

## РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*17–18 мая 2012 г. в Черкассах состоялся семинар, посвященный крайне актуальной проблеме — диагностике и лечению рака грудной железы (РГЖ). Данная патология прочно заняла лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, значительно влияя на продолжительность и качество их жизни. Как диагностировать заболевание на ранних стадиях и определить оптимальную тактику ведения каждой пациентки, что следует учитывать при борьбе с наиболее агрессивными формами РГЖ, как свести к минимуму нежелательное действие терапии, а сохранить эстетику женского тела и качество жизни пациенток — таковы ключевые вопросы, которые были рассмотрены в докладах участников семинара из различных городов Украины, а также Москвы.*

Семинар начался докладом заведующего отделом организации противораковой борьбы Национального института рака (НИР) **А.В. Гайсенко** «Рак грудной железы. Состояние проблемы». Докладчик отметил, что для объективной оценки проблемы важно учитывать не только показатели заболеваемости и смертности в стране, но и уровень валового национального продукта, финансирование системы здравоохранения, долю расходов на лечение злокачественных новообразований и т.д. Данные экономические показатели играют важную роль в предопределении основных проблемных вопросов в отношении рака грудной железы (РГЖ). По данным саммита Breast Health Global Initiative (2010), в странах со средним уровнем дохода (к которым относится и Украина) бо-

лее низкая достоверность статистики рака, менее эффективные программы его раннего выявления, недостаточное ресурсное обеспечение работниками мультидисциплинарных центров оказания медицинской помощи пациенткам с РГЖ, низкий уровень информационно-пропагандистской работы среди населения. Совокупность этих факторов находит отражение в длительности жизни пациенток этой категории. А.В. Гайсенко отметил, что 5-летняя выживаемость таких больных в Украине ниже, чем в странах Европы и США, и составляет 56,2%, по данным Национального канцер-регистра за период 2000–2004 гг. В докладе были приведены данные, согласно которым РГЖ в Украине лидирует в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин; ха-



## АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

рактеризуется высокими темпами роста заболеваемости и меньшими — смертности (соответственно +48% и +34%) за последние 20 лет; занимает 3-е место в структуре контингентов больных раком (145,5 тыс.); к 2020 г. прогнозируется умеренный рост заболеваемости РГЖ и незначительное снижение смертности (+13% и -3% соответственно).

Известно, что существенное влияние на прогноз заболевания оказывает его своевременная диагностика. По этой причине особое внимание уделяется развитию ранней диагностики РГЖ, а именно — созданию новых маммологических кабинетов и мобильных диагностических комплексов. Докладчик отметил, что НИР совместно с фондом «Развитие Украины» планируют к осени 2012 г. создать мобильную медицинскую систему для скрининга РГЖ и рака шейки матки. Данный комплекс будет оснащен маммографом, УЗИ-аппаратом, лабораторией, гинекологическим креслом, размещенными в 12-метровом полуприцепе трейлера. Руководить работой такого комплекса будет Центр рака репродуктивной системы, который планируют создать на базе НИР в ближайшее время. Задачей Центра будет организационно-методическое руководство мероприятиями по выявлению злокачественных новообразований репродуктивной системы женщины: разработка научно-методических рекомендаций и обучение персонала работе на мобильных маммографических комплексах.

Следует отметить, что один мобильный маммографический комплекс уже был введен в эксплуатацию в Черкасской области. О результатах его работы рассказал **В.В. Парамонов**, главный врач Черкасского областного онкологического диспансера (ООД). Он отметил, что в 2005 г. в рамках социальной программы «Вместе против рака груди» Черкасскому ООД был предоставлен мобильный маммографический комплекс, оснащенный маммографом «МАММОМАТ 1000», для бесплатного обследования женщин в сельской местности. Для обеспечения его работы в период 2006—2011 гг. из областного бюджета было выделено более 3,5 млн грн. Для рационального использования комплекса проведена предварительная подготовка в несколько этапов: скрининг пациенток по стандартному опросу; предварительный осмотр пациенток медперсоналом района для выявления патологических изменений в грудной железе и определения факторов риска; осмотр предварительно отобранных пациенток хирургами, гинекологами при необходимости — специалистами ООД. После предварительной подготовки сформированы группы женщин, подлежащие маммографическому исследованию. За период 2006—2011 гг. осуществлено 111 выездов в районы и обследовано 25 тыс. женщин. Патология была обнаружена в 3791 случае, среди которых 2809 — предонкопатология (узловой фибroadеноматоз, склерозирующий аденоз, интраканаликулярные фибroadеномы, внутрипротоковые папил-

ломы). **В.В. Парамонов** подытожил, что хотя одного мобильного маммографического комплекса для организации скрининговой программы недостаточно, он явился мощным информационно-просветительским средством: параллельно с проведением обследований женщинам вручали буклеты, содержащие информацию о РГЖ и способах его диагностики.

Профессор **И.И. Смоланка**, заведующий отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии НИР, ознакомил присутствующих с современными направлениями комплексного лечения первичного РГЖ. Он отметил, что РГЖ по-прежнему занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований у женщин и обратил внимание на тот факт, что к 2020 г. прогнозируется сохранение высокой распространенности РГЖ на фоне увеличения заболеваемости колоректальным раком, раком предстательной железы у мужчин и снижения доли рака желудка и легких в структуре онкологической патологии. Докладчик напомнил, что комплексное лечение при РГЖ включает хирургическое вмешательство, лучевую, химио-, таргетную и гормонотерапию. Он отметил, что, по данным НИР, доля мастэктомий среди хирургических вмешательств значительно сократилась, в то время как удельный вес квадрантэктомий с лимфодиссекцией и реконструктивных операций повысился.

**А.С. Крахмалева** (отдел лучевой и ультразвуковой диагностики НИР) рассказала о способах диагностики РГЖ. На сегодняшний день диагностика включает клинический, лучевой и гистологический методы. Лучевой метод объединяет рентгенографию и УЗ-исследование грудных желез, а также выполнение биопсии под контролем одного из них. Докладчик напомнила об обязательном проведении обзорной маммографии (МГ) в двух взаимно перпендикулярных проекциях. Уточнить локализацию и структуру новообразования помогают дополнительные методы: прицельная МГ, прицельная МГ с прямым увеличением, МГ в нестандартных укладках, аксиллография (рентгенография подмышечных областей). При наличии выделений из соска определить изменение внутригрудных протоков помогает дуктография, дуктография с двойным контрастированием протоков, пневмокистография. В настоящее время выполняют и рентгенографию удаленного сектора, что особенно актуально при проведении органосохраняющих операций, — при рентгенологическом обследовании удаленного сегмента железы можно сопоставить объем ранее диагностированного образования с таковым в удаленном участке. Популярным становится соноэластографическое исследование, позволяющее проводить качественную оценку жесткости в виде цветового картирования и количественную оценку деформаций тканей, зависимость от приложенного давления, а также от размера органа и состояния его тканей.

**С.В. Клименко** (Национальный центр радиационной медицины НАМН Украины) выступил с докладом «Определение гиперэкспрессии гена *HER2*

у больных РГЖ». Он отметил, что гиперэкспрессия данного гена предопределяет течение заболевания, плохой ответ на терапию в режиме СМФ, ответ на антрациклины, резистентность к тамоксифену, как правило, высокий ответ на лечение трастузумабом (Герцептин). Докладчик отметил, что сегодня определить экспрессию *HER2* можно двумя методами: иммуногистохимическим (ИГХ) и флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH). В настоящее время более доступным является ИГХ метод, позволяющий одновременно обрабатывать большое количество образцов, свести к минимуму технологическое время и теоретически легко интерпретировать результаты. Однако вместе с тем он не лишен и недостатков: данный метод является количественным, а потому должен тщательно контролироваться; незначительные отклонения от протокола влияют на чувствительность и специфичность реакций; интерпретация результатов субъективна и зависит от опыта исследователя. Исходя из вышесказанного, докладчик сделал вывод, что использование FISH может быть особенно актуально в тех случаях, когда существует наиболее высокая вероятность получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов — при ИГХ+/+++. Проведение FISH в данном случае позволяет избежать необоснованного назначения анти-*HER2*-терапии или необоснованной отсрочки ее назначения. В частности, по словам докладчика, до 10% больных могут не получать необходимую и показанную им анти-*HER2*-терапию. В то же время С.В. Клименко обратил внимание и на необходимость критического отношения к данным FISH-тестирования. Так, при получении соотношения *HER2/CEP17* меньше 1,8 очевидным становится отсутствие амплификации гена *HER2*, а значит и отсутствие ответа на анти-*HER2*-лечение. Сомнений в отношении получения положительного ответа на таргетную терапию не возникает при соотношения *HER2/CEP17* больше 2,2, указывающем на наличие амплификации. Если же результат находится в пределах 1,8–2,2, важно смотреть не только на соотношение *HER2/CEP17*, но и на абсолютное количество каждого на паттерне гибридизации. Многократное увеличение копий гена *HER2* даже на фоне аналогичного увеличения количества *CEP17* может указывать на положительную реакцию в ответ на таргетную терапию.

**О.И. Кострыба** (НИР) подробно остановился на вопросах, касающихся детекции «сторожевого» лимфатического узла (СЛУ) при органосохраняющих операциях у больных РГЖ. Лимфодиссекция позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, обеспечить профилактику локо-регионарных рецидивов заболевания, а морфологическое исследование удаленных лимфоузлов (ЛУ) — уточнить стадию заболевания и адекватно скорректировать адьювантное лечение. Вместе с тем осложнения, возникающие при ее проведении (лимфорея, болевой синдром, лимфостаз и др.), способствовали по-

иску альтернативной тактики проведения оперативных вмешательств, позволяющих уменьшить объем регионарной лимфодиссекции и избежать неоправданно травматичных хирургических вмешательств при интактных ЛУ. С этой целью может быть использована детекция СЛУ. Для введения такой методики в практику, по словам докладчика, хирурги должны достичь 85–90% уровня детекции СЛУ, а при срочном гистологическом исследовании СЛУ уровень ложноотрицательных результатов не должен превышать 5%. С целью определить информативность интраоперационной детекции СЛУ для возможности дальнейшего уменьшения объема регионарной лимфодиссекции на базе НИР было инициировано исследование, включившее 85 больных, имевших показания к детекции СЛУ. Для проведения данной манипуляции использовали радиофармпрепарат (РФП) или 1% раствор метиленового синего. Было установлено, что детекция СЛУ была удачной в 90,6% случаев (90% — для РФП, 90,8% — для 1% раствора метиленового синего). Ложноотрицательный результат обнаружен в 1 случае применения РФП. Полученные данные, подытожил докладчик, подтверждают актуальность и эффективность интраоперационного исследования СЛУ, позволяющего определить стадию РГЖ и объем дальнейшего оперативного вмешательства.

«Тройной негативный РГЖ: эффективность терапевтических решений с позиций доказательной медицины» — тема актуального доклада **О.В. Пономаревой** (Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ). Особый интерес специалистов к проблеме вызван агрессивностью клинического течения данной формы заболевания и незначительным количеством молекулярных мишеней, которые можно использовать для воздействия на опухолевую ткань. Докладчик напомнила о классификации РГЖ, предложенной С.М. Pegou и Т. Sorlie, основанной на вариациях набора экспрессируемых генов и корреляции генетических характеристик опухоли с отдаленными результатами лечения: группа 1 включает опухоли с низкой экспрессией (или отсутствием экспрессии) рецепторов эстрогенов (РЭ) и некоторых дополнительных факторов, экспрессируемых РЭ + опухолями (1a — опухоли, подобные базальному эпителию грудной железы; 1b — подгруппа ERBB2+; 1c — опухоли, клетки которых подобны нормальным клеткам грудной железы); группа 2 (подтипы А, В, С) включает РЭ + опухоли, клетки которых подобны люминальному эпителию. Опухоли базального подтипа и подтипа ERBB2+ имеют наиболее высокую частоту полных морфологических регрессий — 45% при проведении неoadьювантной терапии; для опухолей люминального типа данный показатель в среднем составляет 6%. В то же время связь подтипа опухоли с выживаемостью выглядит по-иному: самая короткая длительность жизни у пациенток с базальноподобными опухолями и РГЖ подтипа ERBB2+. Для опу-

холей люминального типа характерна более высокая выживаемость. В настоящее время чаще используют другую классификацию, основанную на ИГХ исследовании РЭ, рецепторов прогестерона (РП), а также HER2neu, наличие которых предопределяет возможность применения таргетной терапии: люминальный А (РЭ+ и/или РП+/ HER2neu-); люминальный В (РЭ+ и/или РП+/ HER2neu+); HER2neu+ (РЭ- и/или РП-/ HER2neu+); базальноподобный (РЭ- и/или РП-/ HER2neu-).

До недавнего времени считалось, что базальноподобный подтип опухоли (имеющий тройной негативный фенотип) характеризуется отсутствием молекулярных мишеней в опухолях и, соответственно, — отсутствием эффективности таргетной терапии, а также необходимостью проведения химиотерапии в полном объеме. В основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит соответствующий генотип, свидетельствующий об их происхождении из наименее дифференцированных (вероятно, даже стволовых) клеток. Возможным путем преодоления их устойчивости к консервативному противоопухолевому лечению может быть использование дифференцирующих агентов, стимулирующих экспрессию «спящих» рецепторов опухолевой клетки. При тройном негативном РГЖ оправданным может быть и использование агрессивных химиотерапевтических режимов с целью добиться полного морфологического ответа. Сравнение активности различных химиотерапевтических режимов при тройном негативном РГЖ показало, что наиболее высокую частоту (45–58%) полных ответов индуцируют антрациклин-таксановые режимы; немного ниже (35–40%) данный показатель для режимов, включающих препараты платины. Докладчик отметила все более широкое применение препарата иксабепилон, назначение которого в монорежиме позволяет достичь полного ответа в 15% случаев, а в сочетании с капецитабином (Ксеода) — в 30%.

В настоящее время рассматриваются возможности применения таргетной терапии для тройного негативного РГЖ. Так, разрабатываются режимы, сочетающие химио- и таргетную терапию, а именно: ингибиторы RPR (BSI-201 — инипариб), карбоплатин и гемцитабин. Данная комбинация позволяет получить 52% ответов на терапию при паллиативном лечении в адьювантном режиме. Особого внимания заслуживает еще одно направление — антиангиогенная терапия. Введение бевацизумаба (Авастина) в клиническую практику весьма интересно и оправдано. Так, при применении в неоадьювантном режиме бевацизумаба, доцетаксела и капецитабина отмечается 67% полных ответов. Изучение отдаленных результатов такой терапии продолжается. Показано также, что при применении в первой линии паллиативной терапии бевацизумаба и паклитаксела выживаемость без прогрессирования вдвое выше, чем у пациенток группы контро-

ля, принимавших только паклитаксел. В заключение О.В. Пономарева подчеркнула необходимость максимально индивидуализировать медикаментозную терапию при злокачественных новообразованиях. Что касается базальноподобного варианта РГЖ, то с практической точки зрения современные данные не нашли отражения в каких-либо специфических подходах к лечению, кроме очевидной нецелесообразности назначения таким больным гормональной и анти-HER2-терапии.

**С.А. Лялькин** рассказал о современных подходах к адьювантной терапии при РГЖ. Он напомнил, что ключевыми моментами в ее выборе является оценка риска рецидива опухоли, а также чувствительности к определенным видам терапии, позволяющая отдать предпочтение лучевой, химио-, гормоно- или таргетной терапии. Докладчик рассказал о результатах исследований, согласно которым комбинация антрациклинов и таксанов имеет скромное преимущество по сравнению с антрациклинами, что делает логичным их использование при гиперэкспрессии HER2 и тройном негативном РГЖ. Он также остановился на вопросах применения таргетной терапии в случае наличия молекулярных мишеней на опухолевых клетках. Так, при HER2 + РГЖ эффективным является трастузумаб: его назначение в течение 1 года параллельно с химиотерапией или последовательно снижает частоту рецидивов.

О стереотаксических методах в диагностике и лечении синдрома непальпируемого образования грудной железы рассказал **А.А. Борота** (Донецкий областной противоопухолевый центр (ДОПЦ)). Он отметил, что УЗ-исследование и МГ не всегда позволяют выявить изменения структуры грудной железы на ранних стадиях, что указывает на оправданность использования стереотаксических методов при диагностике. В частности, при использовании стереотаксической трепан-биопсии достоверность результатов достигает 87–96%. Из 123 трепан-биопсий, проведенных на базе ДОПЦ в 2011 г., ложноположительные результаты не наблюдались, а доля ложноотрицательных составила 4,6%.

О современных принципах неоадьювантной терапии при HER2+ РГЖ рассказала **Л.Г. Жукова** (Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва). Для начала она отметила актуальность использования неоадьювантной химиотерапии (НХТ) как при исходно операбельном РГЖ (поскольку способствует выполнению органосохраняющих операций, эрадикации микрометастазов), так и при исходно неоперабельном (позволяя достичь операбельности опухоли). Однако наряду с этим она отметила и значение для выживаемости без рецидива болезни проведения системного лечения в адьювантном режиме. Л.Г. Жукова рассказала о результатах исследования GeparTrio, целью которого была разработка стратегии НХТ в зависимости от эффекта после 2 курсов по схеме ТАС (доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид). Важность

определения дальнейшей тактики ведения пациента оказалось очевидной. Так, в случае эффективности выбранного режима увеличение курсов до 6–8 по схеме ТАС повысило выживаемость больных. Аналогичные результаты были получены и при изменении режима химиотерапии в случае неэффективности 2 ТАС, когда дальнейшее лечение осуществляли по схеме NX (винорельбин + капецитабин). Причем коррекция режима позволила отметить значимое увеличение выживаемости без прогрессирования, особенно при люминальных подтипах РГЖ.

Отмечена также роль трастузумаба в НХТ при РГЖ. Так, по результатам 3-летнего наблюдения участниц исследования NOAN включение данного препарата в схему химиотерапевтического лечения (доксорубин + паклитаксел) позволило отметить клинический эффект у 89% пациенток (в группе контроля — у 77%); полную морфологическую регрессию — 39% (против 20% в контроле); частоту органосохраняющих операций — 23% (против 12,5%); 3-летнюю бессобытийную выживаемость — 71% (против 56%); 3-летнюю общую выживаемость — 87% (против 79%).

Трастузумаб уже нашел применение в онкологической практике, в то время как возможности использования пертузумаба продолжают активно изучать. Докладчик отметила результаты исследования CLEOPATRA, согласно которым добавление пертузумаба к первой линии терапии HER2+ метастатического РГЖ (трастузумаб/доцетаксел) значительно увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования — на 6,1 мес. При этом отмечена контролируемость токсичности такой комбинации, которая не приводила к изменению режима лечения. По словам Л.Г. Жуковой, результаты первого запланированного анализа данного исследования оказались настолько впечатляющими, что FDA рассматривает возможность одобрения уже летом 2012 г. комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в качестве первой линии лечения HER2+ метастатического РГЖ. В заключение докладчик отметила, что добавление анти-HER2-терапии в неoadъювантные режимы позволяет улучшить результаты лечения больных с HER2+ РГЖ. При этом перспективным направлением терапии является двойная блокада HER2, когда применяются два препарата, действие которых направлено на данный рецептор.

Какой подход к хирургическому лечению больных РГЖ является наиболее современным с точки зрения специалистов НИР? На этот вопрос ответил **О.И. Сидорчук**. Не секрет, что для пациенток важно не только сохранение длительности жизни, но и ее качества. Последнее может быть достигнуто за счет проведения органосохраняющих операций и маммопластики хирургом-маммологом. Если объем тка-

ней грудной железы, подлежащих удалению (когда интраоперационная гистологическая чистота краев оценивается как R0), не превышает 25% от объема железы, выполняется органосохраняющая операция на железе, при необходимости дополняемая коррекцией формы и/или размера другой железы. Если же данный объем превышает 25% и при этом достаточно тканей для создания донорского лоскута, выполняется мастэктомия с одномоментной реконструкцией грудной железы аутологичными тканями. В случае, когда объем тканей грудной железы, подлежащих удалению, превышает 25% объема железы, но недостаточно тканей для создания донорского лоскута, выполняется подкожная мастэктомия с одномоментным эндопротезированием грудной железы, дополняемая коррекцией другой железы. Докладчик отметил, что для оптимизации лечения пациенток с РГЖ используется программа комплексного лечения «Fast track surgery» (FTS) — хирургия быстрого восстановления, зарекомендовавшая себя в кардиохирургической практике и абдоминальной хирургии. Особенности ведения пациенток по этой программе на предоперационном, интраоперационном и послеоперационном этапе призваны сократить период нахождения в стационаре, уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить материальные затраты на лечение. По словам О.И. Сидорчука, за период 2008–2010 гг. FTS была использована у 888 пациенток, в то время как стандартный протокол ведения пациенток с РГЖ — у 311 пациенток. При этом частота осложнений в обоих случаях достоверно не отличалась (58 и 62% соответственно), тогда как различия в среднем количестве койко-дней были более существенными (в случаях одномоментной коррекции и второй железы показатели составили 12,1 дня при FTS против 14,1 дня при стандартном ведении). В заключение О.И. Сидорчук отметил, что широкое использование концепции FTS при лечении пациенток с РГЖ может иметь значительную экономическую эффективность.

В рамках семинара также были рассмотрены вопросы, касающиеся лечения пациенток с местнораспространенными формами РГЖ, метастатическим РГЖ. Участники мероприятия смогли получить консультацию специалиста относительно юридических аспектов осуществления врачебной деятельности. Радужный прием ожидал гостей не только в конференц-зале, но и в Черкасском областном онкологическом диспансере — гостям провели экскурсию по зданиям данного учреждения и ознакомили с особенностями работы отделений.

**Анна Корчинская**