

Первичный рак молочной железы: клинические рекомендации ESMO¹ по диагностике, лечению и наблюдению

Эпидемиология

В 2006 г. скорригированная по возрасту ежегодная заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в Европейском Союзе (25 стран) составила 110,3 на 100 тыс, смертность от РМЖ – 25,0 на 100 тыс. За последние годы заболеваемость РМЖ увеличилась, что связано с внедрением маммографического скрининга и старением населения. В то же время благодаря более ранней диагностике и достижениям в лечении смертность от РМЖ снизилась, особенно у молодых пациенток. Тем не менее РМЖ остается ведущей причиной онкологической смертности европейских женщин.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании данных клинического, радиологического и патологического исследований. Клиническое исследование включает бимануальную пальпацию молочных желез (МЖ) и локорегионарных лимфатических узлов (ЛУ), радиологическое – двустороннюю маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ. Магнитно-резонансная томография не является рутинным методом, однако может использоваться при трудностях диагностики, например при высокой плотности ткани МЖ или в случаях оккультного РМЖ с метастазами в ЛУ. Патологический диагноз должен основываться на толстоигольной биопсии, предпочтительно под ультразвуковым или стереотаксическим контролем. Толстоигольная биопсия, а при невозможности ее осуществления – тонкоигольная аспирация являются процедурами, обязательными к проведению перед любым хирургическим вмешательством. Окончательный патологический диагноз устанавливается согласно классификации ВОЗ и системе стадирования TNM после исследования всех удаленных тканей.

Стадирование и оценка риска

Обследование пациентки включает полный медицинский и семейный анамнез, относящийся к раку молочной железы/яичников и злокачественным новообразованиям других локализаций; физикальный осмотр; оценку функционального статуса; общий анализ крови с формулой; печеночные и почечные функциональные пробы; определение активности щелочной фосфатазы и уровня кальция сыворотки. В случаях сомнительного менопаузального статуса проводится его оценка с помощью определения уровня гормонов сыворотки.

Предоперационное стадирование включает:

- определение клинической стадии по TNM;
- патологическое исследование материала, полученного с помощью толстоигольной биопсии; при этом патолог обязательно указывает гистологический тип опухоли и степень дифференциации опухолевых клеток, а также отмечает, содержит ли биоптат достаточный объем ткани для исследования;
- определение статуса по эстрогеновым (ЭР), прогестероновым (ПР) и HER2-рецепторам с помощью иммуногистохимического исследования или гибридизации *in situ* [III, B].

Если запланирована предоперационная (неоадьювантная) системная химиотерапия, для исключения метастатического процесса дополнительно следует выполнить рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости и скинтиграфию скелета. Эти исследования рекомендуются и пациенткам с клинически

поздними стадиями РМЖ (клинические метастазы в ЛУ, крупная первичная опухоль), а также при наличии лабораторных или клинических признаков, указывающих на метастазы, даже если предоперационная системная терапия не планируется [III, B]².

Послеоперационное заключение патолога должно включать: количество удаленных опухолевых очагов; максимальный диаметр наибольшей по размеру опухоли (Т); гистологический тип и степень дисплазии опухоли; размер краев резекции, в том числе наименьшего, в миллиметрах и их анатомическое направление; общее количество удаленных ЛУ и количество ЛУ с метастазами, степень поражения метастазами ЛУ (изолированные опухолевые клетки – ИОК, микрометастазы, метастазы) (N). Биопсия «сторожевого» ЛУ рекомендуется для хирургического стадирования подмышечной впадины у пациенток с РМЖ I или II клинической стадии. Кроме того, в заключении приводятся данные иммуногистохимического исследования экспрессии ЭР, ПР и HER2-рецепторов. Амплификацию гена HER2 можно определять в каждой опухоли с помощью гибридизации *in situ* (FISH или CISH) или только в опухолях с сомнительной (2+) иммуногистохимией. При обнаружении сосудистой и/или лимфососудистой инвазии этот факт также должен быть указан в заключении.

Стратификация по степени риска рецидива в настоящее время включает три категории (низкий, средний и высокий риск) и основывается на таких факторах, как возраст пациентки, размер опухоли, гистопатологическая степень, сосудистая инвазия, вовлечение подмышечных ЛУ, а также ЭР-, ПР- и HER2-статус (табл. 1).

Перспективным методом является определение генно-молекулярного профиля, однако его рутинное применение ограничено до завершения соответствующих проспективных исследований.

План лечения

Интеграция локальной и системной терапии в единое целое невозможна без использования мультидисциплинарного подхода – в создании плана лечения должны участвовать онколог, хирург-маммолог, радиолог, лучевой терапевт и патолог [III, B]. Следует рассмотреть вероятность наследственного РМЖ и при необходимости после генетического консультирования и обследования обсудить с пациенткой проведение профилактического вмешательства [IV, D].

Локальная терапия

Неинвазивный рак

При внутрипротоковом раке (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) возможно проведение органосохраняющего хирургического вмешательства (ОСВ) при условии, если край резекции будет захватывать здоровую ткань. В настоящее время нет единого мнения о том, какой край считать безопасным (то есть отрицательным). В целом края >10 мм считаются адекватными, а края <1 мм – неадекватными. Адьювантное облучение МЖ после ОСВ снижает риск локального рецидива, однако не влияет на выживаемость [I, A]. Это снижение риска наблюдается при всех подтипах DCIS. Тем не менее у части пациенток с DCIS низкого риска (размер опухоли <10 мм, низкая/средняя степень ядерной дисплазии, адекватные хирургические края) риск локального рецидива уже после операции является настолько низким, что лучевую терапию можно не проводить. При ЭР-положительном DCIS следует рассмотреть назначение тамоксифена после ОСВ (с адьювантной лучевой терапией или без нее) [III, A]. Тотальная мастэктомия с отрицательными краями при DCIS приводит к излечению, и лучевая терапия не рекомендуется. В этой группе пациенток также можно рассматривать назначение тамоксифена как

Категория риска	Признаки	Предполагаемый риск рецидива в течение 10 лет, %
Низкий риск	N0 и все нижеперечисленные признаки	
	rT ≤ 2 см Степень дисплазии 1 Выраженная перитуморальная сосудистая инвазия отсутствует ЭР и/или ПР экспрессируются Гиперэкспрессия и амплификация гена HER2 отсутствует Возраст ≥ 35 лет	<10
Средний риск	N0 и, по крайней мере, один из нижеперечисленных признаков	
	rT > 2 см Степень дисплазии 2-3 Выраженная перитуморальная сосудистая инвазия ЭР и ПР отсутствуют Гиперэкспрессия или амплификация гена HER2 Возраст < 35 лет или N1 (1-3 вовлеченных ЛУ) и ЭР и/или ПР экспрессируются и Гиперэкспрессия и амплификация гена HER2 отсутствует	10-50
Высокий риск	N1 (1-3 вовлеченных ЛУ) и	
	ЭР и ПР отсутствуют или Гиперэкспрессия или амплификация гена HER2 или N1 (4 и более вовлеченных ЛУ)	>50

профилактической терапии для снижения риска контралатерального РМЖ [II, B]. Дольковый рак *in situ* (lobular carcinoma *in situ*, LCIS) является фактором риска развития в дальнейшем инвазивного рака в обеих МЖ (относительный риск 5,4-12).

Инвазивный рак

Хирургическое лечение инвазивного РМЖ можно проводить путем ОСВ или мастэктомии, в обоих случаях в сочетании с биопсией «сторожевого» ЛУ (БСЛУ), БСЛУ с последующей диссекцией подмышечной впадины либо диссекцией подмышечной впадины без БСЛУ в зависимости от клинической ситуации. БСЛУ не следует проводить в случаях пальпируемого (-ых) ЛУ, при больших (>3-4 см) опухолях стадии T2-T4, мультицентрических опухолях, перед хирургическим вмешательством на подмышечной впадине или расширенной биопсией, после реконструкции МЖ или имплантации протеза, во время беременности и лактации, а также после неоадьювантной системной терапии за рамками клинических исследований. К противопоказаниям к ОСВ относятся мультицентрические опухоли; крупные опухоли (>3-4 см) в небольших МЖ, особенно если неоадьювантная терапия не планируется; воспалительный РМЖ; желанные самой пациентки.

После ОСВ настоятельно рекомендуется проведение адьювантной лучевой терапии [I, A], которая снижает риск локального рецидива на две трети и улучшает выживаемость. У пациенток в возрасте >70 лет с рецепторположительным инвазивным РМЖ максимальной стадии rT1N0 и отрицательными хирургическими краями вместо лучевой терапии возможно назначение тамоксифена [II, B].

После мастэктомии лучевая терапия всегда рекомендуется пациенткам с метастазами в ≥4 подмышечных ЛУ [II, B] и показана пациенткам с опухолями стадии T3-T4 независимо от статуса ЛУ [III, B]. Кроме того, постмастэктомическая лучевая терапия может быть назначена при опухолях стадии, по крайней мере, T1 с метастазами в 1-3 подмышечных ЛУ, особенно у молодых пациенток, а также в случаях опухолей стадии T2 и выше, расположенных медиально, проявляющих признаки биологической агрессивности (рецепторотрицательные, степень дисплазии 3, HER2-положительные, с высокой пролиферативной активностью).

¹ European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии.

² В квадратных скобках приведены уровни доказательности [I-V] и классы рекомендаций [A-D], используемые Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Рекомендации, для которых не указан класс, являются стандартной клинической практикой экспертов и профессорско-преподавательского состава ESMO.

Первичная (неоадьювантная) системная терапия

Первичная системная терапия показана при местнораспространенном РМЖ (стадии IIIA-B), включая воспалительный РМЖ [III, B], и при крупных операбельных опухолях для уменьшения их размера с целью получения возможности выполнить ОСВ [I, A]. Перед назначением первичной системной терапии следует провести биопсию с гистопатологическим исследованием и проанализировать прогностические факторы. В этой группе пациенток обязательным является также полное клиническое стадирование для исключения отдаленных метастазов. Назначение химио- или гормонотерапии проводится на основании тех же прогностических факторов, как и в случае адьювантной терапии. В протоколы лечения HER2-положительных опухолей рекомендуется включать трастузумаб. После первичной системной терапии проводится хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией и назначается послеоперационная адьювантная терапия.

Адьювантная системная терапия

Адьювантную терапию назначают при условии, что возможно достичь значимого снижения риска рецидива при приемлемом уровне побочных эффектов. Наиболее важными прогностическими факторами, влияющими на выбор терапии, являются гормонорецепторный и HER2-статус. Опухоли с неполной (частичной) и высокой степенью экспрессии ЭР и/или ПР считаются чувствительными к гормонотерапии. Опухоли, в которых экспрессия ЭР и ПР не обнаруживается, считаются нечувствительными к гормонотерапии. К признакам, наличие которых указывает на неопределенность в гормональной чувствительности опухоли, относятся низкие уровни иммунореактивности рецепторов стероидных гормонов, отсутствие ПР, степень дисплазии 3, наличие активных маркеров пролиферации (Ki-67), гиперэкспрессия HER2 и, возможно, uPA и PAI-1.

Пациентки с опухолями, чувствительными к гормонотерапии, могут получать ее как единственный метод адьювантного лечения (табл. 2) или в комбинации с химиотерапией. В случаях неясной ситуации с чувствительностью опухоли к гормонотерапии, как правило, используют комбинацию гормоно- и химиотерапии. Пациентки с опухолями, не чувствительными к гормонотерапии, получают более существенную пользу от химиотерапии; гормонотерапия им не показана. Помимо гормоно- и химиотерапии, пациенткам с гиперэкспрессией или амплификацией HER2 рекомендуется адьювантная терапия трастузумабом (см. ниже). В каждом отдельном случае выбор адьювантной терапии должен проводиться с учетом потенциальной пользы, возможных побочных эффектов и предпочтений самой пациентки.

Гормонотерапия

Пациентки с опухолями, высоко- или частично чувствительными к гормонотерапии, должны получать гормонотерапию (табл. 2).

У пременопаузальных женщин стандартным лечением является тамоксифен в монотерапии (20 мг/сут в течение 5 лет) или в комбинации с абляцией овариальной

функции. Последняя может быть достигнута с помощью двусторонней овариэктомии, которая приводит к необратимой абляции. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в большинстве случаев обеспечивают обратимое подавление функции яичников, достаточное для получения терапевтического эффекта. Лечение этими препаратами должно проводиться на протяжении не менее 2 лет, хотя оптимальная длительность такой терапии пока не установлена [III, D]. Комбинирование аналогов ГнРГ и ингибиторов ароматазы (ИА) у пременопаузальных женщин не показано, как и применение ИА в монотерапии. У этой категории пациенток лечение аналогами ГнРГ может быть начато одновременно с химиотерапией, что быстро приводит к аменорее.

У постменопаузальных женщин 5-летняя терапия тамоксифеном остается приемлемым подходом для определенных категорий пациенток. Наиболее широко используемыми стратегиями применения ИА являются перевод на ИА после 2-3 лет лечения тамоксифеном либо стартовая терапия ИА с общей продолжительностью гормонотерапии 5 лет [I, A]. Назначение ИА в качестве стартовой терапии рекомендуется у пациенток с более высоким риском рецидива (большой размер опухоли, метастазы в ЛУ, HER2-положительный рак). У пациенток, завершивших 5-летнюю терапию тамоксифеном, дополнительное лечение ИА на протяжении 2-3 лет может быть рекомендовано в случае метастазов в ЛУ [I, A]. Общая продолжительность оптимальной адьювантной гормонотерапии составляет 5-10 лет, при этом стандартной является 5-летняя монотерапия тамоксифеном. Цитотоксические и гормональные препараты рекомендуется назначать не одновременно, а последовательно [II, A]. Пока не выяснено, в каком режиме лучше начинать лечение ИА — одновременно с химиотерапией или по ее окончании.

Существенной проблемой могут стать отдаленные скелетные побочные эффекты, связанные с ИА. Женщины, получающие ИА, должны дополнительно принимать витамин D и кальций. Убедительные данные в пользу использования бисфосфонатов на фоне адьювантной терапии ИА пока отсутствуют. Перед началом лечения ИА следует определить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с низким пороговым значением; при T-оценке менее $-2,5$ SD, что эквивалентно остеопорозу, показано лечение бисфосфонатами.

Химиотерапия

Адьювантная химиотерапия, как правило, рекомендуется пациенткам со средним и высоким риском рецидива. Сегодня существует множество схем химиотерапии, которые можно применять для адьювантного лечения (табл. 3). Антрациклины можно рекомендовать всем больным, особенно с HER2-положительным раком. Однако у некоторых женщин (пожилых, с противопоказаниями со стороны сердца) допускается применение схем, не содержащих антрациклины (CMF) [I, A]. Оптимальная длительность химиотерапии не установлена. Тем не менее следует провести, по крайней мере, 4 цикла, в большинстве случаев стремясь к 6-8 циклам (18-24 нед). Таксаны

используют, как правило, у пациенток с высоким риском. Применение дозоинтенсивных схем с профилактическим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является неоднозначным, а высокодозовая терапия, требующая трансфузии стволовых клеток периферической крови, не может быть рекомендована вовсе. У пожилых пациенток, у которых роль химиотерапии остается неопределенной, допустима меньшая ее длительность (12-16 нед). Пременопаузальные женщины могут получать пользу от инфузий бисфосфонатов (1 раз в 3-6 мес) на протяжении первого года для профилактики потери костной ткани, связанной с временными или постоянными гормональными изменениями во время химиотерапии [II, B].

Трастузумаб

Пациентки с гиперэкспрессией (3+) рецептора HER2 по данным иммуногистохимического исследования или амплификацией гена HER2 получают пользу от адьювантного лечения трастузумабом. Отсутствуют убедительные данные в отношении применения трастузумаба в качестве стандартной терапии у женщин с первичной опухолью <1 см в диаметре без метастазов в подмышечных ЛУ, особенно если опухоль чувствительна к гормонотерапии. Согласно данным фармакокинетических исследований, введение препарата 1 раз в 3 нед (6 мг/кг) эквивалентно еженедельному применению (2 мг/кг). Стандартная длительность лечения трастузумабом пока не установлена; в настоящее время рекомендуется его проводить на протяжении 1 года.

Лечение трастузумабом может быть начато параллельно с терапией таксаном, однако не должно проводиться одновременно с лечением антрациклином. Даже при назначении после антрациклинсодержащей схемы трастузумаб может вызывать кардиотоксические эффекты, что обуславливает необходимость рутинного мониторинга сердечной функции. Целесообразность назначения трастузумаба с гормонотерапией без химиотерапии в клинических исследованиях не подтвердилась. Следует помнить, что трастузумаб противопоказан пациенткам с низкой фракцией выброса левого желудочка ($<50\%$).

Наблюдение

Рандомизированные клинические исследования не предоставили данных, на основании которых можно было бы рекомендовать какой-либо особый протокол или схему наблюдения. Задачами наблюдения являются как можно более раннее обнаружение локальных рецидивов или контралатерального РМЖ; обследование на предмет возможных побочных эффектов, связанных с лечением (таких как менопаузальные симптомы и остеопороз), и их коррекция, а также психологическая поддержка пациентки и предоставление ей необходимой информации с целью ускорения возвращения к нормальной жизни.

Независимо от используемого протокола наблюдения и периодичности визитов к врачу каждое посещение специалиста должно включать сбор анамнеза, выявление симптомов и физикальный осмотр. Проведение ипсилатеральной (после ОСВ) и контралатеральной клинической маммографии рекомендуется в ранние сроки у пременопаузальных женщин и каждые 1-2 года у пациенток в постменопаузе [D]. Общий и биохимический анализ крови, рентгенография грудной клетки, сканирование скелета, ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография грудной клетки или брюшной полости, а также определение опухолевых маркеров, таких как СА 15-3 или СЕА, у бессимптомных пациенток на выживаемость не влияют [I, A].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия показана женщинам с ранней менопаузой (наступившей в возрасте <45) и пациенткам, получающим лечение ИА, с изначальной T-оценкой менее -1 SD (повторные обследования проводятся через каждые 2 года).

Список литературы находится в редакции.

V. Kataja, M. Castiglione on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2009; 20 (Suppl. 4): iv10-iv14

Перевел с англ. Алексей Гладкий

Таблица 2. Выбор подхода к лечению согласно консенсусу Св. Галлена 2007 (A. Goldhirsch et al., 2007)

HER2-статус	Опухоль высокочувствительна к ГТ	Опухоль частично чувствительна к ГТ	Опухоль нечувствительна к ГТ
Отрицательный	ГТ ¹ (рассмотреть добавление ХТ в зависимости от риска) ²	ГТ ¹ (рассмотреть добавление ХТ в зависимости от риска) ²	ХТ
Положительный	ГТ + трастузумаб + ХТ	ГТ + трастузумаб + ХТ	Трастузумаб + ХТ

Примечания.

ГТ – гормонотерапия; ХТ – химиотерапия.

¹ Гормонотерапия эффективна для профилактики DCIS и поэтому может назначаться при инвазивном РМЖ даже очень низкого риска рецидива.

² У пациенток с выраженным и неполным ответом на гормонотерапию целесообразность добавления химиотерапии основывается на степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов и уровне риска.

Таблица 3. Некоторые схемы адьювантной химиотерапии

Схема	Количество циклов	Длительность цикла, нед
CMF	6	4
A-CMF	4-4 (-8)	3-4
CEF	6	4
CAF	6	4
AC-T	4-4	3-3
AC-T (G-CSF)	4-4	2-2
DAC	6	3
FEC-D	3-3	3-3
FEC100	6	3
A-D-CMF	3-3-3	3-3-4
DC	4	3

Примечание. А – доксорубин; С – циклофосфамид; D – доцетаксел; E – эпирубин; F – фторурацил; G-CSF – филграстим; M – метотрексат; T – паклитаксел.