

Современные тенденции в лечении рака молочной железы:

ранняя диагностика, индивидуализированный подход, органосохраняющая хирургия, целенаправленное воздействие на опухоль

15-16 апреля в живописном предместье г. Ужгорода состоялся научно-практический семинар с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы у женщин». В рамках мероприятия также проводилось заседание Научного общества онкологов Закарпатской области.

Рак молочной железы (РМЖ) сегодня занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. По данным ВОЗ, в 2008 г. было зарегистрировано более 1 млн больных РМЖ; к 2010 г. прогнозируется увеличение заболеваемости до 1,45 млн случаев. Основные научные исследования в области лечения РМЖ направлены на поиск путей снижения смертности с помощью ранней диагностики, адекватного медикаментозного и хирургического лечения при условии максимальной индивидуализации подхода. В настоящее время ни одна конференция, посвященная современным подходам к лечению онкологической патологии, не обходится без обсуждения таргетной терапии. Появление лекарственных средств, целенаправленно воздействующих на опухолевые клетки, открыло новую эру в развитии системного лечения онкологической патологии. В отличие от цитостатиков, обладающих высокой токсичностью, терапевтический эффект таргетных агентов не сопровождается выраженным повреждающим влиянием на нормальные ткани человеческого организма. Поэтому наряду с обсуждением факторов прогноза, вопросов скрининга и диагностики, а также хирургического лечения РМЖ большое внимание на семинаре уделялось возможностям применения современных таргетных препаратов.



Один из зарубежных гостей семинара, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, доктор медицинских наук Сергей Львович Гуторов в интервью нашему корреспонденту обобщил современные возможности медикаментозного лечения РМЖ.

— Как известно, РМЖ является поливалентным заболеванием: при обследовании каждая опухоль тестируется и классифицируется на основании наличия эстрогеновых (ER), прогестероновых (PgR) и HER2-рецепторов. В результате выделяются 3 субтипа РМЖ: негативный по всем трем рецепторам (трижды негативный), HER2-положительный, а также HER2-отрицательный при наличии рецепторов гормонов. Гиперэкспрессия HER2 ассоциируется с более агрессивным течением заболевания, устойчивостью опухоли к химио- и гормонотерапии.

Открытие HER2 и появление таргетного препарата Герцептин (трастузумаб) изменило подход к лечению данной формы РМЖ. В ряде исследований было подтверждено, что применение трастузумаба при HER2-положительном РМЖ существенно улучшает эффективность лечения, увеличивает показатели безрецидивной и общей выживаемости больных, повышает качество жизни пациенток. Согласно результатам исследований, положительное влияние трастузумаба может сохраняться еще в течение нескольких лет после прекращения терапии. Данный препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении РМЖ ранних стадий и распространенной (метастатической) формы. В настоящее время он применяется в качестве монотерапии, а также в комбинации со стандартной химиотерапией (следует отметить, что Герцептин повышает чувствительность клеток опухоли к действию других противоопухолевых препаратов). Таким образом, при HER2-положительном РМЖ оправдано изначальное назначение Герцептина, что при условии значительного повышения эффективности терапии может снизить затраты на лечение.

При HER2-положительном РМЖ изучается эффективность лапатиниба. Данный препарат рассматривается в качестве 2-й линии терапии при неэффективности предшествующего лечения либо как поддерживающее лечение в сочетании с ингибиторами ароматазы.

В случае трижды негативного РМЖ оптимальное решение проблемы до сих пор не найдено. В настоящее время проводятся научные исследования; в частности, получены оптимистичные результаты в отношении препарата Авастин (бевацизумаб). При наличии рецепторов гормонов может быть эффективна гормоно-, химиотерапия либо их комбинация. Следует отметить, что гормональные препараты

можно считать первыми средствами целенаправленного воздействия на опухоль; на сегодняшний день гормонотерапия занимает четкую терапевтическую нишу.



Главный врач Медицинской клиники «Иновация», доктор медицинских наук, профессор Александр Александрович Литвиненко акцентировал внимание на раннем выявлении РМЖ. Докладчик отметил, что внедрение специализированных программ скрининга способствует раннему выявлению онкологической патологии, повышает эффективность лечения, уменьшает его травматичность, улучшает показатели выживаемости больных. Если в Украине данное направление только развивается, то успехи зарубежных стран уже достаточно убедительны. Так, в Великобритании в рамках программы скрининга РМЖ ежегодно проходят обследование 1,3 млн женщин, при этом диагностируется около 10 тыс. случаев РМЖ. Согласно данным Международного агентства исследований рака (IARC), применение маммографического скрининга приводит к снижению смертности от РМЖ на 25%.

В настоящее время маммография является наиболее точным диагностическим методом, широко применяемым при скрининге РМЖ. Другие методы обследования (УЗИ, пальпация) значительно уступают ей по эффективности. Большой интерес с точки зрения ранней диагностики вызывает также метод радиотермометрии. Согласно существующим

представлениям, изменение температуры тканей обычно предшествует структурным изменениям. Данный метод по своему принципу действия абсолютно безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, обладает уникальной способностью обнаруживать в первую очередь быстрорастущие опухоли, и его точность не зависит от возрастной группы. Включение радиотермометрии в комплексную диагностику приведет к отбору больных РМЖ с быстрым ростом опухоли, а совместное использование с маммографией позволит снизить количество ложноотрицательных заключений, повысив чувствительность до 98%.



В зале заседаний

представлениям, изменение температуры тканей обычно предшествует структурным изменениям. Данный метод по своему принципу действия абсолютно безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, обладает уникальной способностью обнаруживать в первую очередь быстрорастущие опухоли, и его точность не зависит от возрастной группы. Включение радиотермометрии в комплексную диагностику приведет к отбору больных РМЖ с быстрым ростом опухоли, а совместное использование с маммографией позволит снизить количество ложноотрицательных заключений, повысив чувствительность до 98%.

Профессор А.А. Литвиненко подчеркнул, что сегодня скрининг является единственным средством глобального влияния на улучшение онкологической ситуации во всем мире. Это сложный медико-технологический процесс, основанный на междисциплинарном подходе и требующий обязательного участия специалистов-онкологов.



Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой онкологии, лучевых методов диагностики и лечения ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Юрий Васильевич Думанский рассказал о хирургических аспектах лечения РМЖ. Докладчик подчеркнул, что при обсуждении особенностей предстоящей операции пациенток беспокоят не только прогноз и функциональные исходы лечения (наличие и степень выраженности болей, парестезий и т. д.), но и достигаемый эстетический результат. В связи с этим рекомендуется по возможности проводить органосохраняющие операции с транспозицией сосково-ареолярного комплекса у больных РМЖ I-II стадии, особенно при наружной локализации опухоли. Обширные операции должны предполагать возможность реконструктивно-пластической и эстетической хирургии молочной железы.

В целом современный подход к лечению пациенток с РМЖ включает применение обоснованных методов лечения, что в первую очередь касается объема хирургического вмешательства. Необходимо широкое использование функционально щадящих и органосохраняющих операций

(функционально щадящих мастэктомий по Маддену и квадратэктомий), применение реконструктивно-пластической и эстетической хирургии при условии проведения адекватного неoadьювантного и адьювантного лечения. Использование дополнительных приемов при выполнении хирургического вмешательства (применение электросварки мягких тканей, максимально щадящее отношение к сосудисто-нервным структурам и мягким тканям) в процессе хирургического вмешательства улучшает эстетические и функциональные результаты лечения.



Заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Днепропетровской государственной медицинской академии, руководитель отдела иммуноморфологии опухолей человека диагностического центра ДГМА, доктор медицинских наук, профессор Игорь Станиславович Шпонька представил доклад «Роль иммуногистохимических методов в определении биологических

свойств и прогнозе течения рака молочной железы». По словам докладчика, иммуногистохимия (ИГХ) как метод исследования, базирующийся на выявлении при помощи специфических антител наличия и локализации конкретных антигенов в клетках опухоли, лежит в основе классификации РМЖ и позволяет определить стратегию медикаментозной терапии.

РМЖ как гетерогенная патология отличается значительной вариальностью в морфологии, иммунофенотипе и биологическом поведении опухоли. Выделяют целый ряд прогностических факторов, влияющих на стратегию терапии, определяющих особенности течения заболевания и во многом — его исход. Среди этих факторов — размер, гистологическая форма и степень дифференцирования опухоли, поражение лимфатических узлов, наличие инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды, плоидность, а также целый ряд важных иммуногистохимических показателей.

При определении ИГХ-статуса опухолей молочной железы исследуется целый спектр маркеров. Основные из них —



Дискуссия была оживленной

это рецепторы стероидных гормонов (PgR и ER), факторы роста (HER2/neu, VEGF), регуляторы клеточного цикла (белки P53, Ki-67, Cyclin E, bcl-2), молекулы клеточной адгезии (E-кадгерин, MMP 2/9).

PgR являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестин. Их синтез в клетках опухоли молочной железы индуцируется эстрогенами (т. е. наличие PgR указывает на функциональную активность эстрогенов). Наличие ER в опухоли свидетельствует о ее потенциальной чувствительности к препаратам антиэстрогенового ряда, медикаментозной или хирургической кастрации. Гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие один или оптимально оба типа рецепторов, имеют более благоприятное течение и послеоперационный прогноз.

Присутствие в опухоли HER2/neu, относящегося к семейству рецепторов эпидермального фактора роста, четко коррелирует с негативным прогнозом, вероятностью и частотой метастазирования, резистентностью опухоли к гормонотерапии. При положительном HER2/neu-статусе пятилетняя выживаемость больных при отсутствии метастазов составляет 56 против 73% при отрицательном. Сверхэкспрессия HER2/neu считается показанием к назначению Герцептина. Независимым прогностическим маркером течения РМЖ также является VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, экспрессия которого свидетельствует об ухудшении выживаемости, укорочении безметастазного и безрецидивного периода вне зависимости от статуса лимфоузлов. В терапии такого рода опухолей применяется бевацизумаб (гуманизированное моноклональное антитело к VEGF), который в монотерапии или в комбинации с химиотерапией приводит к снижению ангиогенеза и подавлению роста солидных опухолей.

Онкопротеин p53, также определяемый с помощью ИГХ, существует в двух формах: WT p53 («дикий» тип, инициирующий апоптоз и обладающий коротким периодом полураспада) и МТ p53 (мутантный тип, маркер блокады апоптоза в опухоли). Чем выше в опухоли экспрессия мутантного p53, тем более агрессивное поведение ей присуще. Определяются также другие белки-регуляторы клеточного цикла: маркер пролиферативного потенциала Ki-67, обуславливающий степень злокачественности опухоли и формирование групп декретированных пациентов; активатор репликации ДНК Cyclin E, обуславливающий генетическую нестабильность, белок апоптоза bcl-2, повышение экспрессии которого при РМЖ имеет положительное прогностическое значение и коррелирует с положительным стероидным рецепторным статусом и др.



Заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования Ужгородского национального университета, руководитель городского онкологического центра Ужгородской городской клинической больницы, доктор медицинских наук, профессор Евгений Степанович Готско отдельно рассмотрел проблему лечения трижды негативного РМЖ.

Повышение общей эффективности лечения РМЖ, по мнению докладчика, достигается с помощью индивидуализированного подхода, который предполагает определение всех прогностических факторов, оптимальный подбор схемы лечения и доз препаратов. С учетом такого подхода терапия должна назначаться только тем пациенткам, которые получают реальную пользу от лечения. Трудностями на пути максимальной индивидуализации являются неполное понимание биологии опухоли и окружающих ее тканей, недостаточные знания о биологических маркерах в первичных и метастатических очагах, недостаточность надежных предвестников успеха специального лечения (химио-, гормонотерапии и т. д.).

Трижды негативный РМЖ в отличие от других субтипов характеризуется более агрессивным течением, имеет повышенный риск отдаленного метастазирования. При этом на сегодняшний день нет надежных методов влияния на его течение, а также молекулярных путей контроля развития опухоли. Генерализация опухолевого процесса чаще всего происходит в течение 3 лет после начала терапии, большинство летальных исходов — в первые 5 лет.

Максимальная польза от химиотерапии может быть получена после определения субтипа РМЖ. Парадокс трижды негативного субтипа РМЖ заключается в том, что при чувствительности к химиотерапии он более склонен к агрессивному метастазированию и ассоциируется с худшей выживаемостью. Кроме того, этот субтип РМЖ не поддается лечению гормональными препаратами и трастузумабом. Современные стратегии лечения включают антрациклины, таксаны, препараты платины, иксабепилон, биологические агенты.

Представляют интерес данные исследований, в которых изучалась эффективность бевацизумаба (препарат Авастин) в субпопуляции пациенток с трижды негативным РМЖ. В целом применение бевацизумаба способствовало достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования и общего уровня ответа на лечение, что делает целесообразным его применение в комбинации с химиотерапией. Докладчик также отметил, что определенный оптимизм внушают результаты исследований по лечению трижды негативного РМЖ с применением химиотерапии на основе препаратов платины, которые можно рассматривать как основу для новых разработок.



Старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, кандидат медицинских наук Наталья Валерьевна Доброва представила интересный доклад, посвященный применению адъювантной химиотерапии. По словам докладчицы, современные принципы применения этого вида химиотерапии предполагают обоснованный выбор объема лечения (с учетом определения степени риска прогрессирования), применение наилучших режимов химио- и гормонотерапии, а также сохранение удовлетворительного качества жизни во время адъювантного лечения.

В 2009 г. были сформулированы новые показания к проведению адъювантной терапии РМЖ, включающие методы таргетной, гормоно- и химиотерапии (St. Gallen, 2009). Согласно этому консенсусу любая степень экспрессии ER в настоящее время является показанием к проведению гормонотерапии. Показанием к назначению Герцептина считается HER2-положительный статус, определяемый с помощью ИГХ или флуоресцентной гибридизации in situ. При HER2-положительном ИГХ показано применение трастузумаба в комбинации или сразу после химиотерапии;

при трижды негативном раке альтернативы химиотерапии на сегодняшний день нет.

Наибольшие трудности связаны с лечением HER2-отрицательного ER-положительного РМЖ. В этом случае возможны различные варианты назначения послеоперационного лечения с учетом возможного риска рецидива. Абсолютными показаниями к химиотерапии в данном случае являются низкий уровень экспрессии рецепторов, высокая степень злокачественности и пролиферации, размер опухоли >5 см, а также наличие перитуморальной инвазии сосудов. Показаниями к назначению только гормонотерапии являются высокий уровень экспрессии рецепторов, низкая степень злокачественности, размер опухоли <2 см, низкий уровень пролиферации при отсутствии перитуморальной инвазии сосудов. Кроме того, выделена группа больных с промежуточным риском рецидива, когда выделяемые прогностические факторы не всегда четко диктуют выбор терапии. В большинстве случаев специалисты склоняются к назначению химиотерапии. В целом при выборе схемы лечения также учитываются предпочтения пациентки и ее генетический статус.

Исследовались различные режимы адъювантной терапии с Герцептином: как последовательное (антрациклины + паклитаксел, Герцептин), так и одновременное назначение препаратов. В частности, нами получены положительные результаты при использовании комбинации доцетаксела 75 мг/м² с карбоплатином AUC-5/6, при одновременном назначении Герцептина еженедельно в течение 17 нед, затем 1 раз в 3 нед — до 1 года. Анализ безрецидивной выживаемости в исследованиях, в которых сравнивались режимы терапии с Герцептином и без него, показал, что в группе больных, получавших препарат, она оказалась достоверно выше, чем в группе пациенток, получавших только антрациклины и паклитаксел.

Следует отметить, что в эти исследования было включено в общей сложности более 3 тыс. больных (E. Raimond et al., 2005). Также представляют интерес данные исследования HERA, включавшего более 5 тыс. пациентов. В целом показано, что назначение Герцептина в течение 1 года после операции и адъювантной химиотерапии значительно повышает безрецидивную выживаемость, причем клиническая эффективность препарата не зависит от гормонорецепторного статуса опухоли, количества пораженных лимфатических узлов и режимов применяемой адъювантной химиотерапии. Использование Герцептина в течение одного года сопровождается низким риском развития симптоматической сердечной недостаточности.

Вопросы, связанные с определением оптимальной длительности лечения трастузумабом, оптимального режима химиотерапии, на сегодняшний день продолжают оставаться дискутабельными.



Старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии, радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева рассказала о месте Герцептина в таргетной терапии РМЖ.

По ее словам, клинические исследования Герцептина проводятся уже около 20 лет. Во всех клинических исследованиях I и II фазы препарат переносился хорошо: нежелательные явления на фоне терапии обычно были выражены слабо или умеренно, имели преходящий характер и легко купировались (Baselga et al., 1996; Pegram et al., 1998). Ни в одном исследовании не наблюдалось кумуляции трастузумаба либо образования нейтрализующих антител к нему. Профиль эффективности Герцептина при метастатическом РМЖ лег в основу клинических исследований препарата у большого числа пациенток.

Рандомизированное многоцентровое исследование III фазы проводилось с целью сравнения комбинированной химиотерапии с включением Герцептина и только химиотерапии в качестве первой линии терапии HER2-положительных пациенток с метастатическим РМЖ (Norton et al., 1999; Slamon et al., 1998). Больным, ранее не получавшим антрациклины (АС) по поводу метастазов, назначали либо только АС плюс циклофосфамид, либо АС в комбинации с Герцептином. Пациенткам, которые ранее получали адъювантную терапию АС, назначали либо только паклитаксел, либо паклитаксел в комбинации с Герцептином. Медиана продолжительности исследования составила 43 нед у пациенток, получавших Герцептин и химиотерапию, и 30 нед — у пациенток, получавших только химиотерапию. После 14 мес наблюдения оказалось, что добавление

трастузумаба к химиотерапии увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования заболевания на 61% (с 4,6 до 7,6 мес). Удлинение периода без прогрессирования было более выраженным в подгруппе Герцептин + паклитаксел, чем в подгруппе Герцептин + АС. Добавление трастузумаба к терапии паклитакселем увеличивало выживаемость без прогрессирования более чем в 2 раза.

После получения весьма обнадеживающих результатов паллиативного лечения HER2-положительного метастатического РМЖ был инициирован ряд исследований, посвященных лечению раннего РМЖ в адъювантном и неадъювантном режимах.

Крайне интересные результаты были продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) с участием 228 пациенток с местнораспространенным HER2-положительным РМЖ. Перед проведением хирургического лечения 115 пациенток получали комбинацию стандартной химиотерапии и Герцептина (в течение года), а 113 женщин — только химиотерапию. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования. Окончательные результаты исследования показали, что на третьем году наблюдения в группе пациенток, получавших Герцептин и химиотерапию, бессобытийная выживаемость составила 70%, а в группе женщин, проходивших только химиотерапию, — 53%. Благодаря добавлению Герцептина к химиотерапии относительный риск рецидива снизился на 50%. При использовании комбинированного лечения полная морфологическая ремиссия была выявлена у значительно большего числа пациенток, чем при применении только химиотерапии (39 против 20%; p=0,002). Общая частота ответа на терапию также была существенно выше (89 против 77%; p=0,02).

В настоящее время Герцептин входит в международные стандарты лечения РМЖ. Разрешение на его применение в странах Европейского Союза для лечения распростра-

ненного HER2-положительного РМЖ было получено в 2000 г., а в 2006 г. подобное разрешение получено для HER2-положительного РМЖ ранних стадий. У пациенток с распространенным (метастатическим) РМЖ Герцептин разрешен к применению в комбинации с паклитакселем в качестве 1-й линии терапии в случае невозможности применения АС, а также в комбинации с доцетакселем в качестве 1-й линии терапии. Кроме того, монотерапия Герцептином разрешена в качестве лечения 3-й линии.

В апреле 2007 г. в ЕС было получено разрешение на применение комбинации Герцептина и анастрозола для лечения пациенток в постменопаузе, страдающих распространенным HER2-, PgR-, ER-положительным РМЖ. Кроме того, Герцептин разрешен к применению у больных РМЖ на ранних стадиях после завершения адъювантной химиотерапии. Длительное наблюдение подтверждает стойкое улучшение результатов лечения раннего РМЖ и благоприятный профиль безопасности при использовании препарата на протяжении 1 года.

В целом Герцептин на сегодняшний день является единственным препаратом, который улучшает результаты химио- и гормонотерапии у больных с гиперэкспрессией HER2. По данным, представленным в 2009 г. на симпозиуме в г. Сан-Антонио, терапия этим препаратом способствует улучшению отдаленных результатов лечения и повышает его безопасность (в первую очередь за счет снижения числа кардиальных осложнений).

Следует отметить, что индивидуальная оценка каждого случая болезни — важнейшая составляющая выбора лечебного подхода. В каждом конкретном случае учитываются соотношение риск/польза и предпочтения больного. Таким образом, лечение, основанное на стандартах и доказательной базе, может и должно быть индивидуализированным. В частности, параллельное и последовательное применение Герцептина (в том числе в составе безантрациклиновых режимов) характеризуется одинаковой эффективностью и позволяет индивидуализировать лечение. В настоящее время продолжается дальнейшая разработка лечебных программ с включением Герцептина, изучаются новые терапевтические алгоритмы.

Во второй день конференции ведущие специалисты представили разбор конкретных клинических случаев. Заседание проходило в интерактивном режиме, что позволило всем присутствующим высказать свое мнение, а также присоединиться к оживленной научной дискуссии. В завершение этого неординарного научного форума состоялось заседание заведующих кафедрами онкологии медицинских учреждений нашей страны.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора