

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф: д.м.н, профессор Зуков Р.А.

Реферат

Неoadьювантная и адьювантная терапия рака молочной железы.

*С.И.*  
*Зуков Р.А.*  
*Табришвили Д.В.*

Выполнил: врач-ординатор 1-го года обучения  
кафедры онкологии и лучевой терапии с  
курсом ПО  
Корепанов Н.И.

г. Красноярск, 2019 г.

## Оглавление:

1. Введение
2. Основная часть
3. Заключение
4. Список использованной литературы.

## **Ведение:**

**Рак молочной железы** – одна из актуальных проблем современной онкологии.

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения, как в РФ, так и в большинстве стран мира. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. В целом, оценка заболеваемости раком молочной железы указывает на то, что Россия относится к странам так называемого «среднего риска» - то есть показатели ниже, чем в странах Европы, Северной и Южной Америки, но выше, чем в странах Азии и Африки. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях.

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0%.

**Рак молочной железы** – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы. Возникновение рака определяет сложное взаимодействие между эндокринной и иммунной системой на трансформированные под влиянием различных канцерогенов клетки. Конкретной причины появления рака молочной железы в настоящее время не установлено. Скорее генез рака молочной железы может быть рассмотрен как результат накопления генетических повреждений в нормальных клетках молочной железы на протяжении многих лет. Эти генетические изменения индуцируют как внутренние, так и внешние факторы. За развитие рака ответственны два типа молекулярных повреждений: мутация ДНК и индукция клеточной пролиферации, в первую очередь на фоне гиперэстрогении. Ведущую роль в этиологии sporadicского рака молочной железы отводят воздействию эстрогенов. У 3-10% больных раком молочной железы развитие заболевания связано с наличием мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHECK и других. У остальных пациентов рак молочной железы имеет sporadicский характер.

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, наличие абортов, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность.

## **Основная часть:**

### **Планирование системной адъювантной терапии**

План адъювантной системной терапии формируется исходя из категории риска, в которую попадает пациентка, по совокупности клинико-анамнестических данных, а также с учетом потенциальной чувствительности к гормонотерапии.

#### **Группа низкого риска:**

В группу низкого риска по определению не входят больные с гормононечувствительными опухолями.

Пациентки с гормоночувствительными опухолями должны получать гормонотерапию в соответствии с состоянием менструальной функции. Если гормонотерапия противопоказана (например, в связи с известной непереносимостью, неблагоприятным преморбидным фоном) или нежелательна, альтернативой может быть наблюдение без адъювантной системной терапии.

#### **Группа промежуточного риска:**

В эту группу входят как больные, чувствительные к гормонотерапии, которым возможно назначение только гормонотерапии, так и больные, нечувствительные к гормонотерапии, которым показано назначение только химиотерапии. Между этими полюсами находятся больные, чувствительные к гормонотерапии, и больные с сомнительной чувствительностью к гормонотерапии, которым дополнительно к гормонотерапии целесообразно назначение химиотерапии. Экспериментальные и клинические данные показали, что **Тамоксифени**, вероятно, другие селективные модуляторы рецепторов эстрогенов не должны назначаться одновременно с химиотерапией, особенно у пациенток с сомнительной чувствительностью к гормонотерапии. В настоящее время неизвестно, требуется ли подобный подход при назначении химиотерапии и других типов эндокринной терапии.

#### **Группа высокого риска:**

Большинству пациенток группы высокого риска показано проведение химиотерапии независимо от противопоказаний (например, неблагоприятный преморбидный фон) или негативного отношения со стороны пациентки. Пожилые пациентки с высоким риском прогрессирования заболевания без клинически значимого преморбидного фона должны получать химиотерапию. Пожилые пациентки с неблагоприятным преморбидным фоном, но с ожидаемой длительной продолжительностью жизни требуют индивидуальных решений относительно системной терапии.

## **Гормонотерапия для пременопаузальных женщин**

Тамоксифен рекомендован как стандарт адъювантной терапии для женщин пременопаузального возраста с чувствительными к гормонотерапии опухолями, у которых адъювантная системная терапия может быть ограничена только гормонотерапией. Подавление овариальной функции (OFS – ovarian functions suppression) является альтернативой тамоксифену при противопоказаниях к его назначению. До получения данных соответствующих исследований о целесообразности совместного назначения тамоксифена и подавления овариальной функции этот подход может быть рекомендован как оптимальный для больных очень молодого возраста, особенно из групп промежуточного и высокого риска, а также для пременопаузальных больных любого возраста из группы высокого риска, особенно если химиотерапия не привела к выключению функции яичников. Назначение тамоксифена запрещено при беременности в связи с его тератогенным эффектом. Оптимальная продолжительность подавления функции яичников неизвестна. При гиперэкспрессии гена HER2/небольшие могут получить выигрыш, если на весь период приема тамоксифена им назначаются аналоги GnRH (гозерилин). Тамоксифен должен назначаться после химиотерапии, однако оптимальный срок подавления функции яичников вследствие химиотерапии четко не определен. Подавление функции яичников, наступившее в результате проведения химиотерапии, может рассматриваться как индуцированная химиотерапией аменорея. Больные пременопаузального возраста с метастазами в регионарные лимфоузлы и гормоночувствительными опухолями, получающие адъювантно-тамоксифен, могут продолжить гормонотерапию ингибиторами ароматазы, если они достигли менопаузы.

## **Гормонотерапия у женщин в менопаузе:**

В последние годы доложены результаты нескольких исследований, в которых оценивалась эффективность ингибиторов ароматазы в адъювантной гормонотерапии у больных в менопаузе. Результаты исследования АТАС показали, что в сравнении с тамоксифеном прием анастрозола в течение 5 лет дает увеличение безрецидивной выживаемости, но не влияет на общую выживаемость. Суставные, мышечные и костные боли, особенно переломы костей, чаще встречались в группе анастрозола, гинекологические и сосудистые осложнения – в группе тамоксифена. В исследовании BIG 198 летрозол в сравнении с тамоксифеном обеспечил улучшение безрецидивной выживаемости, особенно выживаемости без отдаленных метастазов. Кардио и цереброваскулярные осложнения, так же как и переломы костей, чаще встречались в группе летрозолола, тогда как гинекологические и венозные тромбоэмболические осложнения – в группе тамоксифена. 5 исследований были посвящены замене тамоксифена после 2-3 лет приема на ингибитор

ароматазы, так что общая продолжительность адъювантной гормонотерапии составила 5 лет. В первом исследовании (380 человек) изучались низкие дозы аминоклутетимида; результаты в отношении безрецидивной выживаемости были сравнимы, показатель общей выживаемости увеличился. В итальянском исследовании (426 больных) замена тамоксифена после 2 лет приема на летрозол привела к статистически значимому снижению частоты рецидивов. Комбинированный анализ результатов исследований, проведенных в Австрии и Германии (всего 3123 больных), в которых больные получали анастрозол после 2 лет приема тамоксифена, показал статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в группе анастрозола в сравнении с группой больных, продолжавших принимать тамоксифен, независимо от состояния лимфатических узлов. IES, наибольшее из подобных исследований (4742 больных), изучало эффективность ингибитора ароматазы экземестана, назначавшегося после 23 лет приема тамоксифена. Было показано статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в группе экземестана, общая выживаемость за период наблюдения 30 мес. в сравниваемых группах не различалась. В исследовании MA17 проводилось сравнение летрозола с плацебо, которые назначались по прошествии 5 лет терапии тамоксифеном в группе из 5157 больных. Летрозол увеличивал общую и безрецидивную выживаемость у больных с метастазами в лимфоузлах на момент установления диагноза. У пациенток без метастазов в лимфоузлах достигнуто увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с плацебо без влияния на общую выживаемость. **Эти данные свидетельствуют о том, что оптимальная адъювантная гормонотерапия для постменопаузальных больных с рецептороположительным раком молочной железы предполагает назначение ингибиторов ароматазы как в качестве начальной терапии, так и после приема тамоксифена. При этом больные раком молочной железы и их врачи должны взвесить преимущества и риск любой лечебной опции.** Остается ли допустимым назначение только тамоксифена? **Стоимость** лечения и его осложнения являются важными позициями, которые должны учитываться при назначении лечения конкретному больному. Адъювантный тамоксифен имеет растянутый во времени положительный эффект после прекращения его приема в течение 5 лет; в отношении ингибиторов ароматазы нет данных относительно длительности эффекта после прекращения терапии. Лечение ингибиторами ароматазы в сравнении с тамоксифеном ассоциируется со снижением риска развития рака эндометрия и тромбэмболических осложнений и повышением риска кардиоваскулярных осложнений и переломов костей, а также мышечных и костноуставных болей. Знания об отсроченных осложнениях ингибиторов ароматазы значительно беднее, чем о тамоксифене. Таким образом,

настоящие исследования позволяют рассматривать несколько опций адъювантной гормонотерапии постменопаузальных больных без убедительных доказательств в пользу какой-либо из них: 1) только ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) в течение 5 лет; 2) тамоксифен 2-3 года, затем – ингибиторы ароматазы (экземестан, анастрозол) до завершения 5 лет терапии;

3) 5 лет приема тамоксифена с последующей заменой на ингибитор ароматазы (летрозол). В заключение еще раз следует подчеркнуть, что больным из группы низкого риска или с сопутствующими кардиоваскулярными и костно-мышечными факторами риска **предпочтительно** назначение только тамоксифена; выбор диктуется экономическими соображениями.

### **Неoadъювантная системная терапия:**

Неoadъювантная (син. предоперационная, первичная) системная терапия является методом выбора при лечении местнораспространенного рака молочной железы и стандартным компонентом комплексного лечения первично операбельного рака. В данном разделе будут рассмотрены вопросы, касающиеся неoadъювантной системной терапии только при первично операбельном раке молочной железы. Основными целями неoadъювантной системной терапии являются: выполнение органосохраняющих операций. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что неoadъювантная системная терапия снижает частоту мастэктомий пропорционально интенсивности использованного режима, при этом увеличения частоты местных рецидивов не отмечено; получение информации об эффективности использованного режима. Показано, что достижение выраженного клинического эффекта в результате проведения первых 2-3 циклов химиотерапии является прогностическим фактором полной морфологической регрессии опухоли и более высоких показателей выживаемости. Оптимальная длительность неoadъювантной системной терапии при достижении полного клинического эффекта не определена; увеличение безрецидивной выживаемости. Считается, что полное исчезновение жизнеспособной ткани опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах является индикатором успешной эрадикации отдаленных микрометастазов и ассоциируется с более благоприятными отдаленными результатами лечения. Вместе с тем скрупулезный анализ результатов исследований, посвященных этой проблеме, выявил ряд методических неточностей в трактовке данных, что не позволяет сделать столь однозначных выводов. Исследования в этом направлении продолжаются. В частности, при анализе результатов лечения субпопуляции больных в исследовании NSABP B27 оказалось, что добавление и/или увеличение длительности химиотерапии доцетакселом в дополнение к режиму AC сопровождается существенным увеличением показателей безрецидивной выживаемости. При этом в подгруппе больных, получавших неoadъювантно только AC, увеличения длительности

безрецидивного периода не наблюдалось, даже если в результате лечения была достигнута полная морфологическая регрессия опухоли. Результаты ряда рандомизированных исследований показали, что как антрациклин содержащие, так и безантрациклиновые режимы, а также доцетакселодинокво эффективны при назначении как до (неoadъювантно), так и после (адъювантно) операции. Доказана также эффективность предоперационной гормонотерапии рака молочной железы. Таким образом, неoadъювантная системная терапия может быть назначена пациентке, страдающей операбельным раком молочной железы и имеющей показания к проведению адъювантной системной терапии. До начала неoadъювантной терапии необходимо получить всю возможную информацию о степени распространения болезни и биологических характеристиках опухоли (рецепторы эстрогенов и прогестерона, экспрессия HER(2/neu)). Если для принятия решения о необходимости и объеме системной неoadъювантной терапии необходима информация, которая может быть получена только в результате оперативного вмешательства (например, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах и их количество), назначать неoadъювантную системную терапию не рекомендуется. Стандартный режим неoadъювантной химиотерапии не определен. Чаще всего назначаются схемы на основе антрациклинов в сочетании или без таксанов. Данные рандомизированных исследований показали, что при использовании подобных комбинаций ожидаемая частота полных морфологических регрессий не ниже 15%. Препараты (антрациклины и таксаны) могут назначаться как последовательно, так и параллельно, а также с короткими интервалами; четких преимуществ одних методик перед другими у больных операбельным раком молочной железы не выявлено. Информация об эффективности неoadъювантной системной терапии должна быть учтена при планировании системной терапии, если таковая показана, в послеоперационном периоде. Изучению этого вопроса посвящен ряд рандомизированных исследований, которые пока не дали однозначного ответа относительно оптимальной стратегии в этой ситуации. Эффективность неoadъювантной гормонотерапии при операбельном раке молочной железы оценена, главным образом, у женщин в постменопаузе с гормонозависимым раком, которым требовалась мастэктомия и отсутствовали показания к проведению химиотерапии. Частота клинических эффектов при назначении ингибиторов ароматазы (анастрозола или летроззола) была значительно выше, чем при назначении тамоксифена, однако, полные морфологические эффекты в обеих группах наблюдались одинаково редко с частотой, не превышающей 1-8%. В то же время, как при косвенном, так и при прямом сравнении частота местных ответов и доля органосохраняющих операций при лечении ингибиторами ароматазы была выше, чем при лечении тамоксифеном. Правда, исследований, доказывающих, что по частоте локорегионарных рецидивов неoadъювантная гормонотерапия столь же безопасна, как и мастэктомия, не существует. Не проводилось также сравнения

эффективности неoadъювантной и адъювантной гормонотерапии. Отсутствуют и какие бы то ни было данные относительно применения неoadъювантной гормонотерапии у больных с сохранной менструальной функцией. При выборе метода системной неoadъювантной терапии основополагающими факторами по аналогии с адъювантной терапией являются потенциальная чувствительность опухоли к гормонотерапии, наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах, возраст, состояние менструальной функции, размер опухоли и степень ее дифференцировки. У женщин в менопаузе с гормонозависимыми опухолями неoadъювантная гормонотерапия может оказаться столь же успешной как и химиотерапия. При отсутствии ответа на гормонотерапию основой лечения должна быть химиотерапия. Одновременное назначение химиотерапии и гормонотерапии (тамоксифена) не рекомендуется, так как может усугубить токсичность лечения и снизить его эффективность. Трастузумаб для предоперационного лечения в настоящее время может быть использован только в рамках клинических исследований. Оптимальная продолжительность неoadъювантной системной терапии не определена. Считается, что для достижения регрессии опухоли необходимы, по меньшей мере, 4 цикла химиотерапии или 3-4 месяца гормональной терапии.

## **Заключение:**

В данной работе раскрыты наиболее важные аспекты, касающиеся лекарственного лечения рака молочной железы. Оценен прогноз, ожидаемая польза, возможные побочные эффекты и сопутствующая патология. Приведена информация, необходимая для оценки показаний и противопоказаний при назначении лекарственной терапии, а так же имеется пример ведения таких больных на практике.

Список использованной литературы:

1. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва «АДЬЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
2. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению Рака Молочной Железы (второе издание)
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению опухолей (Ассоциация онкологов России).