

Практическое руководство по диагностике и лечению рака молочной железы

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

Продолжение. Начало в № 1/4, 2009 г.

Инвазивный РМЖ стадий I, IIA, IIB или T3N1M0

Адьювантная цитотоксическая ХТ

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

Возможные схемы ХТ: фторурацил, доксорубин, циклофосфамид (FAC/CAF); циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил (FEC/CEF); эпирубицин, циклофосфамид (EC); циклофосфамид, метотрексат, фторурацил (CMF); AC, затем доцетаксел каждые 3 нед; AC, затем паклитаксел каждые 3 нед; доксорубин, паклитаксел, циклофосфамид с назначением 4 циклов каждого препарата в монотерапии каждые 2 нед (A→T→C в интенсивном режиме); FEC, затем доцетаксел. В недавно проведенных исследованиях было показано значительное улучшение результатов лечения пациенток с HER2-положительным РМЖ при введении в адьювантную терапию трастузумаба.

В исследованиях, в которых сравнивали CMF с отсутствием ХТ, было установлено преимущество CMF в отношении БРВ и ОВ (EBCT Collaborative Group, 1998, 2005). В исследованиях по изучению CAF/FAC было показано важное значение использования полноразмерных схем ХТ (Wood et al., 1994). Авторы обзора полихимиотерапии Early Breast Cancer Trialists (EBCT) провели сравнение антрациклинсодержащих схем и CMF и установили дополнительное снижение ежегодного риска рецидива на 12% ($p=0,006$) и смерти на 12% ($p=0,02$) в случае применения схемы с антрациклином. На основании этих данных антрациклинсодержащие схемы ХТ являются предпочтительными у ЛУ-положительных больных (EBCT Collaborative Group, 1998). В обзор EBCT не учитывалась взаимосвязь между HER2-статусом опухоли и эффективностью лечения, однако ретроспективный анализ указывает на то, что более высокая эффективность антрациклинсодержащей ХТ может наблюдаться только при HER2-положительном РМЖ.

Применение доксорубина и циклофосфамида (4 цикла) в рандомизированных исследованиях обеспечивало такие же показатели БРВ и ОВ, как и ХТ по схеме CMF (Bang et al., 2000; Fisher et al., 2001). Эскалация дозы доксорубина или циклофосфамида не увеличивала эффективность лечения (Henderson et al., 2003).

В двух рандомизированных исследованиях, изучавших целесообразность назначения паклитаксела после AC у женщин с метастазами в подмышечных ЛУ, в группе паклитаксела наблюдалось увеличение БРВ, а в одном из этих исследований — и ОВ (Henderson et al., 2003; Mamounas et al., 2005). Ретроспективный анализ показал более выраженное преимущество схем с включением паклитаксела у женщин с ЭР-отрицательным РМЖ.

В рандомизированном исследовании сравнивали одновременное и последовательное назначение химиотерапевтических препаратов (доксорубин, затем паклитаксел, затем циклофосфамид vs доксорубин + циклофосфамид, затем паклитаксел), которые вводили либо каждые 2 нед с филтрастимом, либо каждые 3 нед. Результаты показали отсутствие различий между двумя

режимами ХТ, однако наблюдалось снижение риска рецидива на 26% ($p=0,01$) и риска смерти на 31% (0,013) при использовании дозоинтенсивных режимов (Citron et al., 2003).

ХТ по схеме CEF при РМЖ с метастазами в подмышечных ЛУ изучалась в двух РКИ. В первом исследовании пременопаузальных женщин с ЛУ-положительным РМЖ рандомизировали для получения классической CMF или CEF с высокой дозой эпирубицина. 10-летняя БРВ (52 vs 45%, $p=0,007$) и ОВ (62 vs 58%, $p=0,085$) были лучше в группе CEF (Levine et al., 2005). Во втором исследовании у пре- и постменопаузальных женщин с РМЖ применяли CEF (в/в каждые 3 нед) с двумя дозами эпирубицина (50 vs 100 мг/м²). 5-летняя БРВ (55 vs 66%, $p=0,03$) и ОВ (65 vs 76%, $p=0,007$) были лучше в группе эпирубицина 100 мг/м² (French Adjuvant Study Group, 2001). В исследовании, сравнивавшем две дозировки EC с CMF у женщин с ЛУ-положительным РМЖ, было показано, что EC с использованием более высокой дозы эквивалентна схеме CMF и превосходит EC в более низкой дозе в отношении БРВ и ОВ (Piccart et al., 2001). Еще в одном РКИ 6 циклов FEC сравнивали с 3 циклами FEC + 3 цикла доцетаксела; 5-летняя БРВ (78,4 vs 73,2%, $p=0,017$) и ОВ (90,7 vs 86,7%, $p=0,017$) были лучше в группе FEC с последующим назначением доцетаксела (Roche et al., 2006).

Окончательные результаты РКИ, в котором сравнивали доцетаксел TAC vs FAC при РМЖ с метастазами в подмышечных ЛУ, продемонстрировали преимущество TAC (Martin et al., 2005). 5-летняя БРВ в группе TAC составила 75% по сравнению с 68% в группе FAC (ОР 0,72; $p=0,001$) и ОВ — 87 vs 81% соответственно (ОР 0,70; $p=0,008$). БРВ была лучше в случае применения TAC как при ЭР-положительных, так и при ЭР-отрицательных опухолях.

В исследовании Eastern Cooperative Oncology Group E1199 пациенток ($n=4950$) рандомизировали в одну из четырех групп для получения ХТ по схеме AC с последующим назначением паклитаксела или доцетаксела каждые 3 нед либо еженедельно (Sparano et al., 2005, 2008). При медиане наблюдения 63,8 мес статистически значимые различия в группах паклитаксела vs доцетаксела и назначении каждые 3 нед vs 1 нед отсутствовали. Дополнительный анализ показал, что паклитаксел по схеме «каждую 1 нед» превосходил паклитаксел «каждые 3 нед» в БРВ (ОР 1,27; $p=0,006$) и ОВ (ОР 1,32; $p=0,01$), а доцетаксел по схеме «каждые 3 нед» превосходил доцетаксел «каждую 1 нед» в БРВ (ОР 1,23; $p=0,02$), но не в ОВ (Sparano et al., 2008).

Jones и соавт. (2001) сравнивали комбинацию доцетаксела и циклофосфамида (TC) с ХТ по схеме AC ($n=1016$ женщин с РМЖ I-III стадии). При медиане наблюдения 6,9 года БРВ (85 vs 79%; $p=0,018$) и ОВ (88 vs 84%; $p=0,045$) были лучше в группе TC.

В нескольких ретроспективных исследованиях изучали потенциальную взаимосвязь между ЭР-статусом и эффективностью ХТ. Их авторы оценивали влияние ХТ на риск рецидива РМЖ у пациенток с ЭР-положительными опухолями, получавших адьювантную ХТ, по сравнению с женщинами с ЭР-отрицательным статусом опухоли, которым адьювантная ХТ не проводилась. Результаты данных работ свидетельствуют, что польза от ХТ значительно выше у пациенток с ЭР-отрицательным РМЖ. Например, Vergu и соавт. (2006) показали, что проведение адьювантной ХТ у пациенток с ЭР-отрицательным раком

сопровождалось увеличением 5-летней БРВ на 22,8% по сравнению с 7% у больных с ЭР-положительным РМЖ.

Адьювантная терапия трастузумабом

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфично воздействующее на внеклеточный домен человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu, или HER2) (Burstain, 2005).

На сегодня получены результаты 5 РКИ, изучавших этот препарат в качестве адьювантной терапии. В исследовании NSABP B-31 пациенток с HER2-положительным ЛУ-отрицательным РМЖ рандомизировали для получения 4 циклов AC каждые 3 нед, затем 4 циклов паклитаксела каждые 3 нед или для проведения такого же лечения, но с дополнительным приемом трастузумаба (всего 52 нед, начало одновременно с паклитакселом). В исследовании NCCTG N9831 пациенток с HER2-положительным РМЖ и метастазами в ЛУ (или без метастазов в ЛУ, если первичная опухоль >1 см в диаметре и ЭР/ПР-статус отрицательный либо первичная опухоль >2 см и ЭР/ПР-статус положительный) рандомизировали аналогичным образом, за исключением того, что паклитаксел использовался в более низкой недельной дозе в течение 12 нед, и была выделена третья группа пациенток, в которой трастузумаб назначали после окончания лечения паклитакселом.

Впоследствии результаты исследований B-31 и N9831 были объединены в один статистический анализ (Romond et al., 2005), включивший 3968 женщин с наблюдением в среднем 4 года. Лечение трастузумабом ассоциировалось со снижением риска рецидива на 52% (ОР 0,48%; $p<0,0001$) и снижением риска смерти на 35% (ОР 0,65; $p<0,0007$) (Perez et al., 2007). У пациенток, получавших трастузумаб, отмечалось повышение кардиотоксичности терапии. Частота развития тяжелой застойной сердечной недостаточности и коронарной смерти варьировала от 0% (исследование FinHer) до 4,1% (NSABP B-31) и коррелировала с возрастом и фракцией выброса левого желудочка на момент включения в исследование. Анализ данных исследования N9831 показал, что риск развития застойной сердечной недостаточности и коронарной смерти составлял 0,3; 2,8 и 3,3% в группах без трастузумаба, с трастузумабом, назначаемым после ХТ, и с трастузумабом, назначаемым одновременно с паклитакселом, соответственно (Perez et al., 2008).

В третьем исследовании (HERA; $n=5081$) оценивали эффективность 1- или 2-летней терапии трастузумабом, назначаемой после локальной терапии и различных схем стандартной ХТ, у пациенток с ЛУ-положительными или отрицательными опухолями диаметром ≥ 1 см (Piccart-Gebhart et al., 2005). После 1 года наблюдения в группе трастузумаба отмечалось снижение риска рецидива на 46% (ОР 0,54; $p<0,0001$ по сравнению с отсутствием лечения трастузумабом) с приемлемой кардиотоксичностью. Анализ 2-летнего наблюдения показал, что назначение трастузумаба ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти на 34% (ОР 0,66; $p=0,0115$) (Smith et al., 2007).

В исследовании BCIRG 006 пациенток ($n=3222$) с HER2- и ЛУ-положительным (или ЛУ-отрицательным с высоким риском) РМЖ рандомизировали на три группы: AC, затем доцетаксел (контрольная группа); AC, затем доцетаксел + трастузумаб в течение 1 года; или карбоплатин,

доцетаксел + трастузумаб в течение 1 года (Slamon et al., 2006). После 36 мес наблюдения у пациенток, получавших AC, затем доцетаксел с трастузумабом (AC→TH), риск рецидива уменьшился на 39% (ОР 0,61; $p<0,0001$) по сравнению с группой больных, в которой проводилась та же ХТ, но без трастузумаба (AC→T). У пациенток, получавших карбоплатин/доцетаксел/трастузумаб (TCH), БРВ увеличилась на 33% по сравнению с контролем ($p=0,0003$). Статистическая значимость различий в БРВ между двумя режимами, включившими трастузумаб, не наблюдалась. Общая выживаемость была достоверно лучше в обеих группах трастузумаба по сравнению с контролем (AC→TH vs AC→T — на 41%, $p=0,004$; TCH vs AC→T — на 34%, $p=0,017$). Кардиотоксичность была значительно ниже в группе TCH (8,6% пациенток с >10% относительным снижением фракции выброса левого желудочка) по сравнению с группой AC→TH (18%; $p<0,0001$); различия в кардиотоксичности между группами TCH и AC→T (10%) были статистически недостоверны.

В пятом исследовании (FinHer) 1010 женщин рандомизировали на винорельбин (9 нед) или доцетаксел (3 цикла) с последующим проведением 3 циклов FEC (Joensuu et al., 2006). Пациентки ($n=232$) с HER2-положительным раком и метастазами в ЛУ (или без метастазов, но с первичной опухолью >1 см в диаметре и отрицательным ПР-статусом) подвергались второй рандомизации для получения или неполучения трастузумаба на протяжении 9 нед во время лечения винорельбином или доцетакселом. После в среднем 3-летнего периода наблюдения было установлено, что добавление трастузумаба ассоциировалось со снижением риска рецидива (ОР 0,42; $p=0,01$) с тенденцией к улучшению ОВ (ОР 0,41; $p=0,07$) и без увеличения кардиотоксичности.

Таким образом, во всех исследованиях с применением трастузумаба в адьювантном режиме у пациенток с HER2-положительным РМЖ и высоким риском рецидива было продемонстрировано значительное улучшение БРВ, а по данным комбинированного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 и исследований HERA — и общей выживаемости при добавлении этого препарата к стандартным режимам ХТ. Польза от лечения трастузумабом не зависит от ЭР-статуса (Romond et al., 2005). На основании этих данных трастузумаб в комбинации с ХТ рекомендуется всем пациенткам с HER2-положительными опухолями диаметром >1 см. Предпочтительным трастузумаб-содержащим адьювантным режимом является AC→паклитаксел + трастузумаб в течение 1 года начиная с первой дозы паклитаксела, так как его эффективность была доказана в 2 РКИ с достоверным улучшением ОВ. Схема TCH также считается предпочтительной, особенно у пациенток с факторами риска кардиотоксичности.

По данным Nogris и соавт. (2006), адьювантная терапия трастузумабом может проводиться и у женщин с ЛУ-отрицательными опухолями диаметром 0,6–1 см. В это ретроспективное исследование включили 1245 женщин с РМЖ ранней стадии (T1pN0). У пациенток с HER2- и ЭР-положительным раком 10-летняя РМЖ-специфическая выживаемость и 10-летняя БРВ были 85 и 75% соответственно, у пациенток

Продолжение на стр. 14.

Практическое руководство по диагностике и лечению рака молочной железы

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

Продолжение. Начало на стр. 13.

с HER2-положительным и ЭР-отрицательным раком – 70 и 61% соответственно. Подгрупповой анализ в двух РКИ показал, что благоприятный эффект от лечения трастузумабом не зависит от размера первичной опухоли и статуса ЛУ (Perez et al., 2007; Untch et al., 2008). Тем не менее решение о назначении препарата пациенткам с опухолью диаметром <1 см должно приниматься индивидуально с учетом ожидаемой пользы и потенциального риска кардиотоксичности.

Инвазивный РМЖ III стадии

Рекомендации по обследованию и стадированию инвазивного РМЖ III стадии такие же, как и при инвазивном РМЖ I-II стадий (см. выше).

Операбельный местнораспространенный РМЖ (клиническая стадия T3N1M0)

Алгоритм лечение таких пациенток такой же, как и при инвазивном РМЖ стадий I, IА, IВ (см. выше).

Неоперабельный местнораспространенный РМЖ (клиническая стадия IIIA [кроме T3N1M0], IIIB или IIIC)

У пациенток с неоперабельным невоспалительным местнораспространенным РМЖ стандартным стартовым лечением является предоперационная ХТ на основе антрациклина ± таксан (Hortobagui et al., 2004); 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 МЖ 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 МЖ) и подключичных ЛУ. При вовлечении внутренних грудных ЛУ их также следует подвергнуть ЛТ. Аджьювантная терапия может включать завершение запланированного курса ХТ (если он не был завершен до операции) с последующим назначением ГТ у пациенток с ЭР/ПР-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 РМЖ III стадии с прогрессированием заболевания во время предоперационной ХТ проводится паллиативная ЛТ на область МЖ с целью улучшения локального контроля. Последующая системная адьювантная ХТ после локальной терапии не является стандартом. Пациенткам с ЭР/ПР-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 двустороннего заболевания (например, у носителей мутации BRCA 1/2) можно проводить МРТ груди. У 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 тамоксифен-ассоциированного рака эндометрия у постменопаузальных женщин.

Метастатический/рецидивный РМЖ IV стадии

Обследование женщин с метастатическим или рецидивным РМЖ IV стадии 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 ЭР/ПР- 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 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 при РМЖ IV стадии продлевает выживаемость и улучшает качество жизни, однако не излечивает заболевание. Поэтому предпочтительным является лечение, связанное с минимальной токсичностью (т. е. при наличии показаний более предпочтительно применять минимально токсичную ГТ вместо цитотоксической ХТ) (Higgins, Wolff, 2008).

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

Бисфосфонаты

Пациенткам с костными метастазами, особенно литическими, показаны бисфосфонаты (например, памидронат или золедроновая кислота) в комбинации с цитратом кальция и витамином D в случае, если ожидаемая продолжительность жизни составляет 3 мес и выше и уровень креатинина находится ниже 3,0 мг/дл. При литических метастазах РМЖ золедроновая кислота может превосходить по эффективности памидронат (Rosen et al., 2001, 2004). 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. В РКИ бисфосфонаты применяли на протяжении не более 24 мес, однако по данным ряда наблюдений, в которых оценивалась долгосрочная безопасность (Pechersorfer et al., 2006; Lipton et al., 2000), лечение можно продолжать и свыше этого срока. Вследствие риска нефротоксичности перед каждым введением препарата необходим контроль креатинина сыворотки. Частым осложнением лечения бисфосфонатами (5,48 события на 100 пролеченных пациентов; Wilkinson et al., 2007) 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).

Гормональная терапия

Пациенткам с рецидивным или метастатическим РМЖ, положительным по ЭР и/или ПР, 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 РМЖ является назначение селективного ингибитора ароматазы (Buzdar et al., 1998; 2001). Постменопаузальным женщинам, ранее не получавшим лечение антиэстрогенами или у которых прошло более 1 года после последнего приема антиэстрогена, можно назначить тамоксифен или ингибитор ароматазы, при этом последние несколько превосходят по эффективности тамоксифен (Bonnetterre et al., 2000; Nabholz et al., 2000; Paridaens et al., 2004).

У пременопаузальных женщин, ранее получавших лечение антиэстрогенами и у которых после последнего приема антиэстрогена прошло не более 1 года, предпочтительной второй линией терапии является хирургическая или радиотерапевтическая овариектомия либо назначение агониста ГнРГ 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 (Klijn et al., 2001).

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 ЭР/ПР-положительным метастатическим

РМЖ, ранее получавшим антиэстроген или ингибитор ароматазы, можно назначить фулвестрант. Этот препарат лишен эстроген-агонистической активности тамоксифена и хорошо переносится (применяется 1 раз в месяц в виде внутримышечной инъекции в ягодичу). У пациенток, заболевание которых прогрессировало после предшествующего лечения тамоксифеном, фулвестрант обладает такой же эффективностью, как и анастрозол (Osborne et al., 2002; Howell et al., 2002).

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 ГнРГ (гозерелин и лейпролид); хирургическую или радиотерапевтическую овариектомию; прогестин (мегестрола ацетат); андрогены (флуоксиместерон) и высокодозовые эстрогены (этинилэстрадиол).

ГТ может быть эффективна и у женщин с ЭР/ПР-отрицательным и ГТ-рефрактерным РМЖ, 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.

Цитотоксическая химиотерапия

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

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

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

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 РМЖ 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 доксорубином/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 РМЖ 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 РМЖ полное удаление первичной опухоли МЖ может увеличивать выживаемость (Khan et al., 2002; Babiera et al., 2006; Rapiti et al., 2006; Rao et al., 2008).

Особые ситуации**Болезнь Педжета (БП)**

БП груди — редкое проявление РМЖ, 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 МЖ 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 физикального обследования с обязательной диагностической визуализацией МЖ. 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.

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 РМЖ. 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 МЖ. Риск ипсилатерального рецидива после проведения органосохраняющей операции с ЛТ такой же, как и при органосохраняющем хирургическом лечении и ЛТ типичного инвазивного РМЖ и рака in situ.

При БП без ассоциированного рака (т. е. отсутствие узлов по данным пальпации и визуализирующих методов) рекомендуется органосохраняющее лечение, состоящее из удаления всего сосково-ареолярного комплекса с отрицательными краями подлежащих тканей МЖ. 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 с помощью одного разреза не является обязательным.

Женщины с ассоциированным инвазивным РМЖ имеют высокий риск развития метастазов. В этой ситуации рекомендуется назначение системной адьювантной терапии

соответственно стадии заболевания и гормонального 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 МЖ — редко встречающиеся опухоли, состоят как из стромальных, так и 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 люмпэктоми. Филлоидные опухоли обладают следующими особенностями: диагностируются в возрасте в среднем 40 лет; обычно растут быстро и безболезненно; при УЗИ и маммографии выглядят как фиброаденомы; трудноразличимы 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. Пациенты с синдромом Ли-Фраумени имеют повышенный риск развития филлоидных новообразований. Филлоидные опухоли рецидивируют чаще локально; большинство отдаленных рецидивов развиваются в легких и представляют 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 люмпэктоми. Тотальная мастэктомия необходима только при невозможности получения отрицательного края после люмпэктоми.

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

РМЖ во время беременности

В США рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, является редким клиническим событием. Например, в штате Калифорния на 10 тыс. живорожденных приходится 1,3 диагноза РМЖ. К сожалению, РМЖ, ассоциированный с беременностью, в большинстве случаев является ЛУ-положительным и характеризуется большим размером первичной опухоли. Гистологически опухоли плохо дифференцированы, как правило, ЭР- и ПР-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 РМЖ 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 груди и регионарных ЛУ можно применять для оценки распространенности заболевания и проведения биопсии. Патологическая УЗИ-картина имеет место практически в 100% случаев РМЖ, 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 проводится 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 отдела 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 должен 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 метилового синего) не рекомендуется.

Показания к системной ХТ у беременных с РМЖ такие же, как и у небеременных пациенток, 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 максимальный 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 РМЖ (ВРЖМ)

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

В прошлом ВРЖМ часто лечили как местнораспространенный РМЖ. В настоящее

время появляется все больше данных о том, что у пациенток с ВРМЖ значительно чаще встречается HER2-положительный и ЭР/ПР-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 РМЖ.

Женщины с клиническим/патологическим диагнозом ВРМЖ без отдаленных метастазов (стадия T4d, N0-N3, M0) должны быть подвергнуты тщательному обследованию с обязательной оценкой распространенности локального процесса при помощи двусторонней маммографии + УЗИ при необходимости. До начала ХТ следует определить ЭР/ПР- и HER2-рецепторный статус опухоли.

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

В качестве стартовой терапии женщин с ВРМЖ 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 ЭР/ПР-положительном заболевании назначают ГТ. При HER2-положительном ВРМЖ 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, мастэктомию 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 ВРМЖ IV стадии или рецидивом ВРМЖ не отличается от рекомендаций при невоспалительном рецидивном РМЖ/РМЖ IV стадии.

Метастазы в подмышечных ЛУ без явного РМЖ

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

Пациенток с МРТ-положительным заболеванием следует подвергать дальнейшему обследованию с биопсией под контролем УЗИ или МРТ; лечение назначается согласно установленной стадии РМЖ. Рекомендации относительно лечения женщин с МРТ-отрицательным заболеванием основываются на статусе ЛУ. У пациенток с РМЖ T0N1M0 допустима любая из двух стратегий: мастэктомия + удаление подмышечных ЛУ; удаление подмышечных ЛУ + облучение на область всей МЖ ± ЛТ на область ЛУ. Системная ХТ, ГТ и трастузумаб назначаются в соответствии с рекомендациями для РМЖ II и III стадии. У пациенток с T0N2-3M0 после удаления ЛУ и мастэктомии, а также у женщин с местнораспространенным РМЖ рекомендуются неoadьювантная ХТ, трастузумаб или ГТ.

Напечатано в сокращении.

www.nccn.org

Перевел с англ. Алексей Гладкий