

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.каф: дмн, профессор Зуков Р.А.

Реферат

**Биологические подтипы рака молочной железы, принципы диагностики
и лечения.**

*Ст. ассистент
Зуков Р.А. Профессор Ф.В.1
24.11.2020*

Выполнила: клинический ординатор 1-го года
обучения кафедры онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО
Григорьева В. И.

г. Красноярск, 2020 г.

Содержание:

1. Введение
2. Историческая справка
3. Биологические подтипы рака молочной железы
4. Диагностика
5. Лечение
6. Литература

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин развитых экономических стран. Ежегодно регистрируется около 1,5 миллиона новых случаев рака молочной железы. РМЖ занимает одно из первых мест среди причин смерти женского населения. В России РМЖ согласно отчету МНИОИ им. П.А.Герцена, в 2018 г. впервые диагностировано 70682 случаев РМЖ, что составило 20,9% всех злокачественных новообразований.

Среди большого количества молекулярно-биологических исследований, имеющих отношение к прогнозированию рака молочной железы, а также поиску факторов, определяющих чувствительность опухоли к различным способам лечения, выделяется молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы.

Историческая справка

Молекулярная классификация рака молочной железы была впервые сформулирована в 1982 г. (Moll R., Franke W.W et al., 1982), авторы предлагали разделять опухоли на «люминальные» и «базальные» в зависимости от вида экспрессирующихся в них цитокератинов. В ткани здоровой молочной железы в протоках и дольках различают 2 слоя клеток: обращенные в просвет протока (люминальные) и клетки, прилежащие к базальной мембране (базальные). Люминальные клетки экспрессируют в основном цитокератины (СК7, СК8, СК18 и СК19). Базальные клетки представляют наружный слой, выстилающий протоки и дольки. Это гетерогенная популяция, имеющая черты эпителиальных и гладкомышечных клеток. Для этих клеток, кроме других маркеров, характерны экспрессия высокомолекулярных базальных цитокератинов (СК5/6, СК14, СК17) и, как правило, отсутствие люминальных цитокератинов, а также рецепторов ER и PgR (Birnbaum D., Vertucci F., 2004., Zhang R.R Man Y.G et al., 2003). [4]

В 1987 г. Darkiee описал связь между ранними рецидивами РМЖ и экспрессией базальных цитокератинов. В

1998 г. Malzahn и соавторы обратили 11 внимание на то, что базальные раки молочной железы, как правило, эстрогеннегативные, низкодифференцированные, и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом.

В 2000 г. была предложена молекулярно-генетическая классификация РМЖ, которая легла в основу назначения рациональной тактики лечения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выделяют следующие молекулярно-биологические подтипы РМЖ: [4]

Люминальный А

Наличие всех факторов:

- РЭ положительные,
- HER2 отрицательный,
- Ki67 низкий (<20 %),
- РП высокие (>20 %)

Люминальный В HER2 отрицательный

- РЭ положительные,
- HER2 отрицательный,
- наличие одного из следующих факторов:
 - Ki67 высокий (>30 %),
 - РП низкие (<20 %)

Люминальный В HER2 положительный

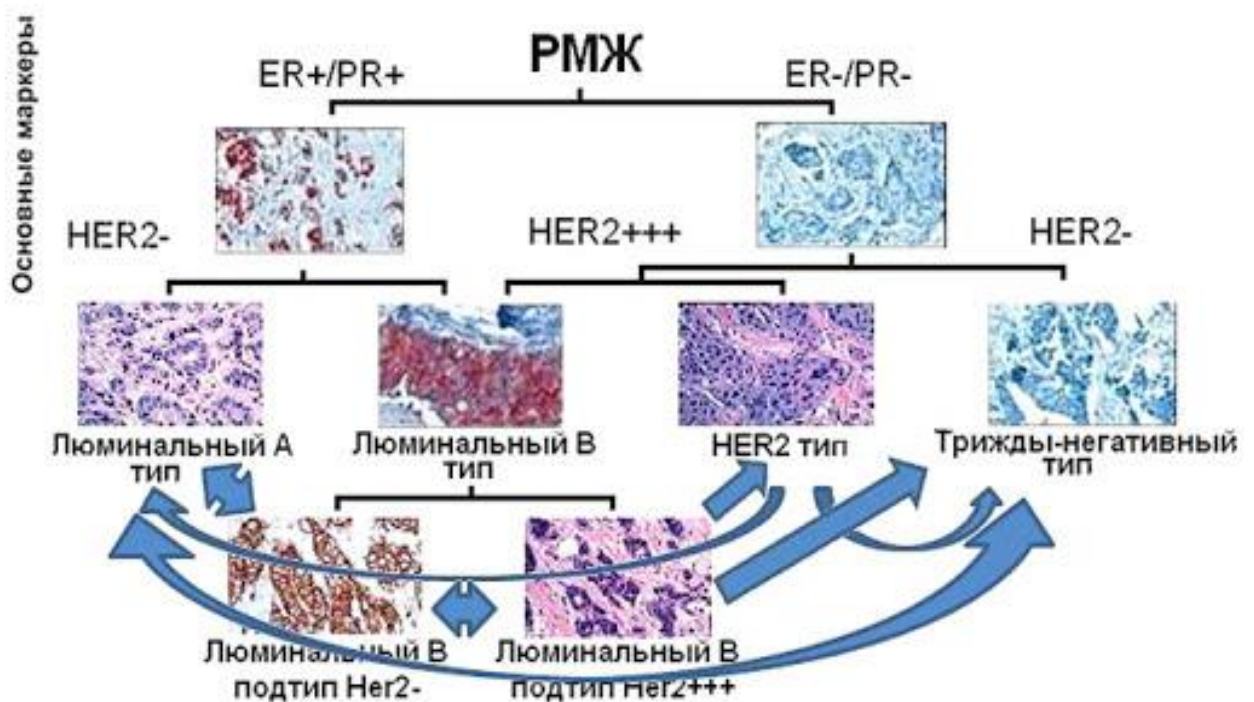
- РЭ положительные,
- HER2 положительный,
- Ki67 любой,
- РП любые

HER2 положительный (не люминальный)

- HER2 положительный,
- РЭ и РП отрицательные

Базальноподобный

- Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)



Для определения биологического подтипа РМЖ в повседневной практике рекомендуется использовать суррогатные клиничко-патологические маркеры: РЭ, РП, HER2, Ki67.

Люминальные эстроген-рецептор-положительные опухоли характеризуются относительно высокой экспрессией многих генов. Уровни экспрессии и пролиферации являются наиболее заметными различиями между люминальными А и В подтипами РМЖ. Люминальный подтип А связан с наивысшей экспрессией кластера генов рецепторов эстрогена и низкой экспрессией маркеров пролиферации. При люминальном подтипе В наблюдаются сниженная экспрессия рецепторов гормонов, повышенная – маркеров пролиферации и более высокая степень гистологической злокачественности, чем при люминальном подтипе А. Для подтипа В характерны более неблагоприятный прогноз и другой профиль ответа на гормоно- и химиотерапию. Несмотря на то что люминальные подтипы рака во многом схожи, исследования последних лет показали, что люминальный РМЖ подтипов А и В следует рассматривать как различные заболевания со специфическими онкогенами, но не как пролиферативную разновидность люминальных опухолей. Опухоли с фенотипом HER2/neu+ характеризуются множественным метастатическим поражением лимфатических узлов, отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, более высоким уровнем экспрессии антигена Ki-67. Такие фенотипы опухоли, имеющие набор неблагоприятных факторов, обладают более агрессивным злокачественным течением и являются неблагоприятными в плане не только прогноза клинического течения, но и

ответа на специальное лечение, что может потребовать проведения полихимиотерапии в адъювантном режиме.

Тройной негативный РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также отсутствием гиперэкспрессии HER2/neu, встречается у 8–20 % больных РМЖ и представляет собой агрессивную форму заболевания. Эпидемиологические и клинические характеристики, отличающие его от других подтипов, включают молодой возраст на момент постановки диагноза, более высокий риск рецидива, несмотря на повышенную чувствительность к химиотерапии, и более частое метастазирование в легкие и головной мозг.

Наиболее благоприятным является люминальный А подтип, который характеризуется (при I стадии) минимальной долей рецидивов (6,5 %; доля отдаленных метастазов – 1,6 %), максимальным сроком до прогрессирования (48 мес) и лучшими показателями 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (97,2 и 93,8 % соответственно). Риск возникновения рецидива болезни повышен в 1,3 раза при люминальных В подтипах РМЖ, в 2,3 раза – при тройном негативном подтипе и в 6 раз – при HER2-положительном нелюминальном подтипе, что приводит к существенно большей частоте рецидивов болезни и худшим показателям безрецидивной выживаемости. Адъювантная лекарственная терапия с учетом биологического подтипа РМЖ позволяет уменьшить риск дальнейшего прогрессирования на 74 % и компенсировать негативное влияние других клинических и морфологических факторов. [2]

Диагностика

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает:

- сбор жалоб и анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей заболевания и факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения;
- физикальный осмотр в объеме общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации внутренних органов, пальпации молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свертывающей системы крови (коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза))
- общий (клинический) анализ мочи для оценки функции внутренних органов
- билатеральная маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- R-графия органов грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графия зон накопления РФП;
- биопсия опухоли с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала молочной железы с применением иммуногистохимических методов для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степени лечебного патоморфоза.
- определение рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), HER2 и Ki67.

Определение в опухоли и/или в пораженных опухолью лимфатических узлах уровня экспрессии РЭ и РП является обязательным; предпочтение отдают ИГХ методу. Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании РЭ+ и РП+ клеток и интенсивности окрашивания. Одновременно ИГХ методом должны быть определены уровни

экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. Определение HER2 рекомендуется проводить только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH). У пациентов метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, возможно определение с помощью теста Ventana SP142 уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) для определения возможности назначения «паклитаксела + альбумин» в комбинации с атезолизумабом.

Her2 0	Her2 +	Her2 ++	Her2 +++
Her2 негативная опухоль		Для решения вопроса о позитивности необходимо выполнить FISH исследование FISH нет амплификации FISH есть амплификация	Her2 позитивная опухоль

- оценка функции яичников (при гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций для оценки функции яичников и планирования гормонотерапии (ГТ) проводится исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови и уровня общего эстрадиола в крови)
- консультацию медицинского генетика с определением герминальных мутаций BRCA1/2 методом ПЦР при следующих показаниях:
 - отягощенный семейный анамнез (наличие у близких родственников РМЖ в возрасте ≤ 50 лет, РМЖ у мужчины, рака яичников, метастатического рака предстательной железы, рака поджелудочной железы);
 - пациенты моложе 45 лет;
 - пациенты моложе 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
 - первично множественный РМЖ; – РМЖ у мужчин. [3,6,7]

Лечение

Определение подтипов РМЖ значительно облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе характеризуются многими факторами риска и прогнозирующими признаками, которые использовались по отдельности в предыдущих рекомендациях. Последние предложенные рекомендации по выбору адъювантного системного лечения в специфических популяциях пациенток основывались на определении внутренних биологических подтипов с разным ответом на системную и местную терапию.

Клинические группы РМЖ:

– первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIА, IIВ, IIIА (Т3N1M0) стадии);

– местно-распространенный (первично не операбельный/не резектабельный) РМЖ (IIIА (кроме Т3N1M0), IIIВ, IIIС стадии);

– метастатический РМЖ или рецидив болезни. [6]

Ранний (первично операбельный) рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии) Локальная терапия

Хирургическое

лечение

Пациентам для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия). При невозможности выполнения органосохраняющей операции для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и достижения удовлетворительного косметического эффекта выполнение мастэктомии с первичной реконструкцией молочной железы, одномоментной/отсроченной реконструкцией молочной железы или без нее. Рекомендуется при невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла (СЛУ) выполнить подмышечную лимфаденэктомию (I–II уровни)

Лучевая

терапия

Рекомендуется всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, проведение адъювантной ЛТ для снижения риска местного рецидива. для обеспечения оптимального локального контроля после органосохраняющей операции определять показания к ЛТ на консилиуме с участием врачахирурга и врача-радиотерапевта, исходя из индивидуального риска прогрессирования опухолевого процесса. Адъювантная ЛТ не влияет на выживаемость. Вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46–50 Гр за 23–25 фракций или 40–42,5 Гр за 15–16 фракций. Лечение проводится 5 раз в неделю. Рекомендуется всем пациентам начать послеоперационный курс дистанционной ЛТ в сроки до 12 недель от даты

операции при условии полного заживления операционной раны. Рекомендуется проводить ЛТ после мастэктомии в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции для достижения 36 оптимального локального контроля над болезнью.

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. При опухолях небольших размеров (< 0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адьювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адьювантной ГТ (при гормонозависимых опухолях) в такой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей.

План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов и стадии заболевания. Адьювантная лекарственная терапия должна начинаться с ХТ, если таковая показана. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов ввиду высокого риска кардиотоксичности; адьювантная ХТ таксан-содержащими режимами должна проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. ГТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с продолжающейся анти-HER2-терапией (у больных с положительным HER2 статусом опухоли). ЛТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией. Адьювантная ХТ, как правило, не рекомендуется больным, получившим стандартный объем неoadьювантной ХТ; исключения составляют больные тройным негативным и HER2-позитивным РМЖ с выраженной резидуальной опухолью (RCB II–III). В тех случаях, когда план неoadьювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется проведение недостающих курсов лечения в послеоперационном периоде.

Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности рака молочной железы

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 АС / ЕС (4 цикла) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 цикла)</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: в большинстве случаев АС / ЕС (4 цикла) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 цикла) или CMF (при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов) (6 циклов) (табл. 4); • при T3 или N+: в большинстве случаев ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла АС / ЕС → 4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела) (табл. 4, рис. 2) • при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового

		<p>варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0–1 (при поражении не более 3 подмышечных лимфоузлов) проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ</p>
<p>Люминальный В (HER2 положительный)</p>	<p>ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ</p>	<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 цикла) в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес. (с последующей ГТ) (табл. 5, 7).</p> <p>При T2–T3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла AC / EC \rightarrow 4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) или DCN (доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб \pm пертузумаб) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2).</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ</p>
<p>HER2 положительный (не люминальный)</p>	<p>ХТ + анти-HER2-терапия</p>	<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 цикла DC (доцетаксел + циклофосфамид) (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом в течение 12 месяцев</p> <p>При T2–T3 (> 20 мм) или N+: ХТ антрациклинами и таксанами</p>

		<p>(4 цикла АС / ЕС → 4 цикла доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) или доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб)</p> <p>После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия</p>
<p>Тройной негативный</p>	<p>ХТ с включением антрациклинов и таксанов</p>	<p>При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана.</p> <p>При T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (доцетаксел + циклофосфамид).</p> <p>При T1c–T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла АС / ЕС → 4 цикла 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 адьювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неoadьювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке</p>

Адьювантная гормонотерапия рака молочной железы [6]

Адьювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2 статуса, проведения нео- / адьювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в ≥ 1 % клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников.

Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг / сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы	Летрозол 2,5 мг / сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг / сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг / сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ	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

Антиэстрогены могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется больным с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

Ингибиторы ароматазы рекомендуется использовать только у больных в постменопаузе, противопоказаны больным с сохранной функцией яичников; у больных с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия. Дольковый рак более чувствителен к ингибиторам ароматазы.

Аналоги ГРГ рекомендуется использовать только у больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

Режимы гормонотерапии	Примечание
<i>Пременопауза</i>	
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
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
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
<i>Постменопауза</i>	
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
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза

Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечнососудистой системы по сравнению с тамоксифеном. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны и сопоставимы по профилю токсичности.

Критериями постменопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
 - в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
 - в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Аменорея, развившаяся в процессе или по окончании ХТ (нео- / адьювантной), не является достаточным признаком постменопаузы, и для оценки функции яичников необходимо определение ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- лекарственный (аналоги ГРГ):
 - вызывает обратимое подавление функции яичников;
 - не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови 1 раз в 3 мес.; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед. после первого введения аналогов ГРГ;
 - аналоги ГРГ рекомендуется вводить ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое подавление функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое подавление функции яичников. У молодых женщин, особенно не завершивших репродуктивную функцию, для достижения овариальной супрессии рекомендуется назначение аналогов ГРГ, подавляющих функцию яичников обратимо.

Использование ингибиторов mTOR (Эверолимус)

Несмотря на то что эндокринотерапия является основным видом лечения больных гормоночувствительным РМЖ, получить ответ на проводимое лечение удастся не во всех случаях. Речь идет о развитии первичной (*de novo*) и вторичной (приобретенной) резистентности к проводимой ранее гормонотерапии, в ряде случаев являющейся вполне обоснованной причиной отказа от продолжения гормонотерапии и начала химиотерапии. Блокада путей mTOR вызывает в настоящее время большой интерес, так как пути mTOR играют важную роль в клеточных функциях, включая пролиферацию, метаболизм, рост и выживаемость. Активация сигнального пути mTOR – ключевой адаптивный механизм развития резистентности к эндокринной терапии при РМЖ, а использование ингибиторов mTOR может восстанавливать чувствительность опухоли к эндокринной терапии. Эверолимус – избирательный ингибитор mTOR, нарушающий трансляцию кодируемых мРНК, основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к гипоксии. Эффективность и безопасность эверолимуса в лечении гормоноположительного РМЖ изучена в крупных рандомизированных исследованиях. Препарат показал высокую клиническую эффективность, подтвержденную данными морфологического исследования опухоли. [11]

Неoadьювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неoadьювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и / или улучшить косметический эффект;
- 2) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения);
- 3) оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить дополнительную адьювантную терапию.

Неoadьювантная лекарственная (химиотерапия ± анти-HER2) терапия может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T 3N0M0, T 3N1M0);

– тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;

– может быть рассмотрена у больных люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения ХТ данного объема и желании больной выполнить органосохраняющую операцию;

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.

Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма)

Рак молочной железы стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основной целью неоадъювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Первичное обследование проводится в стандартном объеме включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом.

Неоадъювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ. Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадъювантная ГТ, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для неоадъювантной ГТ являются ингибиторы ароматазы.

Алгоритм назначения адъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной

опухоли, соответствующей RCB II–III, может быть назначена дополнительная адъювантная ХТ капецитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумабом-эмтанзином (при HER2-положительном РМЖ)

- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями
- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях.

Лечение изолированных местных рецидивов

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли;

После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии, выбор которой должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее нео- / адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние больного, в т. ч. остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения. Рекомендуется:

- при тройном негативном фенотипе: адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов, если они назначались ранее)
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе: только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;
- при HER2-положительном фенотипе: ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП)

Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (экспрессия РЭ и РП, HER2, Ki67, мутации PIK3CA, экспрессия PD-L1, герминальные мутации BRCA1 / 2) и клинико-анамнестических особенностей больного. До начала терапии необходимо клинико-лабораторное обследование для определения степени распространенности заболевания и оценки функции внутренних органов.

Лекарственная терапия метастатического гормонозависимого рака молочной железы (гормонотерапия)

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют:

- быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;
- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- случаи исчерпанности возможностей ГТ.

Лекарственная терапия метастатического HER2-негативного рака молочной железы (химиотерапия)

ХТ показана следующим категориям больных:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза.

Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т.ч. адьювантной / неоадьювантной ХТ, если таковая проводилась. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется.

ХТ с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и / или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой / дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие серьезной токсичности. Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

Лекарственная терапия метастатического HER2-положительного рака молочной железы

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ГТ (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио- / гормонотерапевтического компонента.

Таргетная терапия

Современная таргетная лекарственная терапия РМЖ включает препараты, действующие на рецептор HER2 (моноклональные антитела трастузумаб, герцептин), пертузумаб, пероральные ингибиторы тирозинкиназы лапатиниб и нератиниб, а также ингибиторы mTOR, антиангиогенные препараты и ингибиторы полиаденозиндифосфатрибозы (PARP). Проблемными вопросами остаются определение длительности применения трастузумаба и механизм развития устойчивости к этому препарату. Терапия препаратом герцептин проводится только пациенткам с уровнем гиперэкспрессии HER2/neu³⁺ или с подтвержденной амплификацией гена HER2/neu. Результаты лечения герцептином в сочетании с современными режимами химиотерапии и гормонотерапии указывают на то, что применение герцептина в адьювантном режиме у больных операбельным РМЖ повышает выживаемость, снижает риск развития рецидива, возникновения отдаленных метастазов и хорошо переносится, что позволяет широко использовать его в клинической практике. При этом определенная группа HER2-положительных больных может избежать назначения цитотоксической терапии. Все крупные клинические исследования подтверждают, что стандартом адьювантной терапии трастузумабом HER2-положительного РМЖ ранних стадий остается однолетнее его применение. Однако резистентность к анти-HER2-препаратам представляет собой важную клиническую проблему, встречаясь как при ранних, так и при распространенных стадиях заболевания, поэтому необходимы новые лечебные подходы. У части пациенток развивается резистентность к трастузумабу, а часть больных исходно нечувствительны к данному препарату. Сегодня возможности терапии HER2-положительного РМЖ значительно расширились за счет появления новых анти-HER2-препарата – пертузумаба. На фоне применения комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» в исследовании CLEOPATRA были достигнуты рекордная выживаемость без прогрессирования. Определенная часть HER2-положительных больных может быть излечена при использовании только таргетных препаратов без применения химиотерапии. В некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность применения малой

молекулы ингибитора HER2 и EGFR – лапатиниба – в различных комбинациях. Появление новых клинических данных по уже используемым в рутинной практике таргетным препаратам и их комбинациям, новых лекарственных средств из арсенала персонализированной медицины приводит к изменению терапевтических подходов. [2,7,12]

Заключение

Таким образом, выраженная гетерогенность РМЖ и выделение подтипов этого заболевания, основанное на клинико-морфологических, молекулярно-генетических, эпидемиологических и других подходах, а также заметные различия в факторах риска не позволяют говорить о том, что данный вопрос окончательно разрешен. За предшествующие годы наблюдается существенный прогресс многих аспектов лечения РМЖ. Накапливается все больше данных о целесообразности полной подмышечной лимфодиссекции, оптимальной продолжительности терапии трастузумабом, гормонотерапии. Современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития РМЖ, его чувствительности или резистентности к различным препаратам и воздействиям позволяет осуществить переход от усредненных стандартных схем терапии к назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больной и биологическими характеристиками опухоли.

Литература:

1. «Злокачественные новообразования в России в 2018 году», МНИОИ им. П.А.Герцена, Москва 2018 год. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.
https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf
2. Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):24–34.
<file:///C:/Users/1/Downloads/616-1225-1-SM.pdf>
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы, Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А.
<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/>
4. Birnbaum D. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous. /Birnbaum D., Bertucci F, Ginestier C, Tagett R, Jacquemier J, Charafe-Jauffret E.// Int J Oncol. 2004 Aug; 25(2):249-58.
5. Кулигина Е.Ш., Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы /Кулигина Е.Ш// 2010 г. ББК Р 569.133.
6. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Ассоциация онкологов России 2020 <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
7. «Рак молочной железы», руководство для врачей под ред. Ш. Х. Ганцева - М., ГЭОТАР-Медиа, 2015
8. Онкология Национальное руководство В.И. Чиссов, М.И. Давыдов 2008 г.
9. Огнерубов Н.А. Клиническое значение биологических вариантов РМЖ. Молекулярная медицина 2015;2:31–5.
10. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Биология опухоли или адьювантная системная терапия: что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии? Современная онкология 2014
11. Колядина И.В., Макаренко Н.П., Поддубная И.В. Эверолимус: новые перспективы терапии гормонопозитивного РМЖ. Современная онкология
12. Пертузумаб: рекордная выживаемость при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы М.В. Копп И.А. Королева Клинический случай Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.