

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСНОВАННАЯ НА ВЫДЕЛЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ

В.Ф. Семиглазов¹, член-корр. РАМН, профессор,
В.В. Семиглазов², доктор медицинских наук, профессор,
Г. Дашян¹, кандидат медицинских наук,
Т. Семиглазова¹, кандидат медицинских наук, **А. Манихас**³

¹НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова,

²СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,

³Городской клинический онкологический диспансер,

Санкт-Петербург

Email: dgarik@mail.ru

На 12-й Международной конференции по раку молочной железы (РМЖ) в Сан-Галлене (2011) принят новый подход к планированию его терапии, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ. Так, при подтипе «Люминальный А» рекомендуется только эндокринотерапия, которая также является частью лечения при подтипе «Люминальный В». Химиотерапия – ХТ (до эндокринотерапии) считается показанной большинству больных с подтипом «Люминальный В», больным с «HER2-позитивный» и «Трижды негативный (дуктальный)» РМЖ (при «HER2-позитивном» РМЖ к ХТ добавляют трастузумаб). Отмечается прогресс в улучшении качества местных видов лечения без потери его эффективности. Приветствуются более широкое применение ускоренной лучевой терапии и отказ от полной подмышечной диссекции при определенных обстоятельствах.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, терапия.

Сейчас уже нельзя считать рак молочной железы (РМЖ) однородным единообразным заболеванием. Биологические подтипы РМЖ могут быть надежно определены при генетическом тестировании [25, 26, 29] или иммуногистохимическим (ИГХ) методом, приближающимся по точности к генетическим методам [5, 7, 23]. РМЖ разных биологических подтипов характеризуется разными эпидемиологическими факторами риска [21, 27, 28], различается по клиническому течению [10] и ответу на системную и локальную терапию [2], поэтому клиницисты должны учитывать подтип РМЖ [16].

В ряде крупных исследований приводятся аргументы в пользу менее агрессивного (органосохраняющего) подхода к хирургическому вмешательству на подмышечно-подключичной зоне в определенных обстоятельствах, а также в пользу применения более адекватных методик послеоперационной лучевой терапии (ЛТ). Главная задача группы экспертов в этой области – достижение консенсуса в выборе системной терапии в пределах каждого биологического подтипа, которые различаются по риску рецидива (прогнозу) и ответу на цитотоксическую химиотерапию (ХТ), эндокринотерапию, таргетное лечение.

Степень распространения заболевания (клиническая и патоморфологическая стадии), факторы, характеризующие состояние организма, предпочтения пациентки,

а также экономические и социальные обстоятельства неизбежно влияют на выбор лечения [8]. В целом рекомендации St. Gallen-2011 рассматриваются как общее руководство для практических онкологов при планировании терапии (вне клинических испытаний) не только в крупных онкологических центрах и институтах, но и в онкологических учреждениях со средним уровнем экономических ресурсов. В данном сообщении приведен краткий обзор новых сведений о РМЖ, представленных на 12-й конференции в Сан-Галлене (2011), а также итоги голосования группы экспертов с последующим формированием всеобъемлющих рекомендаций по местному и системному лечению РМЖ.

МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новые результаты клинических испытаний подтвердили безопасность отказа от полной аксиллярной диссекции у больных не только с негативными сигнальными лимфатическими узлами (ЛУ) [20], а также с клинически негативными, но с патоморфологически подтвержденным поражением 1 или 2 сигнальных ЛУ. Несколько исследований было посвящено безопасности консервативных подходов к объему хирургического вмешательства на подмышечной области. Согласно их результатам, при отсутствии метастаза в сигнальном ЛУ полную подмышечную диссекцию выполнять не следует. Крупное клиническое испытание ACOSOG (Z0011), в которое были включены больные с негативными подмышечными ЛУ, показало, что аксиллярная диссекция не может не иметь неблагоприятных последствий даже при наличии 1–2 макроскопических метастазов в сигнальных ЛУ [15].

Эксперты почти единодушно констатировали, что рутинное применение ИГХ-исследования для обнаружения микрометастазов в сигнальных ЛУ не показано, так как метастазы, обнаруженные только этим методом, не изменяют объем последующего хирургического вмешательства в подмышечной области. Более того, обнаружение изолированных опухолевых клеток или даже метастазов до 2 мм в одиночном сигнальном ЛУ теперь не считается показанием для подмышечной диссекции независимо от объема хирургического вмешательства на молочной железе. Эксперты согласились с отказом от подмышечной диссекции даже при наличии макрометастазов в 1–2 сигнальных ЛУ в контексте органосохраняющей операции и последующей ЛТ. Эта рекомендация обоснована уже упоминавшимися результатами испытания ACOSOG-Z0011 со средним периодом наблюдения 6,3 года. Эксперты, однако, указали, что такая практика, базирующаяся на результатах специфического клинического испытания, не должна распространяться на все случаи, в частности на подвергнувшихся мастэктомии пациенток с более чем 2 метастатическими сигнальными ЛУ, у которых проведено облучение тангенциальных полей, а также на больных, получавших неоадьювантную терапию.

Вообще наблюдается тенденция к сокращению объема хирургического вмешательства без потери эффективности, что совпадает с ранее предлагавшимися подходами к органосохраняющему лечению. Проведенные недавно исследования ЛТ также продемонстрировали безопасность и эффективность сокращенных схем и целесообразность парциального облучения молочной железы (PBI) после органосохраняющих операций.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Рандомизированное испытание таргетной интраоперационной ЛТ показало результаты, очень близкие по эффективности к таковым при обычной (конвенциональной) радиотерапии всей молочной железы [35]. Следует отметить, что в этом исследовании 14% больных из группы интраоперационной ЛТ получали также дистанционную радиотерапию, а средний период наблюдения в этом исследовании равнялся 2,5 года. Исследование, проведенное в Европейском институте онкологии в Милане, в которое были включены 1822 пациентки, подвергшиеся органосохраняющему вмешательству, продемонстрировало превосходный локальный контроль над патологическим процессом после интраоперационной электронной ЛТ [36].

Долгосрочная оценка Канадского рандомизированного испытания, включавшего в себя больных РМЖ pT1–2 N0 M0 в основном без адъювантной химиотерапии (ХТ) со средним периодом наблюдения 12 лет, выявила схожий местно-региональный контроль и одинаковую выживаемость при режиме ЛТ из 16 фракций и конвенционном фракционированном облучении всей молочной железы из 25 фракций [37]. Схожие результаты представлены в испытании UKSTART со средним периодом наблюдения 6 лет и использованием режима ЛТ из 15 фракций [33].

Эксперты считают ускоренную ЛТ всей молочной железы приемлемым выбором у специально отобранных больных, и все же их мнения разделились при голосовании за допустимость такой ЛТ в случае экстенсивной инвазии опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды. РВІ после органосохраняющей операции было поддержано почти половиной группы экспертов и большинством – у больных старше 70 лет. Не было единодушия при обсуждении вопроса об использовании РВІ у выживших больных лимфомой, подвергавшихся ранее облучению на мантийные поля, у которых значителен риск возникновения вторичных карцином. В целом эксперты приняли РВІ как альтернативу конвенциональному дистанционному облучению ложа опухоли.

ЛТ после мастэктомии у больных с 4 и более метастатическими подмышечными ЛУ одобрили большинство членов экспертной группы. Хотя не отмечается благоприятного эффекта ЛТ при меньшей степени поражения подмышечных ЛУ, эксперты незначительным большинством голосов все же одобрили проведение ЛТ после мастэктомии у больных моложе 45 лет с метастазами в 1–3 ЛУ и у больных любого возраста с экстенсивной сосудистой инвазией в 2 и более блоках операционного препарата и метастатическим поражением 1–3 ЛУ.

Большинство членов экспертной группы поддержали облучение молочной железы после иссечения очагов протоковой карциномы *in situ* (DCIS); исключение

Таблица 1

«Суррогатное» определение подтипов РМЖ (St.Gallen, 2011)

Биологический подтип РМЖ	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
«Люминальный А»	«Люминальный А»: ЭР- и(или) ПР-положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010); HER2/неу-негативный (ASCO/CAP); Ki-67 – низкий (<14%)*	Этот разделительный срез для индекса Ki-67 установлен при сравнении PAM 50-типирования РМЖ [7]; важен местный и локальный контроль качества окрашивания на Ki-67
«Люминальный В» **	«Люминальный В (HER2-негативный)»: ЭР- и(или) ПР-позитивный; HER-2/неу-негативный; Ki-67 высокий	Гены, показывающие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при геном профилировании (<i>multiple genetic assays</i>) [38]; если нет возможности определить Ki-67; для отличия «Люминального А» от «Люминального В (HER-2/неу-негативного)» могут быть использованы некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности
	«Люминальный В (HER2-позитивный)»: ЭР- и(или) ПР-позитивный; любой Ki-67; HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован	Как эндокринотерапия, так и анти-HER2-терапия могут быть показаны
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	«HER2-позитивный (не люминальный)»: HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован; ЭР и ПР отсутствуют	
Базальноподобный	«Трижды негативный (дуктальный)»: ЭР и ПР отсутствуют; опухоль HER2-негативная	Приблизительно 80% частичного совпадения между «Трижды негативным» и «базальным» подтипами РМЖ, но «Трижды негативный» подтип включает в себя некоторые особые гистологические типы – такие как медуллярную карциному и железисто-кистозную карциному с низким риском отдаленных метастазов; окрашивание на базальные кератины хотя и помогает определить истинно базальноподобные опухоли, все же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования

* Это значение Ki-67 получено при сравнении его с данными генного анализа пролиферации как прогностического фактора [7]; оптимальные разделительные срезы индекса метки Ki-67 для предсказания эффективности эндокринотерапии или цитотоксической терапии могут варьировать. ** В некоторых случаях сверхэкспрессированы как люминальный, так и HER2-гены.

составляют некоторые пациентки пожилого возраста и больные с низкой степенью злокачественности DCIS и низким риском рецидива опухоли.

ПОДТИПЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анализ картины генной экспрессии позволил идентифицировать некоторые фундаментально различающиеся подтипы РМЖ [26]. Поскольку технически не всегда возможно получить информацию о генной экспрессии, M. Cheang [7] предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ, определяемые по клинико-патоморфологическим критериям, схожи с молекулярно-генетическими подтипами, но не тождественны им, и, скорее, представляют собой «подходящее приближение» к биологическому оригиналу.

Как кратко показано в табл. 1, этот подход к определению опухолевых подтипов основан на ИГХ-определении эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР) сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При этом ясно, что сама клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения ее индивидуальных компонентов. Уже опубликованы указания ASCO/CAP по определению ЭР и ПР [17] и оценке позитивности HER2 [38].

Доказано, что определение подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания. В настоящее время отсутствуют данные клинических испытаний III фазы о их роли как предсказывающего инструмента пользы ХТ. Оценки генной экспрессии (gene expression arrays) воспроизводимы и могут быть выражены количественно, но стоимость такого исследования ограничивает его широкое применение. В настоящее время можно, используя фиксированный в пара-

фине материал опухоли [7], получить приблизительные результаты, близкие к оценке генной экспрессии.

Эксперты поддерживают применение для практического клинического планирования методологии определения HER2-позитивности, рекомендованной FDA (США) и основанной на приемлемых критериях оценки HER2-статуса в основных клинических испытаниях адъювантной анти-HER2-терапии. Дальнейшие уточнения указаний ASCO/CAP по определению рецепторов стероидных гормонов (ЭР/ПР) и экспрессии HER2 будут опубликованы в 2011 г. в Journal Clinical Oncology [18]. Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения его стандартизации и воспроизводимости, но пока указания по точному определению этого маркера находятся в фазе уточнения.

В пределах предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен при дифференциации подтипов «Люминальный А» и «Люминальный В» (HER2-негативного). Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, как альтернатива оценке пролиферации может быть использована оценка гистологической степени злокачественности.

Группа экспертов поддержала клинико-морфологическое определение ЭР, ПР, HER2, Ki-67 в качестве важнейших признаков для определения подтипов РМЖ, но не сочла нужным использовать тесты на цитокератин 5/6 или EGFR/HER1 для определения базальноподобных опухолей.

Одобренные клинико-патоморфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и временная альтернатива «формальному» субтипированию. Эксперты пока не настаивают на мультигенной оценке при определении опухолевого подтипа, хотя она приемлема в некоторых ситуациях. Подчеркивается, что клинико-морфологических маркеров, приведенных выше, обычно достаточно для практических рекомендаций и планирования лечения РМЖ.

Таблица 2

Системное лечение, рекомендованное при разных подтипах РМЖ (St.Gallen,2011)

Подтип	Тип терапии	Примечание
«Люминальный А»	Только эндокринотерапия	Очень немногие больные нуждаются в цитотоксической терапии – например, при наличии множественных метастатических ЛУ или других индикаторах риска (см. в тексте)
«Люминальный В (HER2-негативный)»	Эндокринотерапия±цитотоксическая терапия	Назначение и тип цитотоксической терапии могут зависеть от уровня экспрессии гормональных рецепторов, оценки риска и предпочтений пациента
«Люминальный В (HER2-позитивный)»	Цитотоксическая терапия + анти-HER2-терапия + эндокринотерапия	Нет убедительных аргументов в пользу отказа в этой группе от цитотоксической терапии
«HER2-позитивный» (не люминальный)	Цитотоксическая терапия + анти-HER2-терапия	Пациенты очень низкого риска, например (p)T1a и (p) N0, могут наблюдаться без системной адъювантной терапии
«Трижды негативный (дуктальный)»	Цитотоксическая ХТ	
Особые гистологические типы*: А – эндокриночувствительные В – эндокринонечувствительные	Эндокринотерапия Цитотоксическая ХТ	Больные с медуллярной и железисто-кистозной карциномами не нуждаются в адъювантной цитотоксической терапии (при pN0, негативных ЛУ)

* Особые гистологические типы: эндокриночувствительные (крибриформная, тубулярная и слизистая); эндокринонечувствительные (апокриновая, железисто-кистозная и метапластическая карциномы).

В настоящее время в распоряжении специалистов имеется несколько тестов для определения прогноза; результаты могут свидетельствовать о таком благоприятном прогнозе, при котором и доктор, и пациент отказываются от ХТ. Подавляющее большинство экспертов полагают, что 21-генную сигнатуру (ONCOTYPEDX®) можно использовать как для прогнозирования, так и для предсказания чувствительности к ХТ у гормоночувствительной когорты больных, когда сохраняется неопределенность при оценке другими тестами. Но большинство членов экспертной группы согласны с тем, что предсказательные возможности 70-генной сигнатуры (MammaPrint®) еще не вполне ясны. В настоящее время проводятся клинические испытания для определения роли обоих тестов. Большинство экспертов не считают наличие лимфосудистой инвазии достаточным показанием к ХТ, и менее 25% экспертов поддерживают UPA/PAI1 как маркер целесообразности ХТ.

Такие коммерческие оценочные шкалы (Scores), как OncotypeDX® и MammaPrint®, уже используются для определения прогноза. OncotypeDX®, как было показано, предсказывает чувствительность к ХТ у пациентов, положительных по ЭР и ПР.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Эксперты считают, что аргументами за применение ХТ являются: высокая степень злокачественности; высокая пролиферация, определенная по Ki-67; низкий статус по ЭР и ПР; HER2-позитивный, «трижды негативный» статус при обычно встречающейся форме инвазивно-дуктальной карциномы. Большинство этих факторов учитывают при определении опухолевого подтипа (табл. 2). Не достигнут полный консенсус при обсуждении вопроса о пороге показаний для включения в курс лечения у больных с подтипами РМЖ «Люминальный А» или «Люминальный В» (HER2-негативный РМЖ). Что касается распространенности процесса, то эксперты не считают, что наличие позитивных ЛУ само по себе является показанием к ХТ, хотя заметное большинство специалистов используют ее, если в патологический процесс вовлечено более 3 ЛУ.

ХТ при разных подтипах РМЖ. В большинстве своем эксперты согласны с тем, что РМЖ подтипа «Люминальный А» наименее чувствителен к ХТ, и нет схемы ХТ или ее режимов, предпочтительных при этом подтипе РМЖ.

Эксперты считают, что при «Люминальном В» РМЖ в химиотерапевтические режимы следует включать как антрациклины, так и таксаны. В то же время эксперты не смогли определить режим ХТ, предпочтительный при «HER2-позитивном» РМЖ, хотя все же большинство одобрили включение в схемы лечения как антрациклинов, так и таксанов.

При «Трижды негативном» РМЖ (обычно дуктального типа) группа экспертов поддержала включение в схемы лечения антрациклинов, таксанов и алкилирующих агентов (обычно циклофосфамида), но не поддержала рутинное использование цисплатина или карбоплатина. По мнению чуть более половины группы экспертов, режимы ХТ «большой плотности» (*dose – dense*) целесообразны у таких больных, но экспертная группа категорически возражает против включения в схемы антиангиогенной терапии до проведения клинических испытаний.

Системная ХТ у пожилых. Мета-анализ Оксфордской группы EBCTCG выявил схожую пользу системной терапии во всех возрастных группах при низкой экспрессии ЭР. В исследовании CALGB 49907 показаны худшие результаты при использовании у пожилых 1 химиотерапевтического препарата, чем при стандартной комбинированной ХТ I поколения [22]. В испытании SWOG 8814 продемонстрировано общее улучшение при использовании схемы CAF с последующим лечением тамоксифеном в сравнении с результатами применения только тамоксифена у больных в постменопаузе с эндокриночувствительным РМЖ [3] (правда, эти результаты наблюдались прежде всего у пациентов с такими неблагоприятными прогностическими признаками, как низкие уровни ЭР, метастатическое поражение 4 и более ЛУ, высокие показатели по шкале рецидива: >30 по Oncotype DX).

Трастузумаб. Эксперты единогласно поддерживают применение в течение 1 года трастузумаба как стандартного адъювантного лечения у больных с «HER2-позитивным» РМЖ, большинство готово расширить это лечение для больных с pT1 b (но не с pT1 a pN0). Трастузумаб, назначаемый на более короткий срок (<1 года), рассматривают как субоптимальное лечение. По мнению экспертов, это лучше, чем лечение вообще без трастузумаба, когда экономические ресурсы ограничены. В то же время сейчас, пока еще неизвестны результаты испытания HERA, эксперты не поддерживают продолжения адъювантной терапии на срок свыше 1 года. Хотя предпочтительнее одновременное начало лечения трастузумабом и ХТ, эксперты считают приемлемым и последовательное их применение (трастузумаб после завершения ХТ). Экспертная группа не одобряет использование трастузумаба без ХТ, если ХТ могла бы проводиться, но допускает такую возможность в обстоятельствах, когда ХТ не может быть назначена и проведена.

Адъювантное лечение трастузумабом в исследовании TSCCTG№ 9831 предполагало рандомизацию больных на группы, в которых трастузумаб назначался одновременно с ХТ или вслед за ней. Анализ, представленный на SABCS-2009, свидетельствует о превосходстве безрецидивной выживаемости (DFS) при одновременном назначении.

АНТИ-HER2-ТЕРАПИЯ БЕЗ ХИМИОТЕРАПИИ

Исследования метастатического РМЖ или неoadъювантных программ продемонстрировали активность трастузумаба и других анти-HER2-агентов без ХТ, хотя обычно она меньше, чем при комбинации этих средств с ХТ.

Соответствующих данных, полученных при адъювантном лечении, нет, однако представляется логичным предложить только анти-HER2-терапию или в комбинации с эндокрино-терапией (при ЭР+РМЖ). Такое лечение может быть эффективным у больных, которым по разным причинам невозможно назначить цитотоксическую терапию.

Двойное ингибирование (подавление) HER2 препаратами с различными механизмами действия, как уже показано, превосходит терапию 1 агентом в неoadъювантных исследованиях [14]. Эта концепция сейчас проверяется в исследовании ALTTO. Дальнейшее изучение механизма действия трастузумаба прояснит роль антигелиозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [30].

Представляет интерес STEPP-анализ испытания адьювантного применения трастузумаба (NSABP 13–31). Изучали степень экспрессии HER2 mRNA и соответствующую пользу от применения трастузумаба у больных ЭР-позитивным и ЭР-негативным РМЖ. Поражительными оказались результаты применения трастузумаба у больных с ЭР-позитивным РМЖ: в этой группе трастузумаб, судя по показателям 8-летней безрецидивной выживаемости, был эффективен только у больных с высоким уровнем экспрессии HER2 mRNA. Больные с ЭР-негативным РМЖ, напротив, получили определенную пользу от трастузумаба при любом уровне экспрессии mRNA, хотя количественно польза все же была заметнее у тех, кто имел высокие уровни HER.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ

Большое и всевозрастающее число препаратов, нацеленных на специфические мутации, свидетельствует о необходимости индивидуального мутационного анализа каждой опухоли для выбора комбинации агентов с целью блокирования множества патологических путей [4].

Из 394 генов, имеющих отношение к возникновению рака у человека, около 10% передаются по наследству (*germline*), что приводит к увеличению предрасположенности к раку [9]. Среди них лучше всего изучены гены BRCA1 и BRCA2, но другие, включая TP53, PTEN и CDH1, также увеличивают риск развития РМЖ.

BRCA1 и BRCA2, ассоциированные с РМЖ, чувствительны к ДНК-повреждающим агентам, таким как цисплатин [12]. Ожидается получение результатов рандомизированных сравнений такой терапии со стандартными химиотерапевтическими режимами.

При наличии опухолевых дефектов в гомологичной рекомбинации восстановление ДНК (DNArepair), подавление энзимной системы PARP может приводить к «системной летальности», увеличивая клеточную гибель [34]. Это особенно хорошо прослеживается у носителей мутации BRCA1 и BRCA2. У таких пациентов даже 1 агент из ингибиторов PARP – препарат олапариб (Olaparib) – вызывал существенный ответ опухоли. В других случаях «Трижды негативного» РМЖ редко наблюдается ответ на лечение 1 ингибитором PARP [34]. У таких пациентов ДНК-повреждающие цитотоксические химиопрепараты в настоящее время исследуются в комбинации с ингибиторами PARP.

ЭНДОКРИННАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Эксперты считают назначение только тамоксифена или супрессию овариальной функции+тамоксифен приемлемыми, хотя подчеркивают, что предпочитают только тамоксифен. У больных с противопоказаниями к тамоксифену одобрена супрессия только овариальной функции; в то же время считается также приемлемой комбинация супрессии овариальной функции с ингибиторами ароматазы.

Недавний анализ испытания NSABPB-30 [32] подтвердил выводы испытания IBCSG 13–93 и показал, что аменорея, вызванная ХТ, ассоциируется с существенным улучшением безрецидивной выживаемости. При ре-анализе в испытании NSABP, как и в испытании IBCSG, этот эффект был ограничен подгруппой больных с ЭР-положительным РМЖ.

ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Мнения экспертов разделились поровну по вопросу о том, все ли женщины в постменопаузе должны получать ингибиторы ароматазы (если они доступны и нет противопоказаний), но существенную поддержку получило мнение о назначении ингибиторов ароматазы больным с пораженным ЛУ. Большинство экспертов полагают, что отобранных пациенток можно лечить одним тамоксифеном, а также переключиться на тамоксифен при плохой переносимости ингибиторов ароматазы. По мнению экспертов, для назначения ингибиторов ароматазы необходима уверенность в том, что пациентки действительно находятся в постменопаузе по клиническим или биохимическим критериям. Экспертная группа считает, что 5-летнего лечения ингибиторами ароматазы достаточно, большинство против расширения этих сроков даже при наличии метастатических ЛУ или у более молодых пациенток в постменопаузе (моложе 55 лет). Эксперты почти единогласно выступили за отказ от теста на CYP2 D6 для определения типа эндокринной терапии.

В число механизмов резистентности к эндокринотерапии входят ряд факторов роста, интегринов, стресс-киназ и некоторых молекулярных патогенетических путей, включая PI3 K/АКТ и MEK/MAPK [24]. Преодолеть резистентность к эндокринотерапии можно, ингибируя ее механизмы, определяемые при биопсии опухоли [1].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

По мнению большинства экспертов, неоадьювантная цитотоксическая терапия важна для обеспечения возможности выполнения органосохраняющих операций. Отмечается также улучшение прогностической информации, ассоциирующей с патоморфологическим полным регрессом опухоли в ответ на такую терапию, особенно у больных с «HER2-позитивным» РМЖ [13] и «Трижды негативным» РМЖ [11]. Неоадьювантная ХТ позволяет рано заменить неэффективный режим [19].

Исследование NOAH [22] ясно показало явное (в 2 раза) увеличение частоты полных патоморфологических ответов и 3-летней безрецидивной выживаемости при включении в неоадьювантное лечение трастузумаба у больных с «HER2-позитивным» РМЖ.

В популяцию больных с «Трижды негативным» РМЖ входят пациенты, чувствительные к ДНК-повреждающим агентам – таким, как цисплатин. В неоадьювантных исследованиях, в которых изучалось применение цисплатина, продемонстрирован полный морфологический регресс (pGR) в 22–44% случаев. В то же время в 10 из 12 случаев с мутацией BRCA1 достигнут полный морфологический ответ (pCR) при использовании только цисплатина [6, 14].

Эксперты считают, что выбор неоадьювантной ХТ необходимо проводить с учетом таких же базисных критериев, как и выбор послеоперационного лечения. Они поддерживают внедрение анти-HER-препаратов в неоадьювантную терапию больных с HER2-позитивным РМЖ, но отрицают целесообразность двойной анти-HER2 таргетной терапии в настоящее время. Эксперты не являются сторонниками назначения цитотоксической неоадьювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высокоэндокриночувствительных опухолях [31].

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ

Экспертная группа почти единогласно поддерживает применение эндокриноterapiи у женщин в постменопаузе с высокоэндокриночувствительным РМЖ [30] и считает, что такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4–8 мес.

БОЛЬНЫЕ С МИНИМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОТСУТСТВИЕМ ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Когорту пациенток, не получавших адъювантную системную терапию по данным онкологического регистра Датской группы по РМЖ, сравнивали с общей датской популяцией для определения смертности, связанной с диагнозом РМЖ. При отсутствии других факторов риска пациентки в возрасте 50 лет и старше с минимальной (1–10 мм) опухолью имели риск смерти, сравнимый с таковым в соответствующей общей популяции. В противоположность этому у более молодых пациенток со схожими опухолями риск смерти был выше, чем в общей популяции женщин [11].

Определение подтипов РМЖ значительно облегчает оценку показаний к терапии, так как в подтипы входят многие факторы риска и прогностические признаки, использовавшиеся по отдельности в предыдущих рекомендациях. В соответствии с подтипами показаны: больным с «Люминальным А» РМЖ – только эндокринотерапия (исключая случаи высокого риска), с «Люминальным В» РМЖ – химиоэндокринотерапия, добавление анти-HER2-терапии – при наличии экспрессии HER2 и ХТ – всем больным с «Трижды негативным» инвазивным протоковым РМЖ.

Литература

1. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашян Г. А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. – М., «МЕДпресс-информ», 2011. – 96 с.
2. Aebi S., Sun Z., Braun D. et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX // *Ann. Oncol.* – 2011; 1:22: 179–189.
3. Albain K., Barlow W., Ravdin P. et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2009; 374: 2055–2063.
4. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor – positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009; 27 (6): 2630–2637.
5. Blows F., Driver K., Schmidt M. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies // *PLoS. Med.* – 2010; 7: 279.
6. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010; 28: 375–379.
7. Cheang M., Chia S., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2009; 101: 736–750.
8. Coleman R. Adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. – San Antonio: Texas, 8–12 December 2010. – (Abstr. 226).
9. Daly M., Axilbund J., Buys S. et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian // *J. Natl. Compr. Cane Netw.* – 2010; 8: 562–594.
10. Dignam J., Ducic V., Anderson S. et al. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2009; 116: 595–602.
11. Ejlertsen B. Characteristics of breast cancer patients unlikely to benefit from adjuvant therapy // *The Breast.* – 2011; 20 (Suppl 1): 14.
12. Garber J. Germline genetic predisposition: Treatment options // *Breast.* – 2011; 20: 1: 11.
13. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet.* – 2010; 375: 377–384.
14. Ginni L., Pienkowski T., Semiglazov V. Addition of pertuzumab to trastuzumab – based neoadjuvant chemotherapy in women with HER2 – positive breast cancer // *Breast.* – 2011; 20: 73.
15. Giuliano A., Hunt K., Ballman K. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis // *JAMA.* – 2011; 305: 569–575.
16. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 // *Ann. Oncol.* – 2009; 20: 1319–1329.
17. Hammond M., Hayes D., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010; 28: 2784–2795.
18. Hammond M., Hayes D., Wolff A. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2011; 29: 1152–1162.
19. Kaufmann M., Hortobagyi G., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update // *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24: 1940–1949.
20. Krag D., Anderson S., Julian T. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2010; 11: 927–933.
21. Millikan R., Newman B., Tse C. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2008; 109: 123–139.
22. Muss H., Berry D., Cirincione C. et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 360: 2055–2065.
23. Nielsen T., Parker J., Leung S. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2010; 16: 5222–5232.
24. Osborne C., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer // *An. Rev. Med.* – 2011; 62: 233–247.
25. Parker J., Mullins M., Cheang M. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // *J. Clin. Oncol.* – 2009; 27: 1160–1167.
26. Perou C., Sorlie T., Eisen M. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* – 2000; 406: 747–752.
27. Phipps A., Buist D., Malone K. et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers // *Cancer. Causes Control.* – 2011; 22: 399–405.
28. Phipps A., Chlebowski R., Prentice R. et al. Body size, physical activity, and risk of triple- negative and estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2011; 20: 454–463.

29. Prat A., Perou C. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer // *Mol. Oncol.* – 2011; 5: 5–23.

30. Semiglazov V., Semiglazov V., Dashyan G. et al. Randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // *Cancer.* – 2007; 110: 244–254.

31. Semiglazov V., Semiglazov V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004; 22: 519.

32. Swain S., Jeong J-H., Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363: 2268–2270.

33. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // *Lancet.* – 2008; 371: 1098–1107.

34. Tutt A., Robson M., Garber J. et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* – 2010; 376: 234–244.

35. Vaidya J., Joseph D., Tobias J. et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial // *Lancet.* – 2010; 376: 91–102.

36. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2010; 124: 141–151.

37. Whelan T., Pignol J., Levine M. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 513–520.

38. Wolff A., Hammond M., Schwartz J. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007; 25: 118–145.

TREATMENT STRATEGY FOR BREAST CANCER, BASED ON IDENTIFICATION OF ITS BIOLOGICAL SUBTYPES

Professor **V.F. Semiglazov**¹, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V.V. Semiglazov**², MD; **G. Dashyan**¹, Candidate of Medical Sciences; **T. Semiglazova**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Manikhas**³

¹N.N. Petrov Oncology Research Institute, ²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg Medical University; ³City Clinical Cancer Dispensary, Saint-Petersburg
The 12th International Breast Cancer (BC) Conference in St. Gallen (2011) has adopted the new approach to planning therapy for BC, which is based on the recognition of its biological subtypes. Thus, endocrine therapy is only recommended for the "Luminal A" subtype, which is also part of the treatment of the "Luminal B" subtype. Chemotherapy (CT) (even involving endocrine therapy) is considered to be indicated in the majority of patients with the "Luminal B" subtype and in patients with HER-2-positive or thrice negative ductal BC (trastuzumab is added to CT for HER2-positive BC).

There is progress in the better quality of local options of treatment without loss of its efficiency. Accelerated radiotherapy and refusal to have complete axillary dissection in certain circumstances are open to wider application.

Key words: breast cancer, biological subtypes, therapy.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА: ТРУДНОСТИ НА ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ПРЕОДОЛЕНИЕ

Т. Богатырева¹, доктор медицинских наук,

А. Столбовой², доктор медицинских наук,

М. Копп³, доктор медицинских наук,

И. Королева³, доктор медицинских наук, **Ю. Яннаева**³

¹МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск, ²РМАПО,

Москва, ³Самарский клинический онкологический диспансер

E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Обсуждены проблемы, возникающие при воспроизведении современных программ лечения лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) в специализированных учреждениях федерального и регионального уровней и в общей лечебной сети; показана необходимость создания общероссийской программы. Предложены организационные пути улучшения медицинской помощи данной категории пациентов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, стандарты лечения, лекарственная токсичность, коррекция схем лечения.

Переход к использованию системы обязательного медицинского страхования (ОМС) остро ставит проблему соответствия лечения конкретного больного некоему стандарту. Страховыми компаниями обозначаются штрафные санкции для случаев отклонений от него. При этом забывается призыв старых русских врачей – «лечить больного, а не болезнь».

Трактовка термина «стандарт лечения» в России довольно расплывчата и несет на себе отпечаток административно-финансового решения проблемы. При лимфоме Ходжкина (ЛХ) требуется не менее 10 лет наблюдения, чтобы реально оценить возможности и недостатки новой схемы лечения, а именно: соотношение эффективности и нежелательных отдаленных последствий. Поэтому ежегодно крупные медицинские сообщества Европы и Америки утверждают и пересматривают стандартные рекомендации для лечения больных ЛХ вне исследовательских протоколов. Рекомендации составляют эксперты на основе принципов доказательной медицины – приоритет отдается программам, прошедшим рандомизированные исследования с наилучшим соотношением эффективности–переносимость. Эти программы «вчерашнего дня» существенно отличаются от изучаемых протоколов лечения ЛХ, которые обсуждаются на съездах и симпозиумах и могут стать основой новых «стандартов» не ранее чем через 5 лет. России с ее крупными исследовательскими центрами еще предстоит создать национальный стандарт, которого потребует система ОМС.

МРНЦ располагает многолетним опытом разработок в области лечения ЛХ (лимфогранулематоз). На его базе в Обнинске с 1971 г. функционировал Всесоюзный центр по диагностике и лечению лимфогранулематоза. Стратегия раз-