статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2;
- нарушения функций жизненно важных органов;
  - декомпенсация сопутствующей патологии.

При наличии вышеперечисленных факторов противоопухолевая терапия, скорее всего, является нецелесообразной; во всех остальных случаях лечение следует проводить.

Химиотерапия РМЖ прошла долгий путь усовершенствования. В 70-е годы использовались схемы TMF (тиофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), CMF, CMFVP (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин и преднизолон). В 80-е годы появились антрациклины, которые были включены в указанные схемы и обеспечили значительное повышение эффективности терапии. В 90-е годы в онкологическую практику стали внедрять таксаны (паклитаксел и доцетаксел), винорельбин, митоксантрон. В начале XXI ст. появились капецитабин, гемцитабин, большое количество фторпиримидинов, препараты платины III поколения.

Как назначать препараты первой линии при ДРМЖ: одновременно или последовательно? В исследовании M. Cresta (2004) с участием 123 пациенток проводили оценку эффективности и безопасности схем одновременного и последовательного назначения доксорубина и доцетаксела в качестве препаратов первой линии. Результаты этого исследования позволили сделать некоторые важные практические выводы. Если больной назначена кумулятивная доза доксорубина или близкая к ней, то в качестве терапии первой линии лучше выбрать последовательное назначение 4 циклов доцетаксела и 4 циклов доксорубина (или наоборот) вместо проведения 8 циклов терапии по схеме AT. Эти схемы сопоставимы по эффективности, однако частота фебрильных нейтропений и стоматита в несколько раз снижается при последовательном назначении препаратов. Полученные выводы подтверждены и результатами исследования GEICAM 9903.

Ряд пациенток в качестве первой линии лечения могут получать доцетаксел в виде монотерапии. Среди неантрациклиновых комбинаций в качестве терапии первой линии ДРМЖ высокой эффективностью характеризуется схема доцетаксел + цисплатин, которая является хорошей альтернативой при резистентности к антрациклину.

Для терапии HER2/neu+++ ДРМЖ может использоваться комбинация трастузумаба и доцетаксела. В исследовании M77001 изучали эффективность и безопасность схем терапии первой линии ДРМЖ с HER2/neu+++ , подтвержденным методом FISH, – доцетаксел в виде

монотерапии и в комбинации с трастузумабом (Герцептином). Добавление этого препарата к доцетакселу в 2 раза увеличивало частоту объективных ответов на терапию и время до прогрессирования, в 1,5 раза – медиану общей выживаемости. Частота и степень тяжести нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах пациенток.

Важной проблемой терапии ДРМЖ первой линии является агрессивное течение ДРМЖ при HER2/neu- и HER2/neu+++ . Известно, что неоангиогенез является важным механизмом развития опухоли. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике методов подавления неоангиогенеза является применение прямого ингибитора VEGF бевацизумаба (Авастина). Его эффективность при ДРМЖ подтверждена в ряде клинических исследований.

В исследовании M. Cobleigh и соавт. (2003) использование бевацизумаба в качестве терапии третьей линии в монорежиме (после таксан- и антрациклинсодержащих схем) позволило увеличить частоту объективных ответов на 9,3% по сравнению с плацебо, что проявилось частичным регрессом опухоли.

Предоперационная (неоадьювантная) химиотерапия направлена на уменьшение объема опухоли, ее размеров и количества пораженных лимфатических узлов, достижение полной морфологической ремиссии и увеличение частоты органосохраняющих операций.

Тактика неоадьювантной терапии определяется на основании менструального статуса, возраста пациентки, ER и PR-статуса, HER2/neu-статуса, сопутствующих заболеваний, общего состояния организма, предшествующего лечения. У женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе в случае ER-, PR-, HER2/neu-предоперационное лечение следует начинать с химиотерапии, что обеспечивает достаточно быстрый эффект. В случае ER+/-, PR+/-, HER2/neu- эффективна гормонотерапия. При ER-, PR-, HER2/neu+++ назначается химиотерапия и трастузумаб или монотерапия трастузумабом. В предоперационной терапии больных РМЖ с HER2/neu+++ рекомендовано применять доцетаксел в комбинации с трастузумабом (Герцептином), что позволяет достичь объективного ответа приблизительно в 90% случаев (Molucan, 2003; Steger, 2002; Limentani, 2003).

Определенные трудности возникают в неоадьювантной терапии больных с РМЖ ER+/PR+; ER+/PR-; ER-/PR+ и HER2/neu+++ , что составляет 15% всех РМЖ. В качестве неоадьювантной терапии у этих больных используется химиотерапия и трастузумаб. Считается, что ER+ и/или PR+ и HER2/neu+++ опухоли менее чувствительны к гормонотерапии. Статус HER2/neu+++ определяет агрессивность опухоли, что требует обязательного применения химиотерапии; тамоксифен в виде монотерапии в таком случае не дает должного эффекта.

У больных с РМЖ ER+ и HER2/neu+++ высокую эффективность продемонстрировал ингибитор ароматазы летрозол, при применении которого объективный ответ был достигнут в 88% случаев по сравнению с 21% на фоне тамоксифена. В случае ER+ и HER2/neu- эффективность летрозола и тамоксифена сопоставима – объективный ответ достигнут в 54 и 42% случаев соответственно

(Ellis et al., 2001). Эти результаты подтверждают, что гиперэкспрессия HER2/neu сопровождается снижением чувствительности к тамоксифену.

В исследовании V. Kaufman и соавт. (2006) у женщин в постменопаузе с РМЖ с ER+ и HER2/neu+++ комбинация еще одного ингибитора ароматазы анастрозола с трастузумабом оказалась более эффективной, чем монотерапия анастрозолом (объективный ответ достигнут в 20,3 и 6,8% случаев соответственно, время до прогрессирования – 4,8 и 2,4 мес соответственно).

Открытым остается вопрос терапии ER+ и HER2/neu+++ местнораспространенного РМЖ в репродуктивном периоде, так как к настоящему времени проведено всего два исследования, посвященных этому вопросу. Наиболее часто применяемой схемой неоадьювантной терапии у таких больных является комбинация агониста рилизинг-гормонов  $\pm$  ингибитор ароматазы  $\pm$  трастузумаб.



Терапии сопровождения в лечении РМЖ был посвящен доклад **заведующего отделом онкологии и гематологии Федерального научного клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии России, доктора медицинских наук, профессора Вадима Вадимовича Птушкина.**

– Метастатическое разрушение кости сопровождается не только нарушением ее механической прочности, но и возникновением ряда метаболических нарушений. Известно, что костная ткань выполняет функцию депо кальция и продуцирует некоторые цитокины, участвующие в росте опухоли. В свою очередь, клетки опухоли способны выделять паратиреоидный гормоноподобный пептид, который активирует клетки-предшественники остеокластов, разрушающих костную ткань. Сама опухолевая клетка непосредственно не разрушает костную ткань.

Замедлить процесс разрушения кости можно несколькими способами. Один из них заключается в прямом воздействии на опухоль, что дает возможность остановить активацию остеокластов (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия, радионуклидная терапия). Существуют также методы воздействия на процессы разрушения костной ткани. Так, бисфосфонаты способны сорбироваться матриксом кости, поглощаться остеокластами и вызывать их гибель. Второй метод позволяет воздействовать на этот процесс более специфически. Например, деносумаб (моноклональные антитела) блокирует лиганд рецепторов активатора фактора транскрипции каппа В (RANKL-рецепторов), необходимый для активации предшественников остеокластов.

Среди побочных эффектов бисфосфонатов необходимо отметить острые системные воспалительные реакции (лихорадка, миалгия и т. д.), возникающие в 30% случаев приема этих препаратов. Кроме того, бисфосфонаты могут вызывать развитие острой и хронической почечной недостаточности (2-15%), электролитные нарушения (гипокальциемия, гипонатриемия), остеонекроз челюсти. Существует возможность развития острой почечной недостаточности даже после однократного введения золедроната. Следует отметить, что ибандронат в отличие от других бисфосфонатов не обладает нефротоксичностью.

Тем не менее, несмотря на достаточно высокую частоту нежелательных реакций, бисфосфонаты сохраняют принципиальное

значение в терапии сопровождения метастатического РМЖ, так как они позволяют значительно увеличить интервал между костными событиями, уменьшить потребность в лучевой терапии и хирургических вмешательствах и являются не менее важным элементом противоболевой терапии, чем анальгетики.

Очень часто у пациентов с опухолевым процессом одним из факторов развития анемии является нарушение обмена железа. В норме 90% железа циркулирует в человеческом организме, и только 10% мы получаем с пищей. Макрофаг, в котором разрушился эритроцит, высвобождает железо в плазму крови, откуда оно в комплексе с трансферрином поступает в костный мозг и включается в образование новых эритроцитов. При наличии злокачественного новообразования наблюдается активация иммунной системы, сопровождающаяся повышенной продукцией такого белка острой фазы воспаления, как интерлейкин-6 (ИЛ-6). Это, в свою очередь, приводит к синтезу полипептида гепсидина, который, соединяясь с ферропортином, блокирует железо в макрофагах и затрудняет его всасывание из кишечника энтероцитами. Возникает ситуация, когда железа в организме содержится в достаточном количестве, но оно не переходит в транспортную форму и не используется для синтеза гемоглобина и образования новых эритроцитов. В таком случае пероральный прием препаратов железа не обеспечит его поступление в организм вследствие блокирования ферропортина в энтероцитах. Выходом из ситуации может быть внутривенное введение железа.

Важным вопросом является также профилактика постхимиотерапевтической нейтропении, приводящей к развитию инфекционных осложнений. Подобно тому как эритропоэтины стимулируют костный мозг в отношении образования новых эритроцитов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) стимулирует образование нейтрофилов. При этом сокращается длительность нейтропении, уменьшается ее выраженность и количество инфекционных осложнений.

Недостатком филграстима является необходимость ежедневных инъекций, что отражается на качестве жизни пациентов и их приверженности терапии. Добавление к филграстиму полиэтиленгликоля (пегфилграстим, Неуластим) обеспечивает резкое замедление клиренса почками и, как следствие, более длительное время циркуляции препарата в крови. Неуластим необходимо вводить один раз за цикл химиотерапии.

Таким образом, можно сделать вывод, что миелосупрессия и нейтропения сохраняют свое значение как факторы, снижающие запланированную интенсивность химиотерапии. Применение Г-КСФ значительно сокращает риск развития нейтропении и инфекционных осложнений. В сложившейся сегодня экономической ситуации не все пациенты могут приобрести Г-КСФ, однако и не у всех пациентов химиотерапия приведет к развитию нейтропении. В такой ситуации можно порекомендовать вторичную профилактику нейтропении и инфекционных осложнений: если у пациента после первого цикла химиотерапии развилась нейтропения менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (что в последующем будет сопровождаться вынужденным снижением интенсивности лечения), то на втором цикле необходимо с профилактической целью назначить Г-КСФ. Такая схема позволяет в 4 раза увеличить долю пациентов, которые получают запланированную дозоинтенсивную химиотерапию.

Подготовил Вячеслав Килимчук