

# Эволюция лечения рака молочной железы



**Внедрение сохранных оперативных и реконструктивных операций, использование инновационных методов лучевой и лекарственной терапии привели к увеличению продолжительности жизни больных раком молочной железы (РМЖ), значительному улучшению качества их жизни.**



#### Сведения об авторе:

В.П. Летягин, д.м.н., профессор, академик Академии медико-технических наук РФ, заслуженный деятель науки России, отделение опухолей молочных желез РОНЦ им. Н.Н. Блохина

**Н**аиболее старым и довольно успешным традиционным методом лечения РМЖ является хирургический метод. За последние 100 лет произошла его трансформация от радикальной мастэктомии по Холстеду – Майеру до сохранных оперативных вмешательств (резекция молочной железы, туморэктомия) и различного рода реконструктивных пластических операций

(подкожная и кожноберегающая мастэктомия). Мы теперь имеем возможность при лечении больных создать им условия для улучшения качества жизни. При локализации рака в других областях организма тактика ведения пациентов более агрессивна, объем хирургического вмешательства гораздо больше.

Тенденция к уменьшению объема хирургического вмешательства при РМЖ отмечается и при проведении операций, связанных с лимфодиссекцией (I–III уровней). По европейскому стандарту она выполняется при радикальной мастэктомии и в сочетании с различными вариантами консервативной терапии. С развитием диагностических мероприятий в последние годы РМЖ часто диагностируется в ранней стадии. В связи с этим появилась методика биопсии сигнального лимфатического узла. В случае отсутствия в нем метастазов лимфодиссекцию выполнять не рекомендуется. Эти данные получены в результате ряда рандомизированных исследований: NSABR B-32 (охвачено 5 611 больных), ALMANAC trial (1 260), Sentinella/GIVOM (1 498), IEO-185 (532), OO-053 (3 369), IBCSG-23-01 (1 960), GF-GS01 (2 400).

В течение последних лет произошли преобразования, направленные на повышение безопасности больных, были разработаны более щадящие консервативные методики лечения больных с РМЖ. Эти веяния коснулись и лучевой терапии (ЛТ). Наряду с традиционным планированием на сегодняшний день широко применяются «boost» – дополнительное прицельное облучение, трехмерная конформная ЛТ, IMRT (ЛТ с модуляцией дозы). ЛТ используется и во время операционного вмешательства – молочная железа облучается частично (дистанци-

онная ЛТ, интраоперационная брахитерапия). Комбинированные методики (оперативное лечение + ЛТ) позволяют добиться благоприятных отдаленных результатов лечения и хорошего косметического эффекта. Об этом свидетельствуют проведенные исследования (табл. 1).

Сегодня успешное лечение больных РМЖ невозможно без использования химиотерапии. Этапы цитостатической терапии следующие: 1970-е годы – доантрациклиновый период (CMF, CMFVP), 1980-е – антрациклиновый (AC, FAC, AVCMF, FEC, CEF),

Таблица 1. Эффективность лучевой терапии (клинические исследования)

Исследование	Доля больных с рецидивом		Снижение частоты рецидивов, %
	Оперативное лечение	Оперативное лечение + ЛТ	
NSABP B-26	36	12	67
NSABP B-21	24	4	83
Онтарио	35	11	69
Миланское	24	6	75
Шотландское	25	6	76
Финское	35	13	63

Эффективность «boost»: рецидивы в течение 5 лет – 4,3–7,3%; наибольшие преимущества отмечаются у больных в возрасте < 40 лет.  
Источники: H. Bartelink et al., 2001; ECO, 2004

Таблица 2. Результаты применения химиотерапии с включением антрациклинов по сравнению с безантрациклиновой химиотерапией (10-летняя смертность от РМЖ)

Больные	Количество	N+	10-летний выигрыш	Общий ответ	p
Все	8 575	82%	6,5	0,79	<0,00001
< 55 лет	2 808	70%	5,6	0,81	0,004
55-69 лет	5 373	88%	6,5	0,79	<0,00001
ЭР-	2 076	73%	7,1	0,80	0,003
ЭР+	5 433	86%	6,4	0,77	<0,00001
ЭР+& (<55лет)	1 582	77%	5,6	0,83	0,05
ЭР+& (55-69 лет)	3 578	90%	6,0	0,78	0,0002

Источники: EBCNCG, 2011

в 1990-е начала применяться высокодозная химиотерапия, в 2000-е – таксановый период (новые режимы: метрономная, dd-терапия). Все эти методики сегодня используются специалистами в их практической деятельности.

В известном метаанализе группы EBCNCG (Lancet. 2005. Vol. 365. P. 1687) показаны отдаленные результаты использования адъювантной химиотерапии. При ее использовании абсолютные показатели 5-летней безрецидивной выживаемости значительно увеличиваются: на 14,6% у N+ больных моложе 50 лет, на 9,9% – у N- больных моложе 50 лет, на 5,9% – у N+ больных в возрасте 50–69 лет, на 5,3% – у N- больных в возрасте 50–69 лет.

Преимущества включения антрациклинов в проводимое лечение показаны в табл. 2.

Одной из основных методик лечения больных РМЖ также является эндокринотерапия. Ранее применялась хирургическая тактика ведения этой группы пациенток – овариэктомия. Сейчас широко используются фармпрепараты из группы антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Без использования эндокринной терапии практически невозможно получить хорошие отдаленные результаты. Это демонстрируют такие масштабные исследования, как NSABBP B-14, aTTom (adjuvant tamoxifen – to offer more?), ATLAS (adjuvant tamoxifen – longer against

shorter). Последнее проводилось с участием специалистов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Также изучались первичное лечение с использованием ингибиторов ароматазы (в рамках ATAC и BIG 1-98), варианты перевода больных на прием ингибиторов ароматазы

Процитирую известного американского химиотерапевта, доктора Gabriel N. Hortobagyi: «Результаты, полученные в этих исследованиях, не эволюционные, а революционные» (и) «полностью изменяют наш подход к лечению рака молочной железы».

*Сегодня распознавание белковых мишеней может стимулировать появление новых лекарственных препаратов. Мы находимся в процессе дальнейшего эволюционного развития.*

или продолжение приема тамоксифена (IES, ARNO, ITA), совместное использование с тамоксифеном (TEAM, ABCSG), применение ингибиторов ароматазы после 5 лет тамоксифена (MA 17, B-33, ABCSG 6a trial) и т.п.

Метаанализ EBCTCG (Lancet. 2011) показал, что прием тамоксифена в течение 15 лет увеличивает безрецидивную выживаемость на 13,2% и общую выживаемость на 9,2%. Как выяснилось, 15-летняя безрецидивная выживаемость у больных в возрасте 45 лет увеличивается на 10,6%, у пациенток в возрасте 55–69 лет – на 11,7%.

Также в настоящее время становится все более распространенной таргетная терапия (адресная доставка ЛС).

Доказана эффективность химиотерапии с последующей терапией трастузумабом в течение 1 года, антрациклин-содержащих и таксан-содержащих комбинаций (AC-TH) с последующей терапией трастузумабом до 1 года, ТСН-комбинации (доцетаксел, циклофосфан, трастузумаб) с последующей терапией трастузумабом до 1 года. Очевидные факты: трастузумаб в течение 1 года снижает риск рецидива на 25–50%; введение трастузумаба одновременно с химиотерапевтическими препаратами сроком до 1 года более эффективно, чем его последовательное введение или применение в качестве монотерапии; ТСН-комбинация обладает меньшей кардиотоксичностью, чем АС-ТН.

Лечить пациента лекарственными методами без знаний молекулярных подтипов теперь не совсем правильно. Идентифицируя различные подтипы рака молочной железы, мы можем дифференцировано подходить к назначению различных вариантов терапии (табл. 3).

Так, при HR+ (65–75% случаев) больным назначаются mTOR-ингибиторы и PI3K-ингибиторы, при HER2+ (15–20%) – лапатиниб, нератиниб, пертузумаб, TDM-1, AntiHER2 combinations, трастузумаб + Mtor, при трижды негативных формах РМЖ (15%) – новые цитостатики (эрибулин, иксабепилон, винфлюнин), соли платины, бевацизумаб, PARP ингибиторы, AntiEGFR (цетуксимаб, эрлотиниб), антиандрогены.

Сегодня распознавание белковых мишеней может стимулировать появление новых лекарственных препаратов. Мы находимся в процессе дальнейшего эволюционного развития. И от сочетания локальных методов лечения РМЖ с системной терапией, возможно, в будущем перейдем к чисто лекарственным методам лечения.

О перспективах использования таргетной терапии РМЖ свидетельствуют объективные научные данные, представленные в августе 2013 г. в Санкт-Галлене (Швейцария) на 13-й Международной конференции по лечению РМЖ специалистами, прибывшими из 90 стран мира.



**Хронология развития адресной доставки ЛС при РМЖ**

- 1985 г. Клонирование ДНК человека
- 1987 г. Определение заболевания
- 1998 г. Герцептин одобрен FDA для HER2+ распространенного РМЖ
- 2005 г. Герцептин становится необходимым компонентом адъювантной терапии HER2+ при ранней стадии РМЖ
- 2007 г. Тайверб одобрен FDA для резистентных к трастузумабу больных HER2+ при ранней стадии РМЖ
- 2008 г. Новые anti-HER2 препараты (пертузумаб, трастузумаб-DM1, нератиниб)

Таблица 3. Варианты системной терапии при различных молекулярных подтипах РМЖ

Подтип	Терапия	Применение
Люминальный А	Одна эндокринотерапия	В цитотоксической терапии нуждаются больные с множественным поражением л/у
Люминальный В (HER2 негативный)	Эндокринотерапия +/- химиотерапия	Вариант химиотерапии зависит от уровня гормональных рецепторов, оценки риска и предпочтений пациента.
Люминальный В (HER2 позитивный)	Цитотоксическая терапия + анти-HER2 терапия + эндокринотерапия	
HER2 позитивный (нелюминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия	Пациенты очень низкого риска могут наблюдаться
Трижды негативный (triple negative)	Цитотоксическая терапия	

Источники: Конференция по лечению РМЖ, St. Gallen, 2011