

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы - самая часто встречающаяся онкологическая патология у женщин России, стран Северной Америки и Европы.

Заболеваемость раком молочной железы в России

В 2018 г. в России выявлено 71312 новых случаев РМЖ (+ 1187 случая - неинвазивная карцинома), что составляет 89,9 на 100 000 женского населения.

Прирост заболеваемости за 10 лет составляет 32,2%

Смертность в России в 2018 составила 22295 (31,2%)

Факторы риска развития РМЖ

- Генетические (наличие случаев рака молочной железы в семейном анамнезе)
- Мутация генов супрессоров
 - BRCA1\BRCA2,
 - TP53
 - CHEK2
 - ATM
 - NBN и др.
- Репродуктивные
- Раннее менархе
- Менопауза после 50 лет
- Отсутствие родов или первые роды в возрасте старше 30 лет
- Грудное вскармливание снижает риск РМЖ на 4,3% за каждый год
- Факторы образа жизни
- Регулярный прием алкоголя
- Прием заместительной гормональной терапии
- Употребление в пищу большого количества жиров
- Ожирение в постменопаузе, отсутствие регулярных физических упражнений
- Проллиферативные процессы в ткани молочных желез
- Облучение молочных желез

Диагностика

При подозрении на рак молочной железы необходимо провести тройной диагностический тест. Он включает в себя:

- клинический осмотр и пальпацию
- маммографию и/или УЗИ молочных желез
- биопсию с цитологическим или гистологическим исследованием

Клинический осмотр

- Оценка симметричности молочных желез
- Оценка наличия или отсутствия кожных симптомов:
 - Втяжение кожи в проекции опухоли или другие виды деформации
 - Изменение цвета и фактуры кожных покровов
 - Отек
 - Гиперемия
 - Симптом «лимонной корки»
 - Изъязвление
- Изменения со стороны сосково-ареолярного комплекса
- Втяжение соска
- Изъязвление (характерно для рака Педжета)
- Выделения из соска геморрагического характера
- Пальпация с целью выявления зон уплотнения
 - Симптом Кенига – положительный при сохранении уплотнения при переводе пациентки в горизонтальное положение
 - Симптом площадки - невозможность создания складки над опухолью
 - Наличие пальпируемого образования и характеристика злокачественной опухоли: неровная, бугристая поверхность, нечеткие границы, несмещаемость.
- Определение локализации и измерение первичной опухоли в двух максимальных точках
- Оценка состояния региональных лимфатических узлов (региональные лимфоузлы - это те группы лимфатических узлов, куда осуществляется региональное метастазирование. При раке молочной железы это - аксиллярные, подключичные, надключичные и загрудинные лимфатические узлы)

Инструментальные методы исследования

- Маммография
- УЗИ молочных желез и региональных зон
- МРТ молочных желез с контрастным усилением
- Биопсия опухоли с целью верификации
- Тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием
- Биопсия опухоли с целью верификации и оценки биологического подтипа
- Core-биопсия опухоли или открытая биопсия с гистологическим исследованием и иммуногистохимическим анализом

После установления диагноза рак молочной железы проводится оценка распространения опухоли. Применяются следующие методы исследования:

- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ печени
- Радиоизотопное исследование костей скелета
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ)

Дополнительные исследования:

- Рентгенография костей скелета
- КТ, МРТ органов грудной и брюшной полости, костей скелета

Классификация рака молочной железы

1. Первичная опухоль (T)

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — нет признаков первичной опухоли.

Tis (DCIS) протоковый рак in situ.

Tis (LCIS) дольковый рак in situ.

Tis (Paget) — рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком in situ (DCIS и/или LCIS) подлежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоциированную с раком Педжета, следует классифицировать на основании ее размеров и характеристик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано.

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении.

- T1mic — микроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении.
- T1a — опухоль >1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении.
- T1b — опухоль >5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении.
- T1c — опухоль >10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении.

T2 — опухоль >20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении.

T3 — опухоль >50 мм в наибольшем измерении.

T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки).

- T4a — распространение на грудную стенку; инвазия грудных мышц без вовлечения в процесс элементов грудной стенки не должна классифицироваться как T4
- T4b — изъязвление и/или ипсилатеральные сателлитные кожные узелки и/или отек (включая положительный симптом «лимонной корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака I.
- T4c — признаки, перечисленные в пп. T4a и T4b.
- T4d — воспалительный (отечный) рак.

2. Регионарные лимфатические узлы (N)

Nx — состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (т.е. удалены ранее).

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — метастазы в ипсилатеральных смещаемых подмышечных лимфатических узлах I–II уровня.

N2 — метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I–II уровня, спаянных или фиксированных между собой или с подлежащими тканями, либо клинически определяемые метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах при отсутствии клинически определяемого поражения подмышечных лимфатических узлов.

- N2a — метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I–II уровня, спаянных или фиксированных между собой или с подлежащими тканями.
- N2b — клинически определяемые метастазы только в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах при отсутствии клинически определяемого поражения подмышечных лимфатических узлов I–II уровня.

N3— метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах (III уровня) в сочетании или без метастазов в подмышечных лимфатических узлах I–II уровня, либо клинически определяемые метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных лимфатических узлах в сочетании с клинически определяемыми метастазами в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I–II уровня, либо метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов.

• N3a — метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах.

N3b — метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах.

• N3c — метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах.

3. Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Стадия 0	$T_{is} N_0 M_0$	Внутрипротоковый рак (протоковая карцинома <i>in situ</i>)
Стадия I	$T_1^{\ddagger} N_0 M_0$	Опухоль небольшого размера, без метастазов в лимфоузлы
Стадия II A	$T_{0,1} N_0 M_0$ $T_1^{\ddagger} N_1 M_0$ $T_2 N_0 M_0$	2-5 см • клинически определяемые лимфоузлы, не фиксированные друг к другу или к прилегающим структурам (коже или грудной стенке)
Стадия II B	$T_{2,1} N_0 M_0$ $T_3 N_0 M_0$	2-5 см (кроме $T_3 N_0 M_0$) • позитивные аксиллярные лимфоузлы, не фиксированные друг к другу или к прилегающим структурам (коже или грудной стенке) (кроме $T_3 N_0 M_0$)
Стадия III A	$T_{0,2} N_0 M_0$ $T_1^{\ddagger} N_2 M_0$ $T_2 N_2 M_0$ $T_3 N_1 M_0$ $T_3 N_2 M_0$	Местно-распространенный рак, который является операбельным с технической точки зрения • Размер опухоли более 5 см с пальпируемыми лимфоузлами (кроме $T_{1-3} N_2 M_0$) • Опухоль любого размера с фиксированными лимфоузлами (кроме $T_3 N_1 M_0$)
Стадия III B	$T_4 N_0 M_0$ $T_4 N_1 M_0$ $T_4 N_2 M_0$	Неоперабельный с точки зрения достижения «чистых» краев хирургической резекции • Опухоль любого размера с распространением на кожу или грудную стенку
Стадия III C	Любое $T N_3 M_0$	Метастазы в подключичные, загрудинные или надключичные лимфоузлы при любом размере опухоли

Стадия IV	Любое T любое N M ₁	Отдаленные метастазы <ul style="list-style-type: none"> • Инвазия первичной опухоли в грудную стенку с наличием внутриплеврального компонента • Рецидив в области грудной стенки
-----------	--------------------------------	--

Хирургическое лечение

Современные подходы к хирургическому лечению рака молочной железы ставят перед собой различные задачи, в числе которых: удаление первичной опухоли (одной или несколько) в пределах здоровой ткани, удаление лимфатических узлов, пораженных метастазами из аксиллярной зоны со стороны опухоли, а также сохранение качества жизни (функции верхней конечности, адекватного эстетического вида оперируемой области). Выбор метода оперативного вмешательства определяется стадией, размером первичной опухоли, ее локализацией, биологическим типом и другими факторами.

Виды оперативных вмешательств при раке молочной железы

Мастэктомия (удаление всей ткани молочной железы)

- Модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц (по Маддену). Производится удаление всей ткани молочной железы с кожей и сосково-ареолярным комплексом, аксиллярной лимфодиссекцией или биопсией «сигнального» лимфоузла с сохранением грудных мышц.

Биопсия «сигнальных» лимфоузлов - это использование радиоизотопа или красителя для поиска и селективного удаления «сигнальных» лимфоузлов. «Сигнальными» называются лимфатические узлы, куда направляется лимфоотток от молочной железы в первую очередь. Соответственно, первые метастазы локализуются именно в этих лимфоузлах. Поиск, идентификация и гистологическое исследование этих лимфоузлов во время операции позволяет определить степень вовлечения в опухолевый процесс этой зоны, что необходимо для стадирования.

- Кожесохраняющая мастэктомия (в комбинации с одномоментной реконструкцией молочной железы). Производится удаление всей ткани молочной железы и сосково-ареолярного комплекса. Сохранение «кожного чехла» молочной железы. Подобная техника позволяет сохранить естественные контуры молочной железы и в значительной степени улучшает результаты реконструкции.

- Подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса (в комбинации с одномоментной реконструкцией молочной железы). Выполняется удаление всей ткани молочной железы с сохранением «кожного чехла» молочной железы и сосково-ареолярного

комплекса. Подобная техника позволяет получить самые лучшие эстетические результаты при реконструкции молочной железы.

Онкопластические органосохраняющие операции

- С замещением дефекта перемещенным лоскутом (торако-дорзальный лоскут - ТДЛ, LICAPS и др.)
- Редукционные варианты
- С замещением дефекта локальными glandулярными лоскутами

Органосохраняющие операции

- Радикальная резекция (квадрантэктомия)
- Лампэктомия (резекция опухоли в пределах здоровых тканей)

При отсутствии противопоказаний – методом выбора является онкопластическая или органосохраняющая операция с обязательным проведением лучевой терапии.

Онкопластические органосохраняющие операции выполняются с перемещенным лоскутом. При необходимости удаления более чем 30% ткани молочной железы, образовавшийся дефект может быть замещен перемещенным кожно-мышечным или кожно-фасциальным лоскутом ТДЛ, LICAPS и др.) Такой тип онкопластических операций получил название «замещение объема» (volume displacement).

Онкопластические органосохраняющие операции с элементами редукционной маммопластики сочетают в себе элементы органосохраняющей и эстетической хирургии. Они позволяют убрать большой объем ткани вокруг опухоли с возможностью ремоделирования объема и формы. Центральная локализация очага не является противопоказанием к органосохраняющей операции.

Онкопластические органосохраняющие операции с перемещением паренхиматозных лоскутов (volume displacement). Они позволяют выполнить минимальные доступы с широкой отслойкой кожно-жировых лоскутов и выполнить резекцию опухоли в пределах здоровых тканей, ремоделировать ткань с закрытием дефекта и восстановить объем без коррекции противоположной железы.

Радикальная резекция (квадрантэктомия) - «классическая» органосохраняющая операция, удаляющая фрагмент опухоли с тканью в пределах квадранта и кожным лоскутом. Недостатком является неизбежная деформация оперируемой молочной железы и асимметрия, которая усиливается из-за фиброза после проведенной лучевой терапии .

Лампэктомия - удаление опухоли в пределах здоровых тканей с отступом не менее 1 см. Разрез производится в проекции опухоли, удаление кожи минимально или не выполняется. Дефект ткани ушивается. Лимфодиссекция или биопсия «сигнальных» лимфоузлов выполняется через отдельный доступ в подмышечной области.

Необходимым является маркировка краев резекции для срочного или планового гистологического исследования. Исследуется минимум 4 края.

Тушью маркируются внешние зоны краев. Частота повторных интраоперационных резекций зависит от типа опухоли и качества морфологического исследования.

Противопоказания к органосохраняющему лечению

- Опухоль более 4 см*а
- Отношение размера опухоли к размеру молочной железы, не позволяющее выполнить адекватную с точки зрения эстетики резекцию*б
- Инфильтративно-отечные формы
- Мультицентричность
- Мутации генов BRCA*с
- Противопоказания к лучевой терапии
- беременность
- проведенная ЛТ по поводу другого заболевания
- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия)

* относительные противопоказания а, б – органосохраняющее лечение может быть выполнено после успешной предоперационной системной терапии
с- несмотря на более высокую частоту рецидивов, нет убедительных данных о том, что органосохраняющее лечение противопоказано при мутациях BRCA

Реконструкция молочной железы (методы)

- Реконструкция молочной железы с использованием силиконовых имплантатов
 - Установка имплантата одновременно с мастэктомией (direct-to-implant)
 - Установка на первом этапе тканевого экспандера, растяжение его в течение нескольких месяцев и замена на постоянный эндопротез на втором этапе
- Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на широчайшей мышце спины (в комбинации с имплантатом или без)
- Реконструкция молочной железы с использованием поперечного нижнего абдоминального лоскута (на прямой мышце живота (TRAM) или в свободном микрохирургическом варианте (free TRAM, DIEP))

Паллиативные оперативные вмешательства

- Санационные оперативные вмешательства для снижения летальности от осложнений и улучшения качества жизни.

Превентивная хирургия

Профилактические мастэктомии и сальпингоовариоэктомии у носителей мутаций BRCA выполняются для снижения высокого риска заболевания раком молочной железы и яичников.

Резюмируя про хирургическое лечение и реконструкцию молочной железы можно отметить следующее:

- При ранних стадиях и отсутствии противопоказаний более агрессивные вмешательства не влияют на увеличение общей выживаемости в сравнении с органосохраняющими в комбинации с лучевой терапией
- Качество жизни, наряду с показателями выживаемости должно учитываться при выборе метода хирургического лечения.
- Реконструктивные операции не влияют на показатели выживаемости, поэтому должны выполняться одновременно с хирургическим лечением РМЖ
- Не существует универсальных методов реконструкции. На выбор методики влияют конституциональные особенности пациентки, локализация и характер роста опухоли, наличие в плане лечения лучевой терапии, а также предпочтения самой пациентки

Лучевая терапия

Основная цель лучевой терапии – снижение риска развития региональных рецидивов и повышение показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Показания к лучевой терапии:

- Местнораспространенный рак T4
 - Органосохраняющее лечение
 - Метастазы в региональные лимфоузлы
- Суммарная очаговая доза (СОД)=45-50 Гр

Прогностические и предиктивные факторы при раке молочной железы

Прогностические факторы - коррелирующие с или определяющие течение и исход заболевания. Предиктивные факторы – предсказывающие ответ на лекарственное лечение. Важным прогностическим значением обладает стадия заболевания - размер опухоли, поражение метастазами лимфоузлов и, наиболее всего - наличие отдаленных метастазов. Увеличение размера опухоли существенно снижает показатели выживаемости. Увеличение числа пораженных лимфоузлов в подмышечной области, а также поражение лимфоузлов в других региональных зонах: подключичной, за грудиной, надключичной снижает показатели выживаемости.

Факторы прогноза, не связанные со стадией

- Возраст (<35 лет – группа плохого прогноза)
- Менструальная функция (менопауза – фактор благоприятного прогноза)
- Рецепторный статус (ER, PR), гормоночувствительность опухоли
- Степень злокачественности (G1-3)

- Гиперэкспрессия HER2/neu (чувствительность к моноклональным антителам HER2/neu)
- Индекс пролиферации Ki-67

Степень злокачественности опухоли – комплексное понятие, включающее несколько морфологических признаков. Низкая степень злокачественности говорит о хорошем прогнозе, высокая - о плохом.

ER и PR статус (наличие или отсутствие экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону): прогностический и предиктивный фактор рака молочной железы. Он должен оцениваться в каждой первичной опухоли и может быть измерен в рецидивных или метастатических опухолях. Этот фактор является критерием отбора пациентов, опухоли которых чувствительны к гормонотерапии. Наличие экспрессии ER и PR является независимым фактором благоприятного прогноза.

Пациенты с опухолями с отсутствием экспрессии нечувствительны к гормонотерапии. Напротив, пациенты с опухолями с высоким уровнем экспрессии гормонов рассматриваются как потенциально высокочувствительные к гормонотерапии. Гиперэкспрессия HER2/neu – прогностический и предиктивный фактор. HER-2/neu (также называемый erbB-2) – это ген, кодирующий рецептор типа 2 для человеческого эпителиального фактора роста. Обнаружено, что этот рецептор в умеренных количествах присутствует на некоторых нормальных клетках, и, как следует из его названия, участвует в ответе клетки на ростовые факторы. Увеличение количества копий гена HER-2/neu приводит к усилению экспрессии белка HER2 на мембране клетки, и, как предполагается, может вести к усилению клеточной пролиферации, потере апоптоза. Гиперэкспрессия HER2/neu –независимый фактор неблагоприятного прогноза. Также этот фактор является предиктивным в отношении таргетной анти HER2 – терапии.

Иммуногистохимическая оценка статуса экспрессии HER2 основана на реакции моноклональных антител к рецептору HER2 и является полуколичественной:

- 0 -1+ - отсутствие гиперэкспрессии
- 2+ - результат промежуточный, требующий дополнительного исследования методами FISH
- 3+ - наличие гиперэкспрессии

FISH — метод микроскопии в темном поле, в котором используются ДНК зонды, связанные с флуоресцентной меткой для количественного определения уровня амплификации гена HER2. При этом зонд HER2 связывается с локусом гена HER2 на 17 хромосоме, а зонд CEP17 связывается с центромерным участком 17 хромосомы. Результат оценивается как соотношение числа копий гена HER2 к числу копий 17 хромосомы. FISH-положительным считается образец, в котором соотношение HER2:CEP17 больше или равно 2,0.

Гибридизация *in situ* часто используется для подтверждения неопределенных результатов иммуногистохимического анализа (ИГХ), но также может быть использована как начальный метод определения HER2 статуса опухоли молочной железы. Пациентки, чьи образцы оценены как положительные при гибридизации *in situ* при первичном FISH тестировании, направляются на анти-HER2-терапию. Когда ИГХ используется в качестве исходной методологии тестирования, гибридизация *in situ* должна выполняться при всех ИГХ 2+ результатах для подтверждения HER2 статуса и определения количественной оценки амплификации гена HER2.

Индекс пролиферации Ki-67. Пролиферативная активность клеток опухолей человека коррелирует со степенью их гистологической и биологической злокачественности, в последние годы иммуногистохимический анализ - определение индекса пролиферации при исследовании экспрессии Ki-67 (MIB-1) является необходимым рутинным исследованием при онкологических заболеваниях.

Многие факторы, влияющие на течение и исход онкологических заболеваний, опосредуют свое патогенетическое действие на опухоль через изменение пролиферативной активности. Оценивать пролиферативную активность опухолевых клеток необходимо не только для определения биологических характеристик опухолей, но и для селективного подхода к выбору терапии. Ki-67-димерная молекула, имеющая тесную связь с 10-й хромосомой, конкретная роль этого протеина в процессе клеточного деления до сих пор точно не выяснена. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде.

Индекс пролиферации < 20% - благоприятный прогноз

Индекс пролиферации > 20% - неблагоприятный прогноз

Большое значение в клинической практике сыграло, и, возможно, сыграет еще большее значение в ближайшем будущем выделение групп рака молочной железы на основании экспрессии более тысячи различных генов. Корреляция экспрессии этих генов с известными прогностическими группами, позволило выделить несколько клинически значимых групп. Названия этих групп являются общепринятыми в настоящее время в терминологии современной онкологии.

Также было доказано, что данные генетических исследований коррелируют фенотипическими признаками различных типов рака молочной железы, что позволило определить принадлежность к той или иной группе на основании данных иммуногистохимического исследования.

Принципы деления РМЖ на подтипы

Молекулярный подтип РМЖ	Клинико-морфологические характеристики
Luminal A	Luminal A ER и PR положительный, HER2 – негативный, низкий Ki-67 (<20%)
Luminal B	Luminal B ER и PR положительный, HER2 – негативный, высокий Ki-67 (>20%)
Erb-B2 overexpression	HER2-positive гормонопозитивный ER и PR положительный, HER2 – позитивный, любой Ki-67 HER2-positive (не люминальный) ER и PR отрицательный, HER2 – позитивный
Basal-like	Triple-negative (протоковый) ER и PR отрицательный, HER2 – негативный

Сегодня клиническое значение имеют группы Люминального А, основными биологическими характеристиками которого являются высокий уровень рецепторов эстрогенов и низкий пролиферативный индекс. Нетрудно догадаться, что эта группа имеет наилучший прогноз. Группу рака молочной железы Люминального В составляют опухоли с экспрессией гормонов, но высоким индексом пролиферации. Также в эту группу входят гомоночувствительные HER2- позитивные опухоли. Далее группа HER2 с отсутствием экспрессии гормонов, но гиперэкспрессией HER2/neu. Худшей в прогностическом отношении является группа базальноподобных опухолей с тройным-негативным фенотипом.

Системная терапия рака молочной железы (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия) назначается в зависимости от принадлежности опухоли к тому или иному биологическому типу, а также стадии заболевания и других факторов прогноза

Системная терапия первичного РМЖ

Адьювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адьювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адьювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения больной.

Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии. Основную роль в

этиологии и патогенезе гормонозависимого рака молочной железы играют эстрогены, поэтому главную роль в лечении эстрогензависимых опухолей играет гормонотерапия.

Адьювантная гормонотерапия гормоночувствительного РМЖ

Режимы гормонотерапии	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Тамоксифен 2-3 года → ингибиторы ароматазы 2-3 года (суммарно — 5 лет)	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1,2,3,4}
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 2-3 года, далее — тамоксифен 2-3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2-3 года → ингибиторы ароматазы 2-3 года (суммарно — 5 лет)	
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

Препараты и дозировки гормонотерапии РМЖ

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ²	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРП ³	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

Тамоксифен — наиболее популярный с точки зрения частоты использования на сегодняшний день метод гормонотерапии рака молочной железы. На схеме указан механизм его действия, который заключается в конкуренции за рецепторы и блокировку воздействия на них эстрогенов.



Препараты группы ингибиторов ароматазы препятствуют конверсии андрогенов в эстрогены, могут применяться лишь в условиях отсутствия функции яичников.

Современные ингибиторы ароматазы:

нестероидные	стероидные
анастрозол	экземестан
летрозол	

Подавление и выключение функции яичников

С целью прекращения выработки эстрогенов пациенткам в пременопаузе может быть выполнена овариоэктомия или назначены препараты, подавляющие функцию яичников.

Показания к химиотерапии

- Местнораспространенный рак T₄
- Метастазы в региональные лимфатические узлы
- Гормононечувствительные опухоли или невыраженная экспрессия рецепторов к гормонам
- Гиперэкспрессия HER2/neu
- Высокий Ki-67 (более 20%)

По механизму действия различают **цитостатическую** и **цитотоксическую** химиотерапию.

- Цитостатическая основана на применении цитостатических препаратов, тормозящих размножение (точнее, клональную пролиферацию) злокачественных клеток и вызывающих апоптоз клеток, не способных делиться вследствие воздействия цитостатика.
- Цитотоксическая химиотерапия основана на применении препаратов, вызывающих непосредственную гибель клеток вследствие их интоксикации и нарушения их жизнедеятельности, и как следствие некроз опухоли. Для удобства и безопасности при длительном курсе целесообразна установка центральной венозной инфузионной порт-системы.

Адьювантная химиотерапия HER2-негативного РМЖ (варианты)

АС × 4 ¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 ^{1,2,3}	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → D × 4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → P × 4 ^{1,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 4 ^{1,2,3}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 ^{1,2,3}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
DC × 4 ²	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
CMF ³	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-й — 14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов
Капецитабин (монотерапия) ⁶	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.

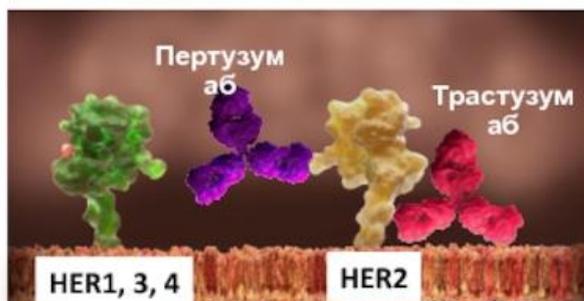
Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (относится к классу IgG₁), специфически связывающееся с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2 — HER2).

Трастузумаб взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора HER2 и оказывает противоопухолевое действие путем ингибирования передачи сигнала от HER2. Подавление HER2 сигнала посредством применения трастузумаба индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз, а также ингибирование ангиогенеза. Другие механизмы действия включают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и блокаду образования усеченной формы рецептора HER2. Посредством этих механизмов трастузумаб повышает

выживаемость при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы, а также при раке молочной железы на ранних стадиях заболевания.

Двойная блокада рецептора HER2



- Соединение HER2 с HER1, HER2, HER3 и HER4 или *димеризация* приводит к активации HER2-опосредованного сигнального пути
- **Пертузумаб – первый препарат из класса ингибиторов димеризации**
- Сочетанный механизм действия двух анти-HER2 агентов способствует более полной блокаде HER2-опосредованного сигнального пути

Пертузумаб и Трастузумаб имеют взаимодополняющие механизмы действия

ПЕРТУЗУМАБ	ТРАСТУЗУМАБ
связывается с субдоменом II ¹	связывается с субдоменом IV ²
Ингибирует процесс димеризации HER2 с HER 1,3,4 Блокирует лиганд-индуцированные сигнальные пути, активированные через рецепторы HER 1,3,4	Блокирует HER2-опосредованные сигнальные пути, активирует АЗКЦТ и предотвращает протеолитическое отщепление внеклеточного домена HER2 рецептора

140;
3. Nahata H, et al. Cancer Res 2004; 64:2543–2546; 4. Scheuer W, et al. Cancer Res 2009; 69:9330–9336;
5. Fields C, et al. AACR 2010. Abstract 5607.

Адьювантная химиотерапия HER2-положительного РМЖ (варианты)

АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
(P + трастузумаб) × 12 ³	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес.
(DC + трастузумаб) × 4 ^{3,4}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес.
DCH × 6 ^{2,3,4}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,3,4,6,7}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1,2,3,4,6,7}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; общая длительность введения трастузумаба составляет 6–12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{2,3,4}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
Трастузумаб-эмантанзин × 14 ⁹	Трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов

Практически все варианты лечения HER2 – положительного рака молочной железы включают химиотерапию и анти-HER2 таргетную терапию.

Неoadьювантная системная терапия РМЖ

Неoadьювантная системная терапия РМЖ ставит перед собой несколько задач:

- 1) Уменьшение размера первичного очага с увеличением частоты выполнения органосохраняющих операций

- 2) Морфологическая оценка влияния терапии на опухоль (RCB – Residual Cancer Burden), что влияет на прогноз и дальнейшую тактику лечения
- 3) При местнораспространенном или первично-неоперабельном раке для достижения операбельности



Любой тип системной терапии (гормональная, химиотерапия, таргетная) назначается в соответствии с биологическим типом опухоли (люминальный А, Люминальный В, HER2-позитивный гормонопозитивный, HER2-позитивный гормононегативный и тройной негативный)

Системная адъювантная терапия люминальных типов РМЖ

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	<p>Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • большая степень распространения болезни: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; - $\geq T3$; <p>В качестве ХТ рекомендуются режимы AC/EC (4 курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) (табл. 4, рис. 2)</p>
Люминальный В (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ</p> <p>Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • при T1b-c и N0: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне PЭ, высоком уровне Ki67; • при T2 и N0: AC/EC (4 курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) или CMF (при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов) (6 курсов) (табл. 4); • при T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC \rightarrow 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) (табл. 4, рис. 2)

Системная адъювантная терапия HER2 -позитивных типов РМЖ

Люминальный В (HER2 положительный)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны.</p> <p>При T1b, c (>5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ без антрациклинов (паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) в сочетании с трастузумабом в течение 6–12 мес. (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p> <p>При T2-T3 (>20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC \rightarrow 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) или DCN (доцетаксел + карбоплатин (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ</p>
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2-терапия	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b, c (>5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (12 еженедельных введений) или 4 курса DC (доцетаксел + циклофосфамид) (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (табл. 5, рис. 2).</p> <p>При T2-T3 (>20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC \rightarrow 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб \pm пертузумаб) или доцетаксел + карбоплатин (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб \pm пертузумаб) (табл. 5, рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия</p>

Системная адъювантная терапия тройного негативного типа РМЖ

Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b и N0 возможно проведение 4 курсов ХТ DC (доцетаксел + $\#$циклофосфамид).</p> <p>При T1c-T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC \rightarrow 4 курса доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела).</p> <p>В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неoadъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (табл. 8, рис. 2)</p>
--------------------	--	---