

УДК 618.19-006-08

ББК 57.1+55.6

СЗО

Семиглазов, В.Ф.

СЗО Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование / Под ред. проф. **В.Ф. Семиглазова**, д.м.н. **В.В. Семиглазова**. — Москва : СИМК, 2017.-272 с.: ил.

И. Семиглазов, В.В.

ISBN 978-5-91894-059-4

Агентство СІР РГБ

В клинической онкологии прослеживается явная тенденция к менее травматичному органосохраняющему лечению, в которое включается не только ограниченная резекция молочной железы и сигнальных лимфатических узлов, но и адекватная лучевая терапия. Как при этом избежать местно-регионарного рецидива рака, какими по размеру должны быть хирургические края резекции — все эти вопросы обсуждаются в данном руководстве. Современная системная неоадьювантная и адьювантная терапия, базирующаяся на патогенетическом многообразии опухолей молочной железы, приближается к истинной персонализации лечения рака молочной железы.

Книга рекомендована онкологам, хирургам, гинекологам, радиологам, патоморфологам, молекулярным генетикам, слушателям университетов и академий усовершенствования врачей, а также студентам, клиническим ординаторам, аспирантам медицинских университетов и академий.

УДК 618.19-006-08

ББК 57.1+55.6

ISBN 978-5-91894-059-4



9 785918 940594

© Семиглазов В.Ф. и др., 2017

© Оформление. ООО «М К», 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Скрининг и некоторые аспекты эпидемиологии рака молочной железы (В.Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. В. Комяхов).....	11
Выводы.....	15
Литература.....	16
Глава 2. Хирургическое лечение (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.В. Семиглазов, К.Ю. Зернов).....	19
2.1. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. Изучение расстояния от иссекаемого края до опухоли и частота местного рецидива при органосохраняющем лечении инвазивного РМЖ.....	19
2.2. Хирургическое лечение популяции высокого риска.....	24
2.3. Органосохраняющее лечение при мультифокальных и мультицентричных РМЖ.....	25
2.4. Риск локального рецидива после кожесохранивающей и простой мастэктомии.....	26
2.5. Оперативные вмешательства после неoadъювантной системной терапии.....	28
Выводы.....	29
Литература.....	31
Глава 3. Лучевая терапия (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.В. Семиглазов).....	35
3.1. Общие вопросы.....	35
3.2. Лучевая терапия после органосохраняющих операций и выживаемость.....	36
3.2.1. Лучевая терапия на ложе опухоли (Boost).....	36
3.2.2. Проблемы фракционирования.....	37
3.2.3. Взаимосвязь между лучевой терапией и новыми таргетными препаратами.....	39
3.2.4. Персонифицированная локальная терапия.....	40
Выводы.....	44
Литература.....	45

Глава 4.	Адьювантная химиотерапия рака молочной железы.....	49
	<i>Выводы</i>	55
	<i>Литература</i>	55
Глава 5.	Общие принципы лечения НЕЯ2-позитивного рака молочной железы.....	58
5.1.	Общие вопросы.....	58
5.2.	Ранний рак молочной железы.....	58
5.3.	Лечение метастатического НЕЯ2-позитивного рака молочной железы.....	61
5.4.	Лечение раннего НЕЯ2-позитивного рака молочной железы.....	63
5.4.1.	Адьювантное лечение.....	63
5.4.2.	Неоадьювантное лечение.....	64
5.5.	Ближайшие перспективные схемы лечения.....	67
5.6.	Клиническая польза.....	67
5.7.	Оценка стоимости.....	67
5.8.	Следует ли продолжать двойную анти-НЕЯ2-терапию после максимального ответа?.....	68
5.9.	Все ли пациенты нуждаются в первичной двойной анти-НЕЯ2-блокаде?.....	69
5.10.	Биоаналоги.....	70
	<i>Выводы</i>	71
	<i>Литература</i>	71
Глава 6.	Патоморфологическая оценка остаточной опухоли после неоадьювантной терапии.....	75
6.1.	Общие вопросы.....	75
6.2.	Методы.....	76
6.3.	Рекомендации.....	77
6.3.1.	Первичный диагноз.....	77
6.3.2.	Оценка статуса лимфоузлов подмышечной области до проведения НАСТ.....	78
6.3.3.	Стадирование до операции и хирургическое лечение после проведения НАСТ.....	79
6.3.4.	Оценка хирургического препарата после НАСТ.....	81
6.3.5.	Гистологическая степень злокачественности и гистологический тип.....	85
6.3.6.	Степень распространенности остаточной опухоли и клеточность.....	85
6.3.7.	Оценка статуса подмышечных лимфоузлов после неоадьювантного системного лечения.....	86
6.3.8.	Статус рецепторов стероидных гормонов (HR), HER2 и Ki67 после неоадьювантного системного лечения.....	87
6.3.9.	Полный патоморфологический ответ.....	88
6.3.10.	Оценка полного патоморфологического регресса (pCR).....	90
6.3.11.	Остаточная опухоль.....	91
	<i>Выводы</i>	91
	<i>Литература</i>	92

Глава 7. Адъювантная эндокринотерапия

(В. Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А. В. Комяхов, Е.К. Жильцова, В. С. Апполонова, П.В. Криворотько).....	97
7.1. Эндокринотерапия в пременопаузе.....	97
7.1.1. Химиоиндуцированная аменорея.....	100
7.1.2. Восстановление функции яичников.....	100
7.1.3. Эндокринные исследования.....	101
7.1.4. Клинические данные.....	102
7.1.5. Контроль биохимических показателей.....	103
7.1.6. Продолжительность супрессии функции яичников (СФЯ) и качество жизни.....	104
7.1.7. Рекомендуемые подходы к лечению.....	105
7.2. Эндокринотерапия в постменопаузе.....	105
7.2.1. Общие вопросы.....	105
7.2.2. Попытки предсказать ответ на эндокринотерапию у постменопаузальных женщин.....	107
Выводы.....	108
Литература.....	108

Глава 8. Неоадъювантная эндокринотерапия

(В.В. Семиглазов, Е.К. Жильцова, Г.А. Дамян, В.С. Апполонова).....	116
8.1. Общие вопросы.....	116
8.2. Оптимальная продолжительность неоадъювантной эндокринотерапии.....	117
8.3. Оценка ответа на неоадъювантную эндокринотерапию клиническими исследованиями или с помощью методов получения изображения.....	118
8.4. Биомаркеры и геномные тесты для предсказания ответа на неоадъювантную эндокринотерапию.....	120
8.5. Сравнение неоадъювантного тамоксифена с ингибиторами ароматазы у постменопаузальных женщин.....	122
8.6. Другие исследования неоадъювантного лечения ингибиторами ароматазы в постменопаузе.....	123
8.7. Сравнение различных ингибиторов ароматазы в НЭТ у постменопаузальных женщин.....	124
8.8. Неоадъювантный фулвестрант у постменопаузальных женщин.....	124
8.9. Неоадъювантная эндокринотерапия у пременопаузальных женщин.....	125
8.10. Неоадъювантная эндокринотерапия в сравнении с неоадъювантной химиотерапией у постменопаузальных женщин.....	125
8.11. Сочетание неоадъювантной эндокринотерапии с таргетной терапией.....	127
8.12. Комбинация неоадъювантной эндокринотерапии с неоадъювантной химиотерапией.....	127

8.13. Какую адъювантную терапию проводить после неоадъювантной эндокринотерапии?.....	128
<i>Выводы</i>	128
<i>Литература</i>	129
Глава 9. Эндокринотерапия гормон-рецептор-положительного (ER+) метастатического рака молочной железы (В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, Е.К. Жильцова, Г.А. Дамян, В.С. Апполонова, В.Ю. Лифанова).....	134
9.1. Общие вопросы.....	134
9.2. Гормонотерапия или химиотерапия — что сначала?.....	135
9.3. Комбинированная гормонотерапия или гормонотерапия с таргетной терапией.....	136
9.4. Лечение пременопаузальных женщин.....	137
9.5. Следует ли назначать гормонотерапию в комбинации с другими гормональными препаратами или химиотерапией?.....	137
9.6. Вторая и последующие линии эндокринотерапии гормон-рецептор-позитивного мРМЖ.....	141
9.7. Последовательная гормонотерапия.....	142
9.8. Комбинированная гормонотерапия.....	144
9.9. Эндокринотерапия в комбинации с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб).....	145
9.10. Влияние проведенной адъювантной гормонотерапии на планирование терапии метастатического РМЖ.....	147
9.11. Каким пациентам или при каких условиях (параметрах) рекомендуется назначать гормонотерапию, а не химиотерапию?.....	147
9.12. Роль геномного профилирования или «внутреннеприсущих» (intrinsic) подтипов в планировании гормонотерапии.....	148
9.13. Лечение пациентов с коэкспрессией ER/HER2 (ER+/HER+).....	149
9.14. Перспективные направления терапии ER+ мРМЖ.....	150
9.15. Значение сопутствующих заболеваний в планировании терапии мРМЖ.....	152
<i>Выводы</i>	153
<i>Литература</i>	154
Глава 10. Побочные токсичные эффекты эндокринотерапии (Т.Ю. Семиглазова, Л.П. Гиголаева).....	160
10.1. Общие вопросы.....	160
10.2. Тамоксифен.....	161
10.3. Ингибиторы ароматазы.....	161
10.4. Наблюдается ли польза (улучшение выживаемости) при развитии побочных эффектов?.....	162
10.5. Предсказание (прогнозирование) развития токсичности.....	162
10.6. Борьба с токсичностью.....	163

10.6.1. Приливы.....	163
10.6.2. Антидепрессанты.....	164
10.6.3. Нефармакологическая терапия.....	164
10.6.4. Профилактика токсичности терапии ингибиторами ароматазы.....	164
<i>Выводы</i>	164
<i>Литература</i>	165

Глава 11. Пути улучшения эффективности эндокринотерапии рака молочной железы: новые таргетные мишени, новые терапевтические возможности

<i>{В. В. Семиглазов, К.С. Николаев}</i>	167
11.1. Общие вопросы.....	167
11.2. Понимание биологии гормональных рецепторов и потенциальных механизмов резистентности.....	168
11.2.1. Мутация гена ESR1.....	169
11.2.2. Амплификация гена HER2.....	171
11.2.3. Мутация HER2.....	172
11.2.4. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGF) и амплификация лигандов.....	172
11.2.5. PI3K/Akt1/MTTЖ-сигнальный путь.....	173
11.2.6. Сигнальный путь циклин D / циклин-зависимая киназа CDK.4/6 / ретинобластома (Rb).....	174
11.2.7. Эпигенетические патологические сигнальные пути.....	175
11.2.8. Инсулиноподобный фактор роста/сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста 1-го типа.....	175
11.2.9. Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF).....	176
11.2.10. Микроокружение и сигнальный путь иммунных контрольных точек.....	176
11.3. Ингибирование mTOR.....	176
11.4. Ингибирование PI3K.....	178
11.5. Ингибирование CDK4/6.....	179
11.6. Ингибирование FGFR.....	181
11.7. Ингибирование HDAC.....	181
11.8. Ингибирование IGFR.....	182
11.9. Ингибирование ангиогенеза.....	182
11.10. Ингибирование иммунных контрольных точек (check-point).....	183
<i>Выводы</i>	183
<i>Литература</i>	184

Глава 12. Трижды негативный рак молочной железы: молекулярные подтипы и новые таргетные мишени

<i>(В.В. Семиглазов, К.С. Николаев, Р.В. Донских, Т.Ю. Семиглазова, А. И. Целуйко)</i>	195
12.1. Общие вопросы.....	195
12.2. Молекулярная гетерогенность ТНРМЖ.....	196

12.3. Новые подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы.....	199
12.3.1. Ингибирование поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP).....	199
12.3.2. Ингибирование P13K/AKT/тТ(Ж-сигнального пути).....	203
12.3.3. Ингибирование FGFR.....	204
12.4. Другие стратегии.....	205
12.4.1. Блокада рецепторов андрогенов (AR).....	205
12.4.2. Подавление Notch-сигнализации ингибиторами гамма-секретазы.....	206
12.4.3. Ингибирование сигнального пути JAK2/STAT3.....	207
12.4.4. Таргетный путьТгор-2.....	208
<i>Выводы.....</i>	209
<i>Литература.....</i>	209
Глава 13. Генетика рака молочной железы { <i>В.В. Семиглазов, А.А. Бессонов</i>).....	214
13.1. Фенотипический анализ семейного РМЖ.....	214
13.2. Генетические причины развития рака молочной железы.....	218
13.2.1. Общие вопросы.....	218
13.2.2. Гены с высокой пенетрантностью.....	219
13.2.3. Гены с умеренной пенетрантностью.....	223
13.2.4. Аллели с низкой пенетрантностью.....	226
13.3. Определение наличия наследственной предрасположенности к РМЖ.....	227
<i>Выводы.....</i>	231
<i>Литература.....</i>	232
Глава 14. Иммунология рака молочной железы (<i>В. Ф. Семиглазов, Р. В. Донских, Т.Ю. Семиглазова, В. В. Семиглазов, А.И. Целуйко</i>).....	238
14.1. Общие вопросы.....	238
14.2. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при РМЖ.....	243
14.3. Иммунные маркеры.....	247
14.4. Потенциальные механизмы иммунной стимуляции РМЖ.....	248
14.5. Иммунология HER2-поЗНТНВНого РМЖ.....	250
14.6. Экспрессия PD-L1 у носителей мутаций BRCA1/2.....	252
14.7. Иммунные чекпойнт-ингибиторы при ТНРМЖ.....	253
14.8. Перспективы вакцинотерапии РМЖ.....	257
<i>Выводы.....</i>	259
<i>Литература.....</i>	260
Заключение.....	263