

ЛИТЕРАТУРА

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423-28. doi: 10.1136/ard.2006.063354.
2. Филатова ЕС. Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартрита коленных суставов. *Рус Мед Журн*. 2017; 25:1893-97.
3. Лихачев СА, Усова НН, Савостин АП, Линков МВ. Синдром центральной сенситизации. *Мед Новост*, 2018;1(280):19-23.
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann G O, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383-91. doi: 10.1016 / j.joca.2013.06.018.
5. Sharma L, Pai Y C, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<1518::AID-ART22>>3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016 / j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19(6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

REFERENCES

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423-28. doi: 10.1136/ard.2006.063354.
2. Filatova ES. Primenenie antikonvulsanta pregabalina v praktike revmatologa: terapiya osteoartroza kolennykh sustavov. *Rus Med Zhurn*. 2017;25:1893-97. (in Russ.).
3. Lihachev SA, Usova NN, Savostin AP, Linkov MV. Sindrom tsentralnoy sensitizatsii. *Med Novosti*: 2018;1(280): 9-23. (in Russ.)
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383-91. doi: 10.1016 / j.joca.2013.06.018.
5. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<1518::AID-ART22>>3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016 / j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19 (6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

Поступила 04.05.2018

УДК 618.19-006.6-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017)

О. Н. Ганусевич¹, Т. Н. Нестерович¹, И. В. Федоркевич²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Лечение рака молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой во всем мире, поскольку продолжается увеличение показателей заболеваемости РМЖ на 20 %, а смертности — на 14 %. Для разработки наиболее оптимального варианта лечения для каждой пациентки необходимо основываться не только на распространенности опухолевого процесса, а что порой и более важно, на биологическом подтипе опухоли. Это позволяет, прежде всего, улучшить отдаленные результаты лечения (увеличение общей и безрецидивной выживаемости), расширить возможности для применения органосохраняющего лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений, достигнуть лучших эстетических результатов, а соответственно, и лучшего качества жизни пациенток. С 2017 года для некоторых форм РМЖ сужены показания к применению лучевой и лекарственной терапии, а для агрессивных форм РМЖ (трижды негативный, HER2-позитивный и некоторые формы люминального В рака) наоборот расширены показания к проведению лекарственной (таргетной и химиотерапии), что закреплено в международных рекомендациях по лечению РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечение, биологические подтипы.

MODERN APPROACHES TO BREAST CANCER TREATMENT
(by the proceedings of St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2017)

O. N. Ganusevich¹, T. N. Nesterovich¹, I. V. Fedorkevich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

Treatment of breast cancer (BC) remains to be a topical worldwide issue as the annual BC incidence rate continues to increase by 20 %, and the mortality rate — by 14 %. To develop the most optimal treatment method for each patient, it is necessary to rely not only on the extent to which the tumorous process has spread, but at times more importantly, on the biological subtype of the tumor. This allows to improve the long-term results of the treatment (higher general and relapse-free survival rates), to expand the potential for organ-preserving treatment, to reduce frequency of postoperative complications, to achieve better aesthetic results, and, accordingly, a better quality of the patient's life. Since 2017 the indications for radiation and drug therapy for some BC types have been curtailed, and on the contrary the indications for drug therapy (targeted therapy and chemotherapy) for aggressive forms (triple negative, HER2-positive and some types of luminal B-like cancer) have been broadened, which is endorsed in international guidelines on BC treatment.

Key words: breast cancer, treatment, biological subtype.

Рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. За период с 2008 по 2013 гг. заболеваемость PMЖ выросла на 20 %, а смертность — на 14 % [1]. Учитывая рост показателей заболеваемости и смертности, лечение PMЖ остается актуальной проблемой для онкологов. В данной статье мы осветим основные мировые тенденции в лечении PMЖ, которые были рассмотрены на очередной 15-й Международной согласительной конференции (Сан-Галлен, 2017) [2].

При лечении протоковой карциномы *in situ* стандартом признаны органосохраняющие операции (если нет опухолевого роста в краях резекции) с последующей лучевой терапией (ЛТ) [3]. Большинство исследователей (SSO, ASCO, ASTRO) отмечает, что край резекции ≥ 2 мм является достаточным, чтобы избежать перезекции [4]. Доказано, что и ингибиторы ароматазы (ИНА), и тамоксифен могут снизить риск рецидива протоковой карциномы *in situ* при использовании их в качестве адъювантной терапии [5].

При лечении пациенток с инвазивными формами PMЖ должны учитываться кроме распространенности процесса еще и клинические и биологические подтипы опухоли [2]. Выделяют несколько клинически значимых подтипов PMЖ (таблица 1), требующих различных подходов к лечению: трижды негативный PMЖ, при котором химиотерапия (ХТ) наиболее эффективный и единственно возможный вариант лекарственного лечения, HER2-позитивный независимо от наличия или отсутствия экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), когда показана анти-HER2 терапия и ХТ, и два подтипа гормонозависимого (люминального) PMЖ, для лечения которых предпочтительна гормонотерапия (ГТ) [2]. ХТ не требуется большинству пациенток с гормонозависимым PMЖ. Степень дифференцировки и индекс

пролиферации (Ki-67) — это факторы, которые в ряде случаев определяют назначение ХТ при ER-положительных опухолях [2].

При опухолях низкого риска (pT1a/ b, G1, выраженная экспрессия ER, N0) оценка генной экспрессии не имеет клинического значения, поскольку ХТ не будет рекомендована. Для пациенток с неклассифицируемым люминальным PMЖ (низкие промежуточные значения ER/PR, промежуточная степень злокачественности, «серая зона» пролиферативного индекса (Ki67)) геномные классификаторы помогают в оценке прогноза при отсутствии метастатических лимфоузлов (ЛУ) (pN0), однако их роль в прогнозировании N-позитивных (pN+) случаев PMЖ сомнительна [2, 6].

Определенные сигнатуры генной экспрессии (21-генная шкала рецидива, 70-генная сигнатура, шкала PAM 50 ROR Score ®, шкала EpClin ® и Breast Cancer Index ®) могут служить прогностическими маркерами при назначении адъювантной ГТ пациенткам с PMЖ без метастазов в региональные ЛУ. Вышеуказанные панели позволяют выявлять опухоли низкого риска с благоприятным прогнозом, когда назначение ХТ нецелесообразно [2, 6].

Геномные тесты не показаны:

✓ пациенткам, которым адъювантная ХТ не будет проводиться из-за сопутствующей патологии или низкой стадии/риска;

✓ пациенткам, которым однозначно показана адъювантная ХТ (III стадия заболевания, трижды негативный и HER2-экспрессирующий PMЖ).

Геномные тесты целесообразно выполнять пациенткам с опухолью от 1 до 3 см, без метастазов в ЛУ или при поражении 2–3 ЛУ и с промежуточными показателями пролиферации. Однако мультигенный анализ не следует считать единственным фактором, который следует учитывать при решении вопроса о назначении ХТ [2, 6].

Таблица 1 — Определение биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип согласно клинико-патоморфологическим особенностям и геномному маркеру	Определение
Дуктальный трижды негативный	Негативные ER, PR, HER2
Базально-подобный РМЖ	Геномная оценка
Гормон-рецептор негативный (ER-/PR-) и HER2-позитивный	Указания ASCO/CAP
Гормон-рецептор позитивный (ER+/PR+) и HER2-позитивный	Указания ASCO/CAP, ER и/или PR-позитивные — 1 % и > ^{*1}
HER2-обогащенный (enriched) подтип	Геномная оценка
Гормон-рецептор позитивный (ER+/PR+) и HER2-негативный Люминально-подобный подтип А	Высокий уровень ER, PR, низкий пролиферативный индекс, низкая степень злокачественности
Промежуточный/неклассифицируемый тип	Низкий/промежуточный уровень ER, PR, промежуточная степень злокачественности, «серая зона» Ki-67 ^{*2} . Геномные классификаторы актуальны для уточнения прогноза таких пациентов без метастатического поражения л/у (N0)
Люминально-подобный подтип В	Низкий уровень ER, PR, высокий пролиферативный индекс, высокая степень злокачественности. Мультигенная сигнатура «высокий риск»

*1. Уровень ER от 1 до 9 % считается сомнительным (двусмысленным), в этом случае нельзя полагаться только на гормонотерапию.

*2. Ki-67 должен интерпретироваться с учетом локальных лабораторных показателей.

Хирургическое лечение первично-операбельных форм рака молочной железы

При условии достижения чистых краев резекции, проведения ЛТ в адъювантном режиме как для мультифокальных, так и для мультицентричных форм РМЖ показано проведение органосохраняющего лечения. Кроме того, это позволяет получить и хороший эстетический эффект, что немаловажно для пациентки [7, 8].

Органосохраняющее лечение включает:

- ✓ органосохраняющую резекцию;
- ✓ биопсию сигнальных ЛУ;
- ✓ ЛТ (крупнофракционная или ускоренная ± Boost);
- ✓ системное лечение в зависимости от биологического подтипа РМЖ.

При инвазивном РМЖ в независимости от биологического подтипа края резекции определяются «отсутствием красителя на опухоли» [7, 8].

Если пациентке выполняется мастэктомия, то вариант с сохранением сосково-ареолярного комплекса считается наиболее предпочтительным. Данное оперативное вмешательство рекомендовано и пациенткам с носительством мутаций BRCA1/2 при отсутствии опухолевого роста в ретроареолярной зоне [9]. Пациенткам с метастазами в 1–2 сторожевых ЛУ, которым выполнена органосохраняющая операция и планируется адъювантная ЛТ на ткань молоч-

ной железы вместе с системной терапией, по рекомендациям ACOSOG (The American College of Surgeons Oncology Group) подмышечная лимфаденэктомия (ЛАЭ) не показана. Спорным был данный вопрос у пациенток после мастэктомии. Рекомендована послеоперационная ЛТ на подмышечную область или подмышечная ЛАЭ при выявлении у таких пациенток при биопсии сигнальных ЛУ 1-2 макрометастазов [10].

Хирургия молочной железы после неoadъювантной терапии (НАТ)

После проведения НАТ рекомендуется удаление только зоны остаточной опухоли, удалять всю зону первичной опухоли нет необходимости.

«Отсутствие красителя на опухоли» после НАТ служит показателем «чистых» краев резекции, но при мультифокальной и/или «рассеянной» остаточной опухоли рекомендованы более «широкие» края резекции. Делается акцент на то, что тактика ведения пациентки должна приниматься мультидисциплинарной командой [11].

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является вариантом выбора после НАТ при отсутствии данных о вовлечении ретроареолярной области в патологический процесс [12].

Хирургия подмышечной зоны после НАТ

Пациенткам с клинически негативными подмышечными ЛУ после НАТ рекомендуется выполнять биопсию сторожевых ЛУ.

Спорным остается вопрос о выборе между биопсией сторожевых ЛУ и подмышечной ЛАЭ у пациенток с клинически позитивными ЛУ и у пациенток с ответом на НАТ с уменьшением стадии при клинически негативных ЛУ [2].

Биопсия сторожевых ЛУ вместо подмышечной ЛАЭ считается адекватной при определении 3 и более отрицательных сторожевых ЛУ. В случае получения 1 или 2 отрицательных сторожевых ЛУ результат может быть ложно-отрицательным и такая хирургия сторожевых ЛУ не может быть признана достаточной. Подмышечная ЛАЭ рекомендована пациенткам с клинически позитивными ЛУ или с макроте-

тастазами, определяемыми в сторожевых ЛУ после НАТ. Единого мнения о необходимости выполнения подмышечной ЛАЭ при остаточных микрометастазах в ЛУ после НАТ в настоящее время нет [2, 13].

Лучевая терапия после хирургического лечения

Учитывая недостаточность данных об ответе на ЛТ в качестве неоадьювантного лечения, рекомендовано учитывать стадию заболевания (до и после неоадьювантного лечения) при планировании и назначении ЛТ. Сведения о ЛТ после органосохраняющего лечения и мастэктомии приведены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 — Лучевая терапия после органосохраняющего лечения

Лучевая терапия	Дезэскалация	Эскалация
Гипофракционирование	Рекомендуется особенно для пациенток старше 50 лет и без метастазов в региональные ЛУ	Является стандартным радиотерапевтическим режимом во всех остальных случаях
Парциальное облучение молочной железы	Вариант для лечения пациенток с низким риском (по рекомендациям ASTRO / ESTRO (pT1N0, ER+, G1, HER2-)), особенно получающих ГТ	В случае промежуточного или высокого риска рекомендуется облучение всей молочной железы
Ложе опухоли (boost)	Можно не проводить пациенткам старше 60 лет с низкой степенью злокачественности и/или с благоприятными биологическими характеристиками опухоли, если затем планируется адьювантная ГТ	

Таблица 3 — Лучевая терапия после мастэктомии

Лучевая терапия	Дезэскалация	Эскалация
ЛТ после мастэктомии	В случае pT1/pT2, pN1(1-3) и благоприятного биологического профиля опухоли от ЛТ после мастэктомии следует воздержаться	Рекомендуется ЛТ при pT3 или с 4 и более метастатическими узлами
Облучение зоны регионарных ЛУ	Не рекомендуется при pN1 (1-3 позитивных узла) и отсутствии неблагоприятных клинических факторов	Рекомендована при категории pN1 при наличии неблагоприятных клинических факторов*

*К неблагоприятным клиническим признакам относятся:

- ✓ молодой возраст ≤ 40 ;
- ✓ низкая или отрицательная экспрессия ER;
- ✓ низкая дифференцировка;
- ✓ выраженная лимфо-сосудистая инвазия;
- ✓ наличие более 3 метастатических ЛУ.

У пациенток с pN1 и низким риском потенциальная польза от ЛТ должна быть соотнесена с риском осложнений (токсичность, пневмониты, лимфедема, увеличение риска осложнений последующей реконструкции молочной железы).

Реконструктивно-пластические операции рекомендовано выполнять после завершения ЛТ [2].

Показания для неоадьювантной терапии НАТ:

- ✓ обеспечивает эффективное системное лечение;

- ✓ позволяет оценить чувствительность первичной опухоли к проводимой терапии;
- ✓ дает возможность адекватно планировать адъювантное лечение;
- ✓ обеспечивает деэскалацию хирургического и лучевого лечения для большинства пациенток с более крупными опухолями и/или поражением подмышечных ЛУ;
- ✓ улучшает отдаленные результаты лечения, особенно при достижении полной морфологической регрессии опухоли.

НАТ рекомендована как предпочтительный вариант начала лечения при II или III стадии, HER2-экспрессирующем, трижды негативном, неблагоприятных формах люминального В РМЖ.

В качестве общепринятого варианта лечения при HER2-экспрессирующем РМЖ рекомендована двойная анти-HER2 терапия пертузумабом и трастузумабом в комбинации с ХТ. При трижды негативном раке рекомендуются режимы, аналогичные адъювантной терапии [2].

Показания для адъювантной системной терапии

Трижды негативный РМЖ

Адъювантная химиотерапия (АХТ) показана при трижды негативном РМЖ стадии pT1bN0 и выше. Рекомендованы антрациклин-

и таксан-содержащие схемы ХТ, платиносодержащие схемы не показаны в рутинной практике. При РМЖ, ассоциированном с мутацией BRCA1/2, показаны алкилирующие агенты в дополнение к таксанам и антрациклинам.

Оптимальные схемы должны включать дозуплотненные и дозонеуплотненные антрациклин-, таксан-содержащие режимы ХТ, а также режимы, включающие алкилирующие агенты [2].

HER2-экспрессирующий РМЖ

При HER2-экспрессирующем РМЖ стадии pT1bN0 и выше назначается АХТ и анти-HER2 терапия, при стадии pT1aN0 — возможно применение в отдельных случаях.

Схема паклитаксел + трастузумаб, как правило, достаточна пациенткам с I стадией HER2-экспрессирующего РМЖ, однако при II и III стадии рекомендуется анти-HER2 терапия в комбинации с полихимиотерапией. Трастузумаб в адъювантном режиме следует применять в течение года.

У пациенток, получавших неoadъювантную анти-HER2 терапию двойной блокадой пертузумабом и трастузумабом, рекомендовано завершить один год терапии трастузумабом [14]. Данные о системной терапии HER2-экспрессирующего РМЖ приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Системная терапия HER2-экспрессирующего РМЖ

Подтип опухоли	Рекомендации по лечению	Деэскалация	Эскалация
ER-/ HER2 + pT1a pN0	Без системной терапии	Без системной терапии	
ER-/ HER2 + pT1в/с pN0	ХТ + трастазумаб	Предпочтительно паклитаксел + 1 год трастазумаб (без антрациклинов)	
ER-/ HER2 + более распространенная Т и N стадии	НАТ во II–III ст. предпочтительное первичное лечение. Антрациклины/таксаны + трастазумаб до 12 мес.	Возможен режим ТСН (таксотер, карбоплатин, трастазумаб)	В НАТ предпочтительна двойная анти-HER2 терапия пертузумабом и трастузумабом вместе с ХТ
ER+/HER2+pT1в/с T2 pN0	ХТ паклитаксел + трастазумаб, далее последовательно ГТ согласно менопаузальному статусу		Терапия нератинибом после 1 года лечения трастузумабом может снизить риск рецидива в данной подгруппе
II–III стадии	НАТ (антрациклины + таксаны) + Опертузумаб + трастузумаб, далее последовательно ГТ согласно менопаузальному статусу		Терапия нератинибом после 1 года лечения трастузумабом может снизить риск рецидива в данной подгруппе

ER-положительный, HER2-отрицательный РМЖ

При гормонозависимом РМЖ назначение ХТ основывается или на данных иммуногистохимического исследования и патоморфологи-

ческих характеристик опухоли, или данных геномных сигнатур (таблица 5).

К патоморфологическим факторам, используемым в качестве относительных показаний к АХТ, относят:

- ✓ метастатическое поражение ЛУ;
- ✓ выраженную лимфососудистую инвазию;
- ✓ высокий уровень Ki-67;
- ✓ низкую экспрессию гормональных рецепторов.

Молодой возраст не служит однозначным показанием к ХТ, более важную роль играет биология опухоли и потенциальная роль подавления функции яичников. АХТ не рекомендуется пациенткам с I и II стадией люминального А РМЖ, особенно когда целесообразность ее не доказана геномными тестами. АХТ также не ре-

комендуется при люминальном В РМЖ с низкими значениями риска по 21-генной и 70-генной сигнатурам и ограниченном поражении ЛУ, но рекомендована в случаях промежуточного или высокого значения геномной шкалы и/или при наличии 4 и более метастатических ЛУ. В качестве АХТ назначаются стандартные антрациклин- и таксан-содержащие режимы [2].

Адьювантное системное лечение ER+ / HER2-форм РМЖ

Данные об адьювантном системном лечении ER+ /HER2-форм РМЖ приведены в таблице 6.

Таблица 5 — Факторы, влияющие на показания применения химиотерапии у пациентов с ER-позитивным, HER2-негативным РМЖ

Относительные показания для назначения ХТ дополнительно к ГТ	Область неопределенности для показаний ХТ в дополнение к ГТ	Относительные показания для одной ГТ
3-я степень гистологической злокачественности (Grade3). Высокий или промежуточный «геномный риск»	2-я степень гистологической злокачественности (Grade2). Промежуточный «геномный риск»	1-я степень гистологической злокачественности (Grade1). Низкий «геномный риск»
Высокая пролиферация (Ki67)	Промежуточная пролиферация (Ki67)	Низкая пролиферация (Ki67)
Низкий уровень ER и PR	Высокий/промежуточный уровень ER и PR	Высокий уровень ER и PR
pN+ (4 и более метастатических ЛУ)	pN+ (1–3 метастатических ЛУ)	pN0 (отсутствие метастатических ЛУ)
Наличие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии		Отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии
pT > 5 см	pT > 5 см	pT < 2 см

Таблица 6 — Адьювантное системное лечение ER+ /HER2-форм РМЖ

Подтип опухоли	Рекомендации лечения	Расширение (эскалация)
Высокая или промежуточная экспрессия ER, PR, pT1c-T2 N0-N1 (1–3 метастатических ЛУ), промежуточная или высокая пролиферация по Ki67, G2-3; промежуточный геномный риск	ГТ согласно менопаузальному статусу + АХТ во многих случаях	
Пременопаузальные пациентки «неясного клинического риска» (pN0), промежуточного геномного риска	Супрессия овариальной функции (OFS) + тамоксифен или OFS + эксеместан	В отдельных случаях дополнительная ХТ; в некоторых — расширенная адьювантная ГТ тамоксифеном
Пременопаузальные пациентки промежуточного/высокого «клинического риска» (pN1), промежуточного/высокого геномного риска	Супрессия овариальной функции (OFS) + эксеместан + АХТ во многих случаях	ХТ. Расширенная адьювантная ГТ тамоксифеном (до 10 лет)
Постменопаузальные пациентки «неясного клинического риска» (pN0), промежуточного геномного риска	Ингибиторы ароматазы. ХТ в некоторых случаях	Бисфосфанаты. В некоторых случаях расширенная ГТ
Постменопаузальные пациентки промежуточного/высокого «клинического риска» (pN1), промежуточного/высокого геномного риска	ХТ, далее ГТ ингибиторами ароматазы	Расширенная адьювантная ГТ ингибиторами ароматазы согласно риску и толерантности. Бисфосфанаты

Адъювантная гормонотерапия у пременопаузальных женщин

Стандартной адъювантной ГТ при люминальном А РМЖ в пременопаузе считается тамоксифен. Результаты недавних исследований показали, что овариальная супрессия может снизить риск рецидива РМЖ в группе высокого риска, поэтому таким пациенткам может быть предложено подавление овариальной функции в дополнение к ХТ [15].

Овариальная супрессия проводится:

- ✓ в возрасте 35 лет и моложе;
- ✓ и/или при поражении 4 или более ЛУ;
- ✓ и/или при пременопаузальном уровне эстрогенов после АХТ.

Овариальная супрессия назначается или в комбинации с тамоксифеном, или ИнА. ХТ может вызвать временную или постоянную менопаузу у молодых женщин. Необходимо осторожно интерпретировать лабораторные анализы гипофизарно-овариальной функции у пациенток, получавших ХТ. Лучше использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для подавления функции яичников в случаях спорной оценки менопаузального статуса, особенно когда применялись ИнА [16]. Пациенткам из группы высокого риска тамоксифен назначается сроком до 10 лет [2].

Адъювантная гормонотерапия у постменопаузальных женщин

В адъювантном лечении постменопаузальных пациенток также показано применение тамоксифена или ИнА (при наличии противопоказаний к тамоксифену). Доказано, что первичная терапия ИнА может снизить риск рецидива и улучшить выживаемость по сравнению с применением тамоксифена. Однако монорежим тамоксифена в некоторых случаях по-прежнему остается оптимальным вариантом лечения.

ИнА предпочтительнее назначать в случае:

- ✓ метастатического поражения ЛУ;
- ✓ высокого уровня Ki67;
- ✓ высокой степени злокачественности;
- ✓ долькового подтипа опухоли;
- ✓ коэкспрессии HER2+/ER+.

Имеют значение также предпочтения самой пациентки и переносимость терапии, особенно учитывая выраженные различия между тамоксифеном и ИнА даже у больных группы высокого риска.

Проводились исследования роли продленной адъювантной ГТ после 5 лет лечения. Ее преимуществами является снижение риска loco-регионарного рецидива, отдаленного метастазирования и контралатерального РМЖ. Продленная ГТ до 10 лет рекомендуется пациенткам с высоким или умеренным риском рецидива, получавшим тамоксифен в течение 5 лет, а также с целью вторичной профилактики [2, 17].

Адъювантное применение остеомодифицирующих агентов

В адъювантной терапии постменопаузальных больных РМЖ рекомендуется применять бисфосфонаты. Предпочтительные схемы: золедроновая кислота каждые 6 месяцев в течение 5 лет или ежедневный пероральный прием клодроната в течение 3 лет.

Данное лечение не показано пациенткам в пременопаузе с продолжающимся регулярным менструальным циклом. Однако возможно у пременопаузальных пациенток, которым проводится подавление функции яичников [2].

Заключение

Таким образом, стоит отметить, что при лечении ранних стадий РМЖ наметилась деэскалация как местного (хирургического и лучевого), так и системного лечения. Эскалация лечения (ХТ, таргетная терапия) сохраняется при наиболее агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, HER2-позитивном и некоторых формах люминального В РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нелюбина ЛА. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания. *Вестник ТГУ*. 2014;19(6):1919-27.
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. of Oncol.* 2017;28(8):1700-12. doi:10.1093/annonc/mdx308.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian T.B, et al. Long-term outcome of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
4. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris J.R, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.pro.2016.06.011.
5. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
6. Семиглазов ВФ. Итоги 15-й международной конференции по раку молочной железы (Сан-Галлен, 2017). Эскалация и деэскалация лечения [Электронный ресурс]. *Медвестник. Портал российского врача*. [дата обращения: 2018 Май 03]. <https://www.medvestnik.ru/content>.
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1507-15.
8. Летягин ВП, Высоцкая ИВ, Григорьева ТА. Современные подходы к лечению больных первично-операбельным раком молочной. *Рос Онкол Журн.* 2013;6:39-47.
9. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3241-49. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.

11. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
12. Santoro S, Loret A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-66.
13. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
14. Семглазов ВФ, Семглазов ВВ, Николаев КС, Комяхов АВ, Семглазова ТЮ, Палтуев РМ. Деэскалация и эскалация лечения пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы. *Фарматека*. 2017;17:8-13.
15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
16. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
17. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon K.E, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258.
- REFERENSES**
1. Nelyubina LA. Rak molochnoy zhelezy: strategii otsenki i snizheniya riska zabolevaniya. *Vestnik TGU*. 2014;19(6):1919-27. (in Russ.)
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann of Oncol*. 2017;28(8):1700-12. doi:10.1093/annonc/mdx308.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian T.B, et al. Long-term outcome of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
4. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris J.R, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat. Oncol*. 2016;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
5. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
6. Semiglazov VF. Itogi 15-y mezhduнародnoy konferentsii po raku molochnoy zhelezyi (San-Gallen, 2017). *Eskalatsiya i deeskalatsiya lecheniya Elektronnyy resurs*. Medvestnik. Portal rossiyskogo vracha. [data obrascheniya: 2018 May 03]. <https://www.medvestnik.ru/content> (in Russ.).
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1507-15.
8. Letyagin VP, Vyisotskaya IV, Grigoreva TA. Sovremennyye podhody k lecheniyu bolnykh pervichno-operabelnyim rakom molochnoy. *Ros Onkol. ZHurn*. 2013;6:39-47. (in Russ.)
9. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-49. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
11. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
12. Santoro S, Loret A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-66.
13. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Nikolaev KS, Komyshev AV, Semiglazova TYu, Paltuev RM. Deeskalatsiya i eskalatsiya lecheniya patsientov s HER2-pozitivnyim rakom molochnoy zhelezyi. *Farmateka*. 2017;17:8-13. (in Russ.)
15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
16. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
17. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon K.E, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258.

Поступила 04.05.2018

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.75-007.17-076 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНЫХ, КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ И КРЕСТЦОВО-БУГОРНЫХ СВЯЗОК: ВОЗМОЖНОСТИ БИОПСИИ

А. М. Юрковский¹, С. Л. Ачинович², И. В. Назаренко¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: определить возможности использования диагностической пункции для оценки выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной, крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок.