

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

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат

Биологические подтипы рака молочной железы, принципы
диагностики и лечения.

Выполнила:

ординатор 1-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Риманова М.А.

г. Красноярск, 2019 г.

Оглавление:

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенная опухоль, включающая несколько вариантов с различными фенотипами, отличающимися по течению заболевания и чувствительности к противоопухолевым воздействиям. С расширением представлений об особенностях РМЖ и увеличением арсенала противоопухолевых средств проблема оценки прогноза и выбора оптимального варианта терапии приобретает все большую актуальность. На рубеже XX–XXI века с развитием молекулярной биологии и созданием высокотехнологичных методик молекулярно-генетического анализа появилась реальная возможность одномоментной оценки экспрессии множества генов, участвующих в контроле роста, дифференцировки и гибели клеток, т. е. появилась возможность создания молекулярного портрета опухоли.

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение десяти лет с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%.

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

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

Основная часть

Диагноз РМЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза и осмотр;** осмотр включает бимануальную пальпацию молочных желез и лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдалённых метастазов;
- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;**
- **билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон;** МРТ молочных желез — по показаниям;
- **Р-графию органов грудной клетки;** КТ / МРТ органов грудной клетки — по показаниям;
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза,** КТ / МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- **радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и / или КТ / МРТ зон накопления РФП — по показаниям;**
- **биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;**
- **определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;**
- **оценку функции яичников;**
- **консультацию медицинского генетика; определение мутаций BRCA1/2 желательно выполнить:**
 - при отягощённом семейном анамнезе;
 - пациенткам моложе 40 лет;
 - пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. В отдельных случаях, когда на первом этапе планируется оперативное лечение, биопсия опухоли может не выполняться; диагноз «рака молочной железы» в такой ситуации должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии).

При назначении неоадьювантной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 является обязательным; предпочтение отдаётся ИГХ методу. В отчёт об исследовании

рецепторного статуса необходимо включить не только данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности окрашивания. Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компоненте опухоли. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удалённых тканей. При патоморфологическом исследовании удалённой опухолевой ткани должны быть определены:

- гистологический вариант опухоли;
- степень дифференцировки;
- состояние краёв резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 ИГХ методом; в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удалённой опухоли с учётом возможной гетерогенности опухоли;
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае предоперационной лекарственной терапии).

Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы.

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Ki67 низкий (<20 %) • РП высокие (>20 %)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	• РЭ положительные • HER2 отрицательный и 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)

Алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространённости рака молочной железы.

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: • большая степень распространения болезни: ✓ ≥ 4 поражённых метастазами регионарных лимфатических узлов; ✓ $\geq T3$; • G3 В качестве ХТ рекомендуются режимы AC (4 курса) или DC (4 курса)
Люминальный В (HER2 отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ. Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): • при T1b-2N0: AC (4 курса) или DC (4 курса); • при T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC $\rightarrow$ 4 курса таксанов)
Люминальный В	ХТ + анти-HER2	При T1a (≤ 5 мм) и N0:

(HER2 положительный)	терапия + ГТ	только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2 терапия не показаны. При T1b, c (>5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей ГТ) При T2-T4 (>20 мм) или N+: антрациклины → таксаны + анти-HER2 терапия (с последующей ГТ) При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH (6 курсов)
HER2 положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2 терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b (>5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом. При T1c-T4 (>10 мм) или N+: антрациклины → таксаны + анти-HER2 терапия. При противопоказаниях к назначению антрациклинов рекомендуется режим DCH (6 курсов)
Тройной негативный (протоковый)	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т.ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и

		таксанам, в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учётом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке.
--	--	---

Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы

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

Антиэстрогены¹

Тамоксифен 20 мг / сут. внутрь ежедневно.

Ингибиторы ароматазы²

Летрозол 2,5 мг / сут. внутрь ежедневно.

Анастрозол 1 мг / сут. внутрь ежедневно.

Эксеместан 25 мг / сут. внутрь ежедневно.

Аналоги ГРГЗ³

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.

¹ Могут использоваться независимо от функции яичников.

² Только для больных в менопаузе, в том числе достигнутой с помощью овариальной супрессии.

³ Только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Адьювантная химиотерапия HER2-отрицательного рака молочной железы.

Следует использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности; необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами.

Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте.

Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы.

АС×4¹

Доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса

АС×4→D×4

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса

АС×4→P×12

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений

АС×4→P×4

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла

ДС×4^{2,3}

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса

¹ Возможна замена доксорубицина на эпирубицин в равноэффективной дозе (соотношение равноэффективных доз доксорубицина и эпирубицина составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубицина и доксорубицина при использовании препаратов в равно эффективных дозах одинакова;

² Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима);

³ При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

Адьювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы.

Адьювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает ХТ, анти-HER2 терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП).

Рекомендуемые режимы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы.

АС¹×4→ (D +трастузумаб^{2,3}) ×4

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса одновременно с доцетакселом, далее - трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

АС¹×4→ (P +трастузумаб^{2,3}) ×12

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в / в еженедельно 12 введений одновременно с паклитакселом, далее - трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

АС¹×4→ (P +трастузумаб^{2,3}) ×4

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. одновременно с паклитакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

(P + трастузумаб) ×12⁴

Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений одновременно с паклитакселом, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

(DC + трастузумаб) ×4^{4,5}

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

DSH×6^{2,3,6}

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 6 мес.

АС × 4→ (таксаны +трастузумаб) × 4^{1,2,3}

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1

раз в 3 нед., 4 курса; далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.

ДСН×6^{2,3,6}

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов, далее — трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.

АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4^{1,2,3,7}

АС 1 раз в 3 нед., 4 курса → таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 курса; далее трастузумаб 6 мг/кг в / в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.

(ДСН + пертузумаб) × 6^{2,3,6,7}

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 курсов; далее трастузумаб 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 12 мес.

¹ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности.

² Введение анти-HER2 препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

³ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная дозанае требуется.

⁴ Режим может быть использован при T1b (>5 мм, но ≤10 мм) и N0.

⁵ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима).

⁶ Режим может быть использован при противопоказаниях для назначения антрациклинов.

⁷ Режим может быть рекомендован больным, не получавшим неоадьювантную терапию, при N≥2 и отсутствии в опухоли РЭ и РП; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес. При использовании рекомендуемых режимов, предусматривающих введение

трастузумаба одновременно с таксанами, минимальным объёмом адъювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным — в течение 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неoadъювантной терапии.

При использовании рекомендуемых режимов, предусматривающих введение трастузумаба одновременно с таксанами, минимальным объёмом адъювантной анти-HER2 терапии является введение трастузумаба в течение 6 мес., оптимальным — в течение 12 мес., включая дооперационный этап в случае проведения неoadъювантной терапии.¹

1. ¹ Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А., Фролова М. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Версия 2018; DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-113-144

Заключение

Принцип индивидуализации является ведущей тенденцией современной лекарственной терапии опухолевых заболеваний. РМЖ – опухоль, гетерогенность которой известна с конца XIX века и продолжает изучаться в настоящее время с использованием современных технологий. Это пример значения индивидуализации для выбора терапевтического подхода в зависимости от клинических и молекулярно-биологических особенностей опухоли и ее носителя. Улучшающиеся результаты лечения РМЖ на популяционном уровне – снижение смертности от РМЖ в ряде стран, несмотря на рост заболеваемости, является доказательством эффективности этого принципа.²

2. ²Переводчикова Н.И., Стенина М.Б. Современные возможности индивидуализации лекарственной терапии рака молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 18–25. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-18-25

Список использованной литературы

1. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А., Фролова М. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Версия 2018; DOI: 10.18027 / 2224-5057-2018-8-3s2-113-144
2. Переводчикова Н.И., Стенина М.Б. Современные возможности индивидуализации лекарственной терапии рака молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1-2): 18-25. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-18-25