



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при первичном раке молочной железы

S. Aebi<sup>1</sup>, T. Davidson<sup>2</sup>, G. Gruber<sup>3</sup> & M. Castiglione<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland;

<sup>2</sup>The Finsen Center, University Hospital, Copenhagen, Denmark;

<sup>3</sup>Institute of radiation Therapy, Klinik Hirslanden, Zurich;

<sup>4</sup>RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

## Заболееваемость

- В 2006 г. расчетная скорректированная по возрасту заболеваемость раком молочной железы в странах Европейского Союза (25 стран) составила 110,3/100000, смертность — 25,0/100000. Заболеваемость возрастает в связи с проведением маммографического скрининга и общим старением населения. Существует пошаговый возрастной градиент, при этом четверть всех случаев рака молочной железы возникает в возрасте до 50 лет и менее 5% — в возрасте моложе 35 лет. В ряде стран смертность снижается, особенно среди лиц среднего и молодого возраста, за счет совершенствования лечебных методов и более ранней диагностики. Между тем, рак молочной железы по-прежнему остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний среди европейских женщин.

## Диагноз

- Диагностика основывается на данных трех основных методов — клинического, радиологического и патоморфологического. Клиническое обследование включает бимануальную пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов. Радиологическое обследование включает билатеральную маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез (и регионарных зон в зависимости от конкретной ситуации). МРТ молочных желез не является рутинной процедурой, но может выполняться в сложных диагностических ситуациях, связанных, например, с плотностью ткани молочной железы, а также в случаях наследственного BRCA-ассоциированного рака или при поражении подмышечных лимфоузлов и отсутствии патологии в молочной железе, а также при подозрениях в отношении мультифокального роста. Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью *core*-биопсии, выполняемой под мануальным или, что предпочтительно, ультразвуковым или стереотаксическим контролем. *Core*-биопсия, а при невозможности ее выполнения — аспирационная биопсия (пункция) — молочной железы, подтверждающая диагноз аденокарциномы, должна быть выполнена до проведения любых видов хирургических вмешательств. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификациями ВОЗ и TNM после исследования всех удаленных тканей.

## Стадирование и факторы риска

- При первичной постановке диагноза должны быть собраны данные анамнеза с указанием наследственных факторов, в частности наличие у родственников рака молочной железы/яичников или других злокачественных новообразований, проведено физикальное обследование с оценкой общего состояния, выполнены общий и биохимический анализы крови с оценкой функции печени и почек и определением уровня щелочной фосфатазы и кальция. Должна быть

оценена также менструальная функция с определением, при необходимости, уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

- Предоперационное стадирование проводится в соответствии с классификацией TNM и предполагает патоморфологическое исследование образцов опухолевой ткани, полученной при *core*-биопсии, с описанием гистологического типа, степени дифференцировки и определением уровня рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), а также HER-2/neu с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода или CISH/FISH теста [III, B]. Данные маркеры могут быть оценены и в послеоперационных образцах опухоли, если не планируется первичная (предоперационная/неoadъювантная) системная терапия.
- При назначении предоперационной/неoadъювантной системной терапии дополнительно должны быть проведены рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости и сцинтиграфия костей для исключения метастатической болезни. Такой объем обследования рекомендуется также при местно-распространенной форме болезни (вовлечение в процесс подмышечных лимфоузлов, большие размеры опухолевого узла в молочной железе), а также лабораторных или клинических признаках, подозрительных в отношении метастазов, даже в том случае, когда предоперационная системная терапия не планируется [III, B]. Тщательное радиологическое обследование не показано больным с ранними (N<sub>0</sub>) стадиями болезни.
- Послеоперационное исследование удаленного опухолевого материала должно проводиться в соответствии с требованиями pTNM классификации, а заключение патоморфолога должно отражать количество и локализацию опухолевых узлов, максимальный диаметр наибольшего узла (T), гистологический вариант и степень дифференцировки, состояние краев резекции, включая минимальный отступ в миллиметрах и его анатомическое расположение, наличие васкулярной/лимфоваскулярной инвазии, общее количество удаленных лимфоузлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами, распространенность метастазов внутри лимфоузла (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы [0,2-2 мм], макрометастазы), т.е. категорию N. Сентинальная («сторожевая») биопсия рекомендуется при хирургическом стадировании подмышечных лимфоузлов у больных с клинически негативными (cN<sub>0</sub>) лимфоузлами. Обязательным является определение с помощью ИГХ метода экспрессии ER и PgR с использованием стандартных методик (Allred или H-шкала), а также маркеров пролиферации (Ki-67). Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER-2/neu. Амплификация гена HER-2/neu может определяться сразу же у всех больных с помощью методик гибридизации *in situ* (FISH, CISH), которые могут быть выполнены вместо ИГХ определения этого рецептора, либо только в тех случаях, когда ИГХ анализ дает неоднозначный ответ (2+) [II, B].
- Анализ клинических параметров должен включать оценку риска рецидива и смерти от рака молочной железы с помощью одной из имеющихся методик — Ноттингемский прогностический индекс или Adjuvant ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)).
- Изучение молекулярно-генетического профиля (Mammaprint™ или Oncotype Dx Recurrence Score) может дать дополнительную прогностическую и/или предсказывающую информацию в дополнение к патоморфологическому исследованию и оказать помощь при решении вопроса о назначении адъювантной химиотерапии, особенно при положительных ER [II,A].

## План лечения

- Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии [III, B]. Необходимо

оценить возможность наследственного рака и дать соответствующие рекомендации родственникам, включая необходимые профилактические процедуры [IV,D].

## **Хирургическое лечение**

- В течение последних 30 лет в хирургическом лечении первичного рака молочной железы наблюдается тенденция органосохраняющего лечения. В настоящее время в западной Европе около 2/3 больных с впервые установленным диагнозом рака молочной железы подвергаются оперативным вмешательствам в объеме широкой экцизии в сочетании с лучевой терапией. Оставшейся трети больных по-прежнему рекомендуется выполнение мастэктомии, главным образом в связи с большими размерами опухоли (>4 см в диаметре), мультифокальным ростом или предшествующим облучением грудной стенки или молочной железы.

## **Органосохраняющие операции**

- При выполнении широкой экцизии наибольший акцент сегодня делается на достижение хороших косметических результатов, для этого хирурги-маммологи стремятся уменьшить дефицит тканей в зоне операции в сочетании с перемещением тканей из других зон. Современные методики, такие как терапевтическая маммопластика (уменьшение объема молочной железы одновременно с широким иссечением опухоли), позволяют достичь наилучших косметических результатов у пациенток с большими молочными железами. Роль МРТ в оценке мультифокальности роста опухоли и планировании хирургического вмешательства продолжает интенсивно обсуждаться.
- Тщательная гистологическая оценка краев резекции является обязательной, а маркировка ложа опухоли клипсами в ряде случаев может помочь при проведении лучевой терапии. Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным, перенесшим органосохраняющее хирургическое лечение [I,A].

## **Мастэктомия**

- Согласно Европейским рекомендациям, реконструкция молочной железы рекомендуется женщинам, перенесшим мастэктомию. Для ряда женщин немедленная реконструкция молочной железы является предпочтительной, однако не все пациентки являются подходящими кандидатурами для этой процедуры. Многие пациентки откладывают или отказываются вовсе от реконструкции по личным соображениям или онкологическим причинам, особенно если проводится послеоперационная лучевая терапия. В настоящее время появились и интенсивно изучаются эндоскопические методики оперативного вмешательства на молочной железе.
- Для женщин, желающих произвести реконструктивную операцию немедленно или отсрочено, существует широкий выбор хирургических подходов. Силиконовые импланты являются безопасными и эффективными средствами реконструктивной хирургии [III,A] и запрет на их использование в США в настоящее время отменен. Совершенствование состава геля позволило снизить количество осложнений, связанных с имплантами.
- Кожно-мышечные лоскуты с использованием широчайшей мышцы спины или прямой мышцы живота позволяют произвести адекватное восполнение больших объемов тканей молочной железы. Не существует каких-либо доказательств того, что реконструктивные операции могут в дальнейшем затруднить выявление местного рецидива и требуют отсрочки выполнения — 2 года после мастэктомии.

## **Совершенствование диагностики патологических изменений в подмышечных лимфоузлах**

- Состояние подмышечных лимфоузлов остается наиважнейшим фактором отдаленного прогноза. Биопсия сентинальных лимфоузлов (БСЛ), равно как и полное их удаление, по-прежнему являются стандартными процедурами стадирования при раннем раке молочной железы [II,A], если клинически или по данным ультразвукового исследования есть подозрения на их поражение.
- БСЛ позволяет уменьшить число осложнений и сократить время пребывания больного в стационаре [I,A]. Повышение качества выполнения этой процедуры за последние 10 лет обеспечивает гарантии безопасности и позволило широко распространить этот метод в Европе.
- Наличие макрометастазов в сентинальных лимфоузлах является показанием к выполнению подмышечной лимфодиссекции. Оптимальная тактика при наличии микрометастазов или изолированных опухолевых клеток в сентинальных лимфоузлах является предметом изучения.

## **Хирургическое лечение при карциноме *in situ* (интраэпителиальная неоплазия)**

- Внутрипротоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) может быть излечена с помощью органосохраняющего хирургического вмешательства при условии выполнения резекции в пределах здоровых тканей. Единого определения безопасных (негативных) краев резекции нет. Тем не менее, считается, что отступ от границы опухоли <2 мм является неадекватным. Адьювантная лучевая терапия молочной железы после органосохраняющего лечения снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [I,A]. Мастэктомия в пределах здоровых тканей является достаточной при DCIS, лучевая терапия в этой ситуации не требуется. Лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), в отличие от DCIS, является фактором риска развития инвазивного рака обеих молочных желез (RR 5,4-12). Плеоморфный вариант лобулярной неоплазии может протекать благоприятно, подобно DCIS, и требует соответствующего лечения.

## **Снижение риска с помощью мастэктомии**

- Снижающие риск хирургические вмешательства, такие как мастэктомия с реконструкцией, могут быть предложены женщинам, находящимся в группе крайне высокого риска. В эту группу входят женщины, уже перенесшие рак молочной железы, или носительницы генных мутаций BRCA1/2, а также те, у которых инвазивная карцинома сочеталась с распространенной LCIS или гиперплазией с атипией в окружающей ткани молочной железы. Риск развития как последующего рака, так и летального исхода в этом случае снижается примерно на 90-95%, однако, абсолютные гарантии относительно возникновения в дальнейшем рака молочной железы невозможны [III,A]. Перед принятием решения о выполнении операции в подобных ситуациях необходимы тщательное генетическое обследование и психологическая поддержка.
- Повышение информированности больных, сталкивающихся с хирургическим лечением, как с точки зрения лечения, так и профилактики рака молочной железы, означает расширение и углубление перечня хирургических опций, обсуждаемых хирургами, клиницистами и медицинскими сестрами. Несмотря на общую тенденцию к выполнению органосохраняющих операций, наблюдающуюся в последние 30 лет, в Европе и США отмечается увеличение количества молодых женщин, предпочитающих билатеральную мастэктомию (в т.ч. для снижения риска рака второй молочной железы) взамен органосохраняющей операции с маммографическим наблюдением за облученной железой.

## Лучевая терапия

### Инвазивная карцинома

- Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным, перенесшим органосохраняющие операции [I,A]. Облучение всей молочной железы снижает риск местного рецидива на 2/3, а подведение дополнительного буста еще на 50% снижает риск развития рецидива. Кроме того, лучевая терапия оказывает положительное влияние на выживаемость. В целом, облучение бустами показано и пожилым больным [I,A], но может не проводиться при сочетании факторов низкого риска местного рецидива (широкие края резекции,  $N_0$ , отсутствие сосудистой инвазии) [III, B]. У больных старше 70 лет с гормонозависимыми опухолями, максимальной стадией  $pT_1N_0$  и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости [II,B]. Частичное облучение молочной железы вне рамок клинических исследований не рекомендуется.
- После мастэктомии лучевая терапия рекомендуется больным с наличием  $\geq 4$  пораженных лимфоузлов [II, B], а также при T3-4 независимо от состояния подмышечных лимфоузлов [III, B]. Лучевая терапия после мастэктомии может также рассматриваться в случаях 1-3 пораженных подмышечных лимфоузлов, если присутствуют другие факторы неблагоприятного прогноза, в частности молодой возраст, сосудистая инвазия, небольшое количество удаленных лимфоузлов. Значение лучевой терапии у этой категории больных оценивается в соответствующих клинических исследованиях. В рандомизированных исследованиях обычно используются большие поля облучения, охватывающие грудную стенку и все регионарные зоны, хотя рецидивы в подмышечной области после аксилярной лимфодиссекции, а также во внутренних отделах маммарной области встречаются редко, и облучение этих зон в рутинной практике не рекомендуется за исключением случаев подозрения на наличие резидуальной опухоли.
- Облучение надключичной зоны следует рассмотреть в случае значительного вовлечения в опухолевый процесс подмышечных и надключичных лимфоузлов ( $N \geq 2$ ); внутренние маммарные лимфоузлы должны быть включены в зону облучения при распространении опухоли на эту область.
- Дозы для локальной и/или регионарной лучевой терапии составляют 45-50 Гр, 25-28 фракций по 1,8-2,0 Гр. При подведении буста доза обычно составляет 10-16 Гр фракциями по 2 Гр. Возможны более короткие схемы фракционирования (16 фракций по 2,66 Гр), которые обладают примерно такой же эффективностью и сопоставимыми побочными эффектами [I,B], но должны использоваться с осторожностью у молодых пациенток, у больных после мастэктомии и/или после дополнительного облучения регионарных зон, так как эти категории больных либо вовсе не оценены в соответствующих клинических исследованиях, либо их количество было минимальным.

### Неинвазивная карцинома (интраэпителиальная неоплазия)

- Адьювантная лучевая терапия всей молочной железы после органосохраняющей операции по поводу DCIS снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [I,A]. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии пользы при подведении дополнительной дозы на ложе опухоли (буст), но такой подход может рассматриваться у больных, имеющих более высокий риск местного рецидива (молодой возраст) [III, B]. Проведение частичного облучения молочной железы в самостоятельном варианте допустимо лишь в рамках клинических исследований. Снижение риска местного рецидива с помощью лучевой терапии доказано при всех вариантах DCIS. Тем

не менее, у некоторых больных из группы низкого риска ( $T < 10$  мм, низкая/промежуточная степень злокачественности, адекватные края резекции) риск местного рецидива настолько низок, что может обсуждаться вопрос об отказе от лучевой терапии. У больных DCIS с положительными ER после органосохраняющей операции должен быть назначен тамоксифен (в сочетании или без адъювантной лучевой терапии) [II, A]. Мастэктомия в пределах здоровых тканей является достаточной при DCIS процедурой, и лучевая терапия таким больным не требуется. Назначение тамоксифена в этой группе также должно быть рассмотрено, т.к. способно снизить риск рака второй молочной железы [II, B].

- Лобулярная неоплазия является фактором риска развития инвазивного рака обеих молочных желез, в связи с этим всем больным требуется лучевая терапия.

### **Первичная (неадъювантная) системная терапия**

- Первичная системная терапия показана при местно-распространенной болезни (стадии IIIA-B), включая воспалительную форму [III, B], а также при больших операбельных опухолях для уменьшения размеров опухоли с целью выполнения органосохраняющего хирургического лечения [I, A].
- Перед началом первичной системной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением предсказывающих факторов. Кроме того, у больных с высоким риском прогрессирования необходимо выполнить полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни.
- Выбор между химиотерапией и гормонотерапией должен базироваться, как и в случае адъювантного лечения, на информации о предсказывающих факторах. Первичная гормонотерапия может быть эффективной, однако, пока она не изучена в соответствующих клинических исследованиях. Трастузумаб должен быть добавлен к первичной химиотерапии при HER-2/neu положительных опухолях [II, B]; одновременное назначение антрациклинов и трастузумаба допустимо только в рамках клинических исследований.
- По возможности лечение необходимо дополнить хирургическим вмешательством, лучевой терапией и послеоперационной системной терапией в соответствии с изложенными выше рекомендациями.

### **Адъювантная системная терапия**

- Адъювантная системная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности адъювантной терапии являются экспрессия ER и HER-2/neu статус. Опухоли с определяемой ( $\geq 1\%$ ) экспрессией ER и/или PgR рассматриваются как гормоночувствительные. Опухоли без экспрессии ER и/или PgR рассматриваются как гормононечувствительные. Признаками сомнительной чувствительности к гормонотерапии являются низкий уровень стероидных гормонов, потеря PgR, высокая степень злокачественности, высокий пролиферативный потенциал (Ki-67), гиперэкспрессия HER-2/neu, соответствующий генный профиль (Oncotype Dx, MammaPrint).
- Больные с гормоночувствительными опухолями могут получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте или в комбинации с химиотерапией (табл. №1). Больные с сомнительной чувствительностью опухоли к гормонотерапии, как правило, должны получать комбинацию гормонотерапии и химиотерапии. Больные с гормонорезистентными опухолями могут получить максимальный эффект от химиотерапии и не должны получать гормонотерапию. В дополнение к гормонотерапии или химиотерапии у больных с высокой экспрессией



или амплификацией HER-2/неу должна быть рассмотрена адъювантная терапия трастузумабом (см. ниже).

- В каждом случае при выборе адъювантной терапии должны учитываться возможная польза, ожидаемые побочные эффекты и предпочтения больной.

## **Эндокринная терапия**

- Больные с опухолями, высоко и сомнительно чувствительными к гормонотерапии, должны получать эндокринную терапию.
- Пременопаузальным больным показан тамоксифен (20 мг/сут. в течение 5 лет) в самостоятельном варианте или в комбинации с выключением функции яичников. Выключение овариальной функции может быть достигнуто с помощью двусторонней овариэктомии, которая вызывает необратимое подавление функции яичников. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (GnRHA) вызывают в большинстве случаев обратимое выключение функции яичников и должны назначаться на срок, по крайней мере, 2 года, однако, оптимальная продолжительность их использования не определена [III, D]. Комбинированное назначение GnRHA и ингибиторов ароматазы с адъювантной целью, равно как и монотерапия ингибиторами ароматазы у пременопаузальных больных не показаны. Тамоксифен не должен назначаться одновременно с химиотерапией, в то время как оптимальное использование GnRHA (конкурентно или последовательно с химиотерапией) не определено.
- У женщин, находящихся в состоянии менопаузы, в качестве адъювантной гормонотерапии предпочтительно назначение ингибиторов ароматазы на срок 5 лет [I, A]. Пациенткам, которые уже получают тамоксифен в течение 2-3 лет, рекомендуется поменять адъювантную гормонотерапию на ингибиторы ароматазы [I, A]. Монотерапия тамоксифеном в течение 5 лет по-прежнему остается возможной опцией для некоторой части постменопаузальных больных с очень низким риском рецидива. Больным, которые завершили 5-летний прием тамоксифена, может быть рекомендовано продолжение адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы в течение еще 2-5 лет, особенно при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах [I, A].
- Оптимальная продолжительность адъювантной гормонотерапии находится в интервале между 5 и 10 годами. Рекомендуется последовательное, а не одновременное назначение цитотоксической и эндокринной терапии [II, A], хотя в отношении ингибиторов ароматазы этот вопрос пока не решен.

## **Терапия бисфосфонатами**

- Женщины, получающие ингибиторы ароматазы, должны получать также витамин D и препараты кальция; кроме того необходимо выполнение денситометрии (DEXA) для своевременной диагностики остеопороза. В выполнении денситометрии нуждаются также женщины, достигшие в результате лечения по поводу рака молочной железы преждевременной (т.е. возрасте <45 лет) менопаузы.
- Бисфосфонаты способны предупреждать потерю плотности костной ткани как у пациенток, достигших преждевременной менопаузы, так и у женщин, находящихся в состоянии естественной менопаузы и получающих ингибиторы ароматазы [I, A].
- Предварительные данные свидетельствуют о том, что назначение бисфосфонатов в адъювантной терапии способно снизить частоту рецидивов рака молочной железы у женщин в пременопаузе, получающих эндокринную терапию, а также у женщин в менопаузе, получающих ингибиторы ароматазы. У женщин, соответствующих этим критериям, назначение бисфосфонатов оправдано [II, B].



- Данные относительно целесообразности назначения бисфосфонатов больным с ER-негативными опухолями, получающим химиотерапию, отсутствуют.

## **Химиотерапия**

- Адьювантная химиотерапия рекомендуется больным с опухолями, сомнительно чувствительными или нечувствительными к гормонотерапии, а также при гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu. Перечень режимов химиотерапии, которые могут быть использованы в адьювантной терапии рака молочной железы, представлены табл. №2.
- В настоящее время основной части больных, особенно имеющих гиперэкспрессию/амплификацию HER-2/neu, рекомендуется назначение антрациклинсодержащих режимов. Вместе с тем разработаны безантрациклиновые режимы, не уступающие и даже превосходящие по эффективности антрациклиновые (режим DC).
- Для отдельных больных (пожилого возраста, имеющих сопутствующую сердечную патологию и т.п.) приемлемо назначение режима CMF [I,A].
- Некоторые ретроспективные анализы показали, что таксаны могут быть особенно эффективны у больных с ER-негативными или HER-2/neu-позитивными опухолями, однако эти данные не нашли подтверждения в других исследованиях [II,C].
- Оптимальная продолжительность лечения не определена. Между тем считается, что объем лечения должен составлять, по крайней мере, 4 курса (12-16 недель), а по возможности — 6-8 курсов (18-24 недели), особенно у пациентов с высоким риском рецидива (т.е. с поражением подмышечных лимфоузлов).
- Использование интенсивных режимов с поддержкой Г-КСФ остается спорным вопросом [II, B]; высокодозная химиотерапия с поддержкой периферическими стволовыми клетками не рекомендуется.

Таблица №1. Выбор метода терапии согласно консенсусу, принятому в Сан-Галлене в 2009 г.

	Относительные показания к химио-гормонотерапии	Факторы, не влияющие на решение	Относительные показания к назначению только эндокринной терапии
<b>Клинико-морфологические особенности:</b>			
ER и PgR	Низкий уровень ER и PgR	-	Высокий уровень ER и PgR
Степень злокачественности	III	II	I
Пролиферативная активность	Высокая <sup>a</sup>	Средняя <sup>a</sup>	Низкая <sup>a</sup>
Лимфоузлы	N(+); ≥4	N(+); 1-3	N(-)
Периваскулярная инвазия	Выраженная	-	Отсутствует
Размер pT	>5 см	2, 1-5, 0 см	≤2 см
Предпочтение больной	Использовать все возможные методы лечения	-	Избежать побочных эффектов химиотерапии
<b>Мультигенный анализ</b>			
Экспрессия генных маркеров <sup>b</sup>	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск

<sup>a</sup>Пролиферативную активность отражают Ki67 (низкая <15%, промежуточная 16-30%; высокая 30%) и гистологическое описание частоты митозов. Надежность этих показателей варьирует в различных географических регионах. К генетическим маркерам I поколения относятся гены ER, HER-2/neu и сигнальные пути пролиферации.

<sup>b</sup>Разрешенные к применению мультигенные тест-системы (если они доступны) могут помочь принять решение о назначении химиотерапии, если после оценки общепринятых показателей остаются сомнения.

Таблица №2. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии

Режимы	Количество курсов	Продолжительность курсов (нед.)
AC	4	3
CMF	6	4
A (или E)→CMF	4→4 (8)	3→4
CEF	6	4
AP→CMF	4→4	3→4
AC→D	4→4	3→3
AC→P еженедельно	4→4	3→3
ddAC→ddT(G-CSF)	4→4	2→2
DAC	6	3
FEC	3→3	3→3
FEC <sub>100</sub> →D	3→3	3→3
DC	4	3

A – доксорубин, C – циклофосфамид, D – доцетаксел, E – эпирубин, F – фторурацил, G-CSF – филграстим, M – метотрексат, P – паклитаксел, dd – дозовоинтенсивный режим, CMF – циклофосфамид + метотрексат + фторурацил

## Трастузумаб

- Больные с гиперэкспрессией (p185<sup>HER2</sup> по данным ИГХ анализа, т.е. (3+) при использовании HercepTest ДАКО) или амплификацией (по данным CISH или FISH) HER-2/neu могут получить пользу от адъювантного назначения трастузумаба [I,A].
- Убедительных данных, позволяющих рекомендовать трастузумаб в рутинной практике у больных с N<sub>0</sub>, а также при маленьких (<1 см) HER-2/neu-позитивных опухолях, особенно при наличии рецепторов к стероидным гормонам, нет.
- Согласно данным фармакокинетического анализа 3-недельный режим (6 мг/кг) является эквивалентным еженедельному (2 мг/кг). Оптимальная продолжительность адъювантной терапии трастузумабом не определена. В настоящее время рекомендуемый срок его использования с адъювантной целью составляет 1 год.
- Лечение трастузумабом может быть начато параллельно с таксанами, однако использовать его одновременно с антрациклинами вне рамок клинических исследований не рекомендуется. Даже будучи назначенным после антрациклин-содержащих режимов, трастузумаб сохраняет свои кардиотоксичные свойства, в связи с чем необходимо наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы. Необходимо избегать назначения трастузумаба при снижении фракции выброса левого желудочка (<50-55%).
- Целесообразность назначения трастузумаба и гормонотерапии без химиотерапии не доказана в соответствующих клинических исследованиях.

## Наблюдение

- Не существует данных рандомизированных исследований, которые бы регламентировали план наблюдения после первичного лечения. Целью наблюдения является максимально раннее выявление местного рецидива или контралатерального рака и оценка возможных побочных эффектов терапии (менопаузальные симптомы, остеопороз) с целью их своевременного и адекватного лечения, а также оказание психологической и информационной поддержки с целью адаптации женщины, перенесшей лечение по поводу рака.
- При любом плане наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснение анамнеза (жалоб), оценку симптомов и физикальное обследование. Ипсилатеральную (после органосохраняющего лечения) и контралатеральную маммографию рекомендуется выполнять пременопаузальным женщинам ежегодно, а женщинам, находящимся в менопаузе, — 1 раз в 1-2 года [D]. Не получено данных о том, что выполнение общего и биохимического анализов крови, R-графии органов грудной клетки, сканирования костей, УЗИ печени, КТ грудной и брюшной полостей или определение опухолевых маркеров (CA-153 или РЭА) при отсутствии симптомов положительно влияет на выживаемость [I,A].
- В связи отрицательным влиянием на прогноз следует избегать прибавки веса. При необходимости должны быть даны диетические рекомендации. Приветствуются регулярные занятия физическими упражнениями, положительно влияющие на прогноз. Занятия аэробикой и увеличение веса не оказывают негативного влияния на развитие лимфодемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Association of Breast Surgery at Baso 2009. *Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol* 2009; 35 (Suppl 1): 1–22.
2. ATAC Trialists Group, Forbes JF, Cuzick J et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.
3. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. 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.
4. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.

5. *Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. Cancer 2008; 112: 1001–1010.*
6. *Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 559–570.*
7. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.*
8. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–2106.*
9. *EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer 2000; 36: 2288–2293.*
10. *Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2474–2481.*
11. *Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 679–691.*
12. *Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007; 25: 820–828.*
13. *Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD 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.*
14. *Gondos A, Bray F, Hakulinen T et al. Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. Ann Oncol 2009; 20: 564–573.*
15. *Group BIGC, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766–776.*
16. *Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4739–4745.*
17. *Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 971–977.*
18. *Isern AE, Loman N, Malina J et al. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 1148–1154.*
19. *Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. 2009. CA Cancer J Clin 2009; (59): 225–249.*
20. *Nicholson RM, Leinster S, Sassoon EM. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction. Breast 2007; 16: 396–410.*
21. *Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 2716–2725.*
22. *Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659–1672.*
23. *Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer Treat Rev 2008; 34 (Suppl 1): S3–S18.*
24. *Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673–1684.*
25. *Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.*
26. *Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. Ann Surg 2008; 247: 136–142.*
27. *Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN 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.*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.  
 Обновленная версия: февраль 2010 г.  
 Перевод с английского: г.м.н. М.Б. Стенина

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при местно-распространенном рецидивном или метастатическом раке молочной железы

F. Cardoso<sup>1</sup>, E. Senkus-Konefka<sup>2</sup>, L. Fallowfield<sup>3</sup>, A. Costa<sup>4</sup> & M. Castiglione<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium;

<sup>2</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland;

<sup>3</sup>Brighton and Sussex Medical School, University of Sussex, UK;

<sup>4</sup>European School of Oncology, Milan and Maugeri Foundation Breast Unit, Pavia, Italy;

<sup>5</sup>RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

## Заболееаемость

- Рак молочной железы является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые. В 2006 г. общая частота рака молочной железы в странах Европейского союза составила 109,8 случаев на 100 тыс. чел. в год, а смертность от этой патологии — 38,4 случая на 100 тыс. чел. в год. С 1990 г. заболеваемость ежегодно увеличивается на 1,5%. С начала 1990-х гг. благодаря ранней диагностике и адъювантной терапии смертность в большинстве западных стран стабильно снижается. Между тем это пока ведущая причина смерти от онкологических заболеваний среди женщин.
- Около 6% больных уже на момент установления диагноза имеют метастатическую болезнь, 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 21%. При наилучшем сценарии развития событий в зависимости от прогностических факторов примерно у 30% больных с N<sub>0</sub> и у 70% с N+ возникает рецидив болезни. Количество больных с метастатической болезнью велико, поскольку многие женщины живут с этой болезнью в течение нескольких лет.

## Диагноз

- При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скинтиграфических методов с определением показателей крови.
- Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование должно выполняться во всех возможных случаях, особенно при наличии изолированного очага. Биологические маркеры (гормональные рецепторы, HER-2/neu) играют важную роль при выборе метода лечения и должны определяться в метастатических очагах, когда это возможно. Исключение может быть сделано в следующих случаях: а) высокий риск осложнений при биопсии, б) короткий промежуток времени между лечением по поводу первичной болезни и рецидивом, в) невозможность изменения терапии в зависимости от полученных при биопсии данных (например, противопоказания для назначения химиотерапии или анти-HER-2-терапии).
- Сегодня не существует доказательств целесообразности скрининга с целью выявления метастатической болезни среди пациенток с отсутствием каких-либо симптомов. Вместе с тем сегодня становятся доступными такие эффективные мало инвазивные методики местного контроля как радиохирургические вмешательства при метастазах в центральной нервной системе или печени. Кроме того, появляются и более эффективные диагностические методики, такие как МРТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ, определение циркулирующих опухолевых клеток, что позволяет диагностировать метастатическую болезнь на самых ранних

стадиях. Между тем, необходимы соответствующие клинические исследования, которые позволят оценить клиническую значимость этих методик.

- Поскольку возникновение местно-регионарного рецидива очень часто ассоциируется с диссеминацией болезни, необходимо выполнение тщательного стадивирующего обследования перед проведением локальной терапии.

## **Стадирование и оценка риска**

- Данные анамнеза, включая оценку следующих факторов:
  - менструальная функция, сопутствующая патология;
  - характеристика первичной опухоли и ее биологических свойств, лечение, состояние на момент последнего осмотра;
  - предшествующие рецидивы/метастазы, локализация, сроки возникновения, лечение и его эффективность;
  - существующие симптомы, общее состояние, социальное положение и предпочтения пациентки (таблица №1).
- Общий осмотр, оценка общего состояния.
- Показатели крови: общий анализ крови, оценка функции печени и почек, уровень кальция, щелочной фосфатазы, при необходимости — дополнительные тесты, например, белок в моче. Клиническое значение опухолевых маркеров до конца не понятно, хотя они могут оказать помощь в оценке эффективности терапии, особенно, если отсутствуют измеряемые проявления болезни.
- Для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ органов грудной и брюшной полостей.
- Необходимо выполнение сканирования костной системы с подтверждением с помощью рентгенографии/КТ/МРТ.
- КТ и/или МРТ центральной нервной системы выполняются по показаниям.
- ПЭТ/ПЭТ-КТ может оказать помощь при выявлении рецидива болезни, особенно когда данные традиционных методов исследования сомнительны или противоречивы. Это может оказаться полезным у некоторых пациенток с изолированными очагами, у которых возможно применение более активной мультидисциплинарной тактики лечения.
- Экспрессия РЭ, РП, HER-2/neu и пролиферативных маркеров должна быть оценена в метастазах, особенно если отсутствует информация о рецепторном статусе первичной опухоли.
- Обследование сердечно-сосудистой системы, особенно у HER-2(+) больных.
- Определение циркулирующих опухолевых клеток остается пока экспериментальным подходом и не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

## **Лечение**

### **Местно-регионарный рецидив**

- Терапия изолированных местно-регионарных рецидивов имеет целью лечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли. Рекомендуется полное иссечение рецидивной опухоли, если это возможно. Больным, не получавшим ранее лучевой терапии, должен быть назначен курс радикальной лучевой терапии на грудную стенку и, в большинстве случаев, регионарные зоны. При наличии в анамнезе лучевой терапии повторный курс облучения не рекомендуется. Вместе с тем в отдельных случаях возможно повторное облучение ограниченных зон, при этом должно быть скрупулезно оценено соотношение «польза/риск», учитывающее промежуток времени, прошедший с момента предыдущего облучения, интенсивность лучевых реакций, риск местного рецидива. В неоперабельных случаях следует рекомендовать,

если это возможно, радикальный курс лучевой терапии на грудную стенку и регионарные зоны, а также дополнительный буст на область макроскопического очага. Вместе с тем, этой категории больных в первую очередь показано проведение системной терапии с целью уменьшения размеров очага и попытки хирургического лечения.

- Возможности «повторной или псевдо-адьювантной» системной терапии до конца не изучены и являются предметом современных исследований [II, V].

### **Метастатическая болезнь**

- Лечение диссеминированной болезни зависит от клинической ситуации и должно проводиться при участии соответствующих специалистов (химиотерапевтов, радиологов, хирургов, специалистов диагностических служб, врачей паллиативной медицины и психологов), при этом обязательной частью помощи таким больным является персонализированная психосоциальная поддержка и симптоматическая терапия.
- Не существует единого стандарта лечения диссеминированного рака молочной железы, поэтому предпочтение отдается независимым проспективным хорошо спланированным рандомизированным клиническим исследованиям.
- Лечение диссеминированного рака молочной железы в большинстве случаев является паллиативным и имеет целью улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.
- План лечебно-диагностических мероприятий должен с самого начала быть обсужден с больным и его родственниками, при этом пациент должен быть активным участником всех принимаемых решений, а его предпочтения должны обязательно учитываться.
- Для координации и обеспечения непрерывности помощи таким больным может понадобиться участие квалифицированной медицинской сестры.
- Лечение метастатической болезни обычно включает гормонотерапию и/или химиотерапию в сочетании или без таргетных препаратов (трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб) (табл. 1) [I, A].
- Выбор терапии осуществляется с учетом ряда факторов, таких как предшествующая терапия и ее эффективность, длительность безрецидивного периода, чувствительность к гормонотерапии, HER-2-статус, степень распространенности (количество и локализация метастазов), состояние менструальной функции, возраст и наличие сопутствующей патологии, общее состояние, необходимость достижения быстрого контроля симптомов, социально-экономические и психологические факторы, предпочтения пациента и возможности онкологической службы в регионе проживания.
- Следует учитывать предпочтения пациента не только в части выбора лечебной опции, но и относительно пути введения препаратов (в/в или пероральный).
- Для большинства больных последовательное использование цитотоксических препаратов в монотерапии позволяет достичь примерно таких же показателей общей выживаемости, что и комбинированная терапия. При выборе между двумя этими подходами должны учитываться необходимость достижения быстрого лечебного эффекта и качество жизни.
- Продолжительность использования каждого режима, а также количество используемых режимов выбираются индивидуально.
- Лучевая терапия используется как составная часть паллиативного лечения. Показаниями для назначения лучевой терапии являются:
  - костные метастазы с болевым синдромом или риском переломов и/или неврологических осложнений (опциями радиотерапии в таких ситуациях являются обучение ограниченных зон, а также использование тропных к костной ткани изотопов);



- метастазы в головном мозге (ряд исследований показал, что у больных с одним или несколькими метастатическими очагами может быть использована стереотаксическая радиохирургия, позволяющая достичь хорошего местного контроля при меньшей токсичности по сравнению с облучением всего головного мозга).
- мягкотканые очаги с болевым синдромом.
- При ограниченных метастатических очагах может рассматриваться хирургическое лечение.
- Бисфосфонаты должны использоваться при гиперкальциемии и клинически доказанных костных метастазах и позволяют уменьшить выраженность симптомов и риск патологических переломов вследствие метастатического поражения костей [1, А]. Оптимальные время начала и продолжительность лечения бисфосфонатами не определены. Выбор препарата, времени начала и продолжительности его использования, побочные эффекты — крайне важны с точки зрения поддержания привычного образа жизни пациента и способности получить специфическое лечение.

**Таблица №1. Факторы риска, учитывающиеся при выборе метода лечения метастатического рака молочной железы**

<b>Связанные с особенностями болезни</b>	<b>Связанные с особенностями пациента</b>
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, HER-2/neu)	Состояние менструальной функции
Распространенность опухолевого процесса (количество метастазов и их локализация)	Общее состояние и сопутствующая патология
Необходимость быстрого достижения противоопухолевого/симптоматического эффекта	Социально-экономические и психологические факторы
	Доступность терапии в регионе проживания

**Больные с люминальным типом опухоли (рецептороположительные опухоли)**

- Лечение этой категории пациентов должно начинаться с эндокринной терапии (таблица №2) за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с сомнительной гормоночувствительностью опухоли.
- Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли.
- В настоящее время нет фактов, обосновывающих рациональность комбинированного использования тамоксифена и овариальной супрессии.
- Поддерживающая гормонотерапия после химиотерапии не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения.
- Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется.
- При гиперэкспрессии/амплификации HER-2/neu показано назначение анти-HER-2/neu терапии.

### *Пременопаузальные больные*

- Если адъювантная терапия тамоксифеном не проводилась или после отмены препарата прошло более 12 мес.:
  - тамоксифен в сочетании с кастрацией (LHRH-аналоги или овариэктомия) [I,B] или
  - ингибиторы ароматазы третьего поколения в сочетании с кастрацией или после нее.
- Дальнейшие линии гормонотерапии (после овариальной абляции/супрессии) не отличаются от таковых у больных в менопаузе и будут рассмотрены ниже.

### *Постменопаузальные больные*

- Если ингибиторы ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол, экземестан) не использовались в адъювантной терапии или с момента их отмены прошло > 12 мес., то следует отдать им предпочтение, так как они превосходят тамоксифен в первой линии терапии по частоте объективных эффектов и времени до прогрессирования, а летрозол — и по 2-летней общей выживаемости [II,A]. Следует помнить о риске потери плотности костной ткани у этих больных. Тамоксифен в ряде случаев остается приемлемым вариантом гормонотерапии первой линии. Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6, например некоторых селективных ингибиторов поглощения серотонина, таких как антидепрессанты пароксетин или флуоксетин.
- Вторая линия гормонотерапии у постменопаузальных больных может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использовались ранее), фулвестрант, мегестрола ацетат, андрогены.
- Рекомендации относительно оптимальной последовательности назначения эндокринных препаратов, в частности после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы третьего поколения отсутствуют.
- Больным с очевидными признаками резистентности к гормонотерапии следует назначить химиотерапию или предложить участие в клинических исследованиях.

**Таблица №2. Гормонотерапия, наиболее часто используемая при метастатическом раке молочной железы.**

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен, торемифен
Антагонисты рецепторов эстрогенов	Фулвестрант
LHRH-аналоги	Гозерелин, лейпролеин
Третье поколение ингибиторов ароматазы	Нестероидные: анастрозол, летрозол Стероидные: экземестан
Прогестины	Медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат
Андрогены	
Анаболические стероиды	Нандролон деканоат

### **Больные с «тройным негативным» раком молочной железы: ER(-), PgR(-), HER2(-)**

- Больные с отрицательными РЭ и РП являются кандидатами для химиотерапии. В таблице №3 представлены наиболее часто используемые режимы химиотерапии.

- Стандартом химиотерапии I линии являются таксан-содержащие режимы [I, A]. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного (таблица №1).
- В большинстве случаев последовательное использование цитостатиков равноэффективно комбинированной химиотерапии в отношении сроков жизни, при этом монотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни. В связи с этим при отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста предпочтение следует отдать последовательному назначению препаратов в монотерапии. Вместе с тем следует отметить, что лишь в немногих рандомизированных клинических исследованиях данный вопрос изучен корректно, поэтому существует острая необходимость в проведении соответствующих проспективных хорошо спланированных клинических исследований, в которых было бы проведено сравнение моно- и полихимиотерапии в качестве первой линии лечения метастатического рака молочной железы.
- Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного режима.
- Длительность лечения с помощью одной и той же комбинации и количество режимов химиотерапии должны подбираться индивидуально для каждого пациента. Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии химиотерапии.
- Высокоскозная химиотерапия не рекомендуется.
- Роль бевацизумаба рассмотрена ниже.

### **Больные HER-2/неу-положительным раком молочной железы**

- Должны получать трастузумаб в сочетании или без химиотерапии [II, B].
- Всем больным HER-2/неу-положительным метастатическим раком молочной железы трастузумаб должен быть назначен как можно раньше.
- Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом.
- Ретроспективные данные показали, что продолжение лечения трастузумабом после первого эпизода прогрессирования болезни независимо от использовавшегося режима химиотерапии лучше, чем отмена этого препарата. С появлением лапатиниба, одобренного при метастатическом раке молочной железы, вопрос о продолжении лечения трастузумабом или переходе на лапатиниб в случае первого эпизода прогрессирования остается открытым.
- Лапатиниб показал способность существенно увеличивать время до прогрессирования при использовании в комбинации с кселодой после прогрессирования на фоне лечения трастузумабом.
- Добавление анти-HER-2/неу терапии (трастузумаб, лапатиниб) к эндокринным препаратам способно увеличить время до прогрессирования и целесообразно у больных с РЭ/РП-положительными опухолями с гиперэкспрессией/амплификацией HER-2/неу.
- Другие препараты, направленные против HER-2/неу или всех рецепторов семейства HER, такие как пертузумаб и НК1-272, находятся в настоящее время в процессе клинического изучения в комбинации с трастузумабом и другими биологическими агентами в сочетании и без химиотерапии. Возможно, полученные результаты позволят решить проблему резистентности к трастузумабу.

### Другие биологические агенты

- Антиангиогенный препарат бевацизумаб был одобрен FDA и EMEA в комбинации с паклитакселом для лечения метастатического рака молочной железы на основании результатов исследования ECOG 2100, показавших увеличение на 6 мес. безрецидивного периода. Вместе с тем в двух других рандомизированных исследованиях III фазы AVADO и RIBBON выигрыш в продолжительности безрецидивного периода при назначении бевацизумаба в неотобранной популяции больных составил всего 1 мес. без увеличения общей выживаемости. В связи с этим необходимо определить, какой категории больных показано столь дорогостоящее лечение.
- Изучается ряд других биологических и таргетных агентов, использующихся в качестве монотерапии или в комбинациях.

**Таблица №3. Наиболее часто используемые химиотерапевтические режимы**

<b>Безантрациклиновые</b>	Циклофосфамид/метотрексат/фторурацил (CMF) Платиносодержащие режимы (цисплатин + 5-фторурацил) Капецитабин Винорельбин Гемцитабин Капецитабин + винорельбин Винорельбин ± гемцитабин Циклофосфамид ± метотрексат per os (метрономная терапия)
<b>Антрациклиновые</b>	Эпирубицин/доксорубицин в монотерапии (еженедельно или каждые 3 недели) Доксорубицин/циклофосфамид или эпирубицин/циклофосфамид Липосомальный доксорубицин ± циклофосфамид Фторурацил/доксорубицин/циклофосфамид Фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид
<b>Таксановые</b>	Паклитаксел (монотерапия) еженедельно Доцетаксел (монотерапия) каждые 3 недели или еженедельно Доксорубицин/таксаны (паклитаксел или доцетаксел) Эпирубицин/таксаны (паклитаксел или доцетаксел) Доцетаксел/капецитабин Паклитаксел/гемцитабин Паклитаксел/винорельбин Паклитаксел/карбоплатин
<b>Новые цитотоксические препараты</b>	Иксабепилон Абраксан

### Оценка эффективности

- Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 мес. гормонотерапии и 2-3 курсов химиотерапии. Эффективность оценивается на основании данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование заболевания на основании клинических данных необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.
- Маркер СА-153 может быть использован при динамическом наблюдении и оценке эффекта, особенно в случаях, когда отсутствуют четкие критерии болезни, но не является определяющим фактором при принятии решения о лечении.
- Роль ПЭТ и ПЭТ/КТ в настоящее время изучается.

- Поддержание хорошего качества жизни является основной целью терапии при распространенном раке молочной железы и может быть достигнуто как путем уменьшения симптомов болезни, так и снижения токсичности лечения. В настоящее время доступны различные анкеты, позволяющие выяснить, как оценивает свое состояние здоровья сам пациент. Заполнение подобных анкет пациентами должно проводиться регулярно, так как помогает оценить эффективность лечения и своевременно дополнить его необходимыми мерами поддерживающей терапии.

## Наблюдение

- Наблюдение за больными после лечения по поводу местно-распространенной болезни аналогично таковому при первичном раке молочной железы.
- Больные должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. При гормонотерапии периодичность обследования составляет каждые 2-3 мес., при химиотерапии — каждые 1-2 курса.
- Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ESO-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast* 2007; 16: 9–10.
2. Kataja V, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii11–ii13.
3. Network NCC. 2008. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. In Edition 2008.
4. Colozza M, de Azambuja E, Personeni N et al. Achievements in systemic therapies in the pre-genomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253–270.
5. Cardoso F, Bedard PL et al. on behalf of the ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174–1181.
6. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341–2354.
7. OShaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812–2823.
8. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment: final results of a global phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950–3957.
9. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722–2730.
10. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
11. Gennari A, Amadori D, De Lena M et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3912–3918.
12. Gherzi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; issue 3: CD003366.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
15. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
16. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.

17. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progressionfree survival in hormone-dependent and HER2- positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): S5.
18. Johnston S, Pippen J Jr, Pivrot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor–positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538–5546.
19. Gibson L, Dawson C, Lawrence D, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; issue 1: CD003370.
20. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 606–614.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: г.м.н. М. Б. Стенина