

В.Е. Чешук  
Я.В. Левчишин  
И.Б. Щепотин

Национальный  
медицинский университет  
им. А.А. Богомольца  
МЗ Украины, Киев, Украина

## СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, категории риска, адьювантная химиотерапия, гормонотерапия.

**Резюме.** Приведен обзор материалов 9-го Международного консенсуса (Сент-Галлен, 2005) по вопросам адьювантного лечения больных раком молочной железы. Выделены категории риска прогрессирования процесса, указаны изменения к стандартам адьювантной химиотерапии и гормонотерапии у больных раком молочной железы I–II стадии.

Адьювантная терапия больных раком молочной железы (РМЖ) в послеоперационный период с целью профилактики развития рецидивов и метастазов в отдаленные сроки наблюдения предусматривает комплекс терапевтических мероприятий, который включает назначение оптимальных схем химиотерапии (ХТ) и/или гормонотерапии (ГТ) на основании оценки категории риска течения болезни, менопаузального статуса больных и гормональной чувствительности опухоли.

Последние стандарты были утверждены на 8-й конференции в Сент-Галлене (Швейцария) в 2003 г. С того времени были получены новые данные многочисленных рандомизированных исследований. Поэтому на очередной 9-й конференции были пересмотрены основные положения предыдущего консенсуса. В ней приняли участие 4300 специалистов (онкологи, хирурги, гинекологи, химиотерапевты, радиологи, статистики, психологи) из 84 стран мира. Работа конференции была построена следующим образом. В течение 3 дней обсуждали основные вопросы адьювантного лечения, проводили образовательные лекции, обнародовали промежуточные и заключительные результаты многоцентровых исследований. Четвертый день конференции был посвящен основным положениям и вопросам консенсуса.

В трактовку категорий риска развития метастазирования РМЖ предыдущего консенсуса (2003) были внесены дополнения (табл. 1).

Таблица 1

Категории риска развития метастазов и прогрессирования РМЖ

Категория риска	Гормоночувствительные опухоли (ER <sup>+</sup> , PR <sup>+</sup> )	Гормонорезистентные опухоли (ER <sup>-</sup> , PR <sup>-</sup> )
Низкий	Без метастазов в ЛУ, хотя бы один фактор: pT < 2 см, G-1, возраст > 35 лет	Не указано*
Средний	Без метастазов в ЛУ, хотя бы один фактор: pT > 2 см, G-2, 3, возраст < 35 лет; или метастазы в 1–3 ЛУ	То же
Высокий	Метастазы в 4 и более ЛУ или любое количество метастазов в ЛУ с экстенсивной инвазией сосудов, или Her-2/neu (+)	То же

\* Микроинвазивный рак.

Установлены 3 категории риска: низкий, средний, высокий. Для больных с **низким риском** прогрессирования болезни характерно отсутствие метастазов в аксиллярных лимфатических узлах (ЛУ),

диаметр первичной опухоли не превышает 2 см, степень дифференцировки опухоли G-1, возраст старше 35 лет, наличие рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в клетках опухоли. Особенность **среднего риска** прогрессирования болезни — наличие хотя бы одного (или более) из следующих факторов: диаметр опухоли превышает 2 см, степень дифференцировки опухоли — G-2, -3, возраст до 35 лет либо наличие метастазов в 1–3 ЛУ. **Высокий риск** прогрессирования процесса у больных с метастазами в 4 и более ЛУ или метастазами в 1–3 ЛУ при наличии экстенсивной инвазии сосудов в опухоли либо при экспрессии в опухоли Her-2/neu.

Категории риска одинаковы как при гормоночувствительных опухолях, содержащих ER и/или PR, так и при гормонорезистентных новообразованиях, которые не экспрессируют указанные рецепторы. В случае отсутствия рецепторов гормонов в клетках опухолей гормонорезистентные опухоли уже представляют как минимум средний риск прогрессирования. Исключения составляют неинвазивные и микроинвазивные опухоли отдельных гистологических типов.

На конференции обсуждали значение других прогностических маркеров, таких как мутантный белок p53, фактор роста эндотелия сосудов, BRCA 1, 2 и др. Рассматривали целесообразность внедрения методики оценки онкотипа опухоли (анализ 70 генов). Однако в связи с недостаточным количеством данных, подтверждающих эффективность таких исследований, отсутствием стандартного подхода к определению онкотипа, большими затратами и длительностью обследования молекулярно-биологические характеристики РМЖ пока не вошли в перечень факторов, определяющих риск течения заболевания.

На основании оценки категории риска, менопаузального статуса больных и гормонального соответствия опухоли разработаны подходы адьювантной ХТ и ГТ. Указанные подходы, уже применявшиеся в предыдущих стандартах, составили основу нового консенсуса, однако был внесен ряд изменений. В стандарты адьювантной ГТ у пациенток с РМЖ в постменопаузальный период были включены ингибиторы ароматазы (ИА) в качестве первой линии ГТ наряду с тамоксифеном (Там). Сразу

после операции рекомендуется на 5 лет назначать анастрозол (Ан), что более эффективно, чем применение Там (АТАС) [1]. Через 2–3 года вместо приема Там целесообразно назначать Ан [2] или эксеместан (Экс) [3] (ABCSG 8, ARNO 95, ITA, IES). Однако, как известно, через 5 лет после хирургического лечения по поводу РМЖ [4, 5] снижается выживаемость в связи с возникновением рецидивов, метастазов и развитием опухоли в контрлатеральной молочной железе. Это свидетельствует о необходимости продолжения лечения после 5 лет адъювантной терапии. В стандартах рекомендуется назначать летрозол (Лет) после 5 лет лечения Там, что способствует снижению смертности и прогрессирования заболевания (исследование MA-17). Таким образом, существует широкий выбор тактики ГТ пациенток в постменопаузальный период. Лечение необходимо выбирать индивидуально для каждого пациента, решение должны принимать врач и больной на конкретном этапе лечения на основании представленной информации (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендации по адъювантному лечению больных РМЖ в зависимости от менопаузального статуса

Категория риска	Гормоночувствительные опухоли (ER+, PR+)		Сомнительно гормоночувствительные и гормонорезистентные опухоли	
	Предменопауза	Менопауза	Предменопауза	Менопауза
Низкий	Там или наблюдение	Там либо ИА или наблюдение	Там или наблюдение	Там либо ИА или наблюдение
Средний N- N+	Там + ВФЯ	Там или ИА	Там или наблюдение	Там либо ИА или наблюдение
	ХТ + Там ± ВФЯ	ХТ + Там или + ИА	ХТ	ХТ + ИА
Высокий	ХТ + Там ± ВФЯ или ИА + ВФЯ	ХТ + Там или + ИА Экс или Ан после 2–3 лет Там, Лет после 5 лет Там	ХТ: АЦ, СЕФ или СЕФ + таксаны	ХТ: САФ, СЕФ ± таксаны

ГТ до развития менопаузы у больных главным образом предполагает угнетение функции яичников в случаях среднего и высокого риска прогрессирования заболевания. В этих целях одинаково эффективны как хирургическая овариоэктомия, так и лучевая кастрация или применение ЛН-РН аналогов лютеинизирующего гормона в течение 2 лет. Отличительной особенностью сегодня является применение ИА после выключения функции яичников (ВФЯ). Различные виды ВФЯ при совместном применении с ИА в качестве адъювантного лечения в настоящее время еще изучаются [6] в исследованиях SOFT, PERCHE.

Изменения в консенсусе 2005 г. касаются также показаний и методики адъювантной ХТ. В первую очередь показания для ХТ включают, помимо учитывавшихся ранее факторов риска (возраст, метастазы в ЛУ, степень дифференцировки опухоли G-2, -3), также характер экспрессии ER и PR в клетках опухоли. Гормонорезистентные опухоли являются чувствительными к ХТ, что проявляется увеличением выживаемости больных с ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup>-опу-

холями при сравнении групп, которым проводили и не проводили ХТ.

У больных со средним и высоким риском прогрессирования заболевания для адъювантной ХТ рекомендуется отдавать предпочтение комбинации антрациклинсодержащих (АЦ) схем, применение которых является более эффективным по сравнению с классической CMF. На основании данных последних исследований было выделено 3 более эффективных по сравнению с CMF режима [6–8]: Канадский CEF, US Intergroup CAF и Британский E + CMF (последовательное применение эпирубицина с CMF). У пациенток с высоким риском метастазирования отмечена целесообразность назначения таксанов последовательно в режиме уплотнения дозы с антрациклинсодержащими схемами.

Открытыми являются вопросы применения моноклональных антител (герцептин, авастин) для адъювантного лечения больных РМЖ. Перспективным направлением считают адъювантную ХТ с помощью химиопрепаратов третьей линии (капецитабин, гемцитабин, винорелбин). Таким образом, применение существующих стандартов позволяет снизить смертность больных от РМЖ, что уже продемонстрировано в большинстве развитых стран. Этого возможно достигнуть и в условиях Украины, если внедрение стандартов будет обеспечиваться за счет государственного бюджета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC («Arimidex»), Tamoxifen, Alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; **365**: 60–2.
2. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrazole versus continued tamoxifen of the breast cancer. Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *J Clin Oncol* 2005; in press.
3. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1081–92.
4. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1793–802.
5. Чешук ВС, Перепелица ОП, Дроздов ВМ та ін. Вплив ад'ювантної поліхіміотерапії на 10-річні результати лікування хворих на рак молочної залози I–II стадії. *Укр хіміотерапевт журн* 2004; (1): 62–5.
6. Levine MN, Braunwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in postmenopausal women with node-positive breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2651–8.
7. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients: First results of intergroup trial INT 0102. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17a**: 1a (Abstr 2).
8. Poole CJ, Earl HM, Duun JA, et al. Neat (National epirubicin Adjuvant Trial), and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trial Breast Group) phase III adjuvant breast trial show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**: 4 (Abstr 13).

**MODERN STANDARDS OF ADJUVANT  
TREATMENT OF BREAST CANCER  
PATIENTS**

*V.E. Cheshuk, Y.V. Levchishin, I.B. Schepotin*

**Summary.** *The paper reviews the proceedings of the 9th International Conference (Saint Gallen, 2005) dealing with adjuvant treatment of breast cancer patients. Risk categories of the progression are identified. Information is provided on the changes in the standards of adjuvant*

---

*chemotherapy and hormonotherapy in breast cancer patients at stages I and II.*

---

**Key Words:** breast cancer, risk category, adjuvant chemotherapy, hormonotherapy.

**Адрес для переписки:**

Чешук В.Е.

03115, Киев, ул. Верховинная, 69

Киевская городская онкологическая больница