

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ

Д.А. Рябчиков<sup>1</sup>, Н.К. Чепелова<sup>2</sup>, И.К. Воротников<sup>1</sup>, Д.А. Денчик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Денис Анатольевич Рябчиков [dr.denisr@mail.ru](mailto:dr.denisr@mail.ru)

*Течение рака молочной железы у пожилых имеет ряд особенностей, что связано с повышенным риском развития различного рода осложнений. Рекомендации по лечению рака молочной железы у пожилых носят противоречивый характер — от радикальных операций до консервативной терапии. На сегодняшний день нет конкретных клинических рекомендаций в отношении данной возрастной группы, что делает эту статью актуальной.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, фактор прогноза, молекулярный подтип, гормональная терапия

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-24-31

### MODERN METHODS OF TREATMENT OF BREAST CANCER IN THE ELDERLY

D.A. Ryabchikov<sup>1</sup>, N.K. Chepelova<sup>2</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>1</sup>, D.A. Denchik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov University; p. 2, 8 Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russia

*The prognosis of breast cancer in the elderly is associated with increased risk of various complications. Recommendations for the treatment of breast cancer in this group of patients are controversial and range from radical surgery to conservative therapy. There are no specific clinical recommendations for this age group. It makes this problem relevant.*

**Key words:** breast cancer, prognosis factor, molecular subtype, hormonal therapy

#### Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место. В возрастной группе 60 лет и старше у женщин РМЖ составляет 18 % всей онкопатологии [1]. Пятилетняя выживаемость при РМЖ между странами существенно различается — от 95 % и более в Северной Америке, Швеции и Японии, до 60 % в странах со средним уровнем дохода и менее 40 % в странах с низким уровнем дохода [2]. Течение РМЖ у пожилых имеет ряд особенностей, что сопряжено с повышенным риском развития осложнений. Так, чаще обнаруживается множественная лекарственная устойчивость, что может привести к снижению эффективности лекарственной терапии. С увеличением возраста больных нарастает экспрессия гена *Bcl-2*, препятствующего апоптозу. Также отмечено, что с возрастом снижаются продукция сосудистого эпителиального фактора роста и ангиогенез, что и оказывает влияние на рост и метастазирование опухоли [3].

Современные подходы лечения основаны на клинических исследованиях, которые включают молодых женщин с РМЖ без выраженных сопутствующих патологий. Результаты этих исследований не могут быть экстраполированы на пожилых пациенток [4]. Следует отметить, что с возрастом у женщин увеличивается количество сопутствующих заболеваний. На момент постановки диагноза у многих пациенток отмечаются 2 и более сопутствующих патологий [5]. Так, в возрасте 65 лет и старше только 8 % больных со злокачественными опухолями не имеют сопутствующих заболеваний, 37 % больных имеют 2, а 55 % больных — 3 и более сопутствующих патологий [6]. Продолжительность жизни у таких пациенток значительно короче, и оценка результатов лечения разительно отличается от основной выборки.

Рекомендации по лечению РМЖ у пожилых противоречивы — от радикальных операций до преимущественно консервативной терапии [7]. Крупных рандомизированных исследований по лечению пожилых больных РМЖ не так много, поскольку

возраст старше 65 лет часто является критерием включения для клинических исследований и не существует конкретных клинических рекомендаций в отношении данной возрастной группы [8–10].

В 2007 г. было начато исследование The FOCUS: «Рак молочной железы у пожилых: оптимизация клинического руководства с использованием клинико-патологических и молекулярных данных». База данных The FOCUS является самым большим, наиболее детализированным источником информации, основанным на выборке пожилых пациенток с РМЖ. База данных включает 3672 пациентки, у которых в период с 1997 по 2004 г. был диагностирован РМЖ в возрасте 65 лет и старше на момент постановки диагноза. Выявлено, что прогноз у женщин с РМЖ ухудшается с возрастом, независимо от молекулярного подтипа опухоли и методов лечения. Это было подтверждено как данными Национального онкологического регистра, так и когортного исследования FOCUS и исследования TEAM [11]. Результаты похожего исследования были опубликованы в JAMA в 2012 г. Данные разделили по 3 возрастным группам: моложе 65 лет, 65–74 года, 75 лет и старше. В этом исследовании, как и в предыдущем, было выявлено, что у пожилых женщин рак диагностируют в более поздней стадии (большой размер опухолей, чаще в узловой форме). Адьювантная химиотерапия (ХТ) проводилась в 51,3 % случаев среди женщин в возрасте моложе 65 лет, 22,9 % в возрастной группе 65–74 года и 5,2 % среди женщин в возрасте 75 лет и старше. Наблюдалось увеличение смертности от РМЖ с возрастом, от 5 % среди самой молодой группы до 8 % среди самых пожилых пациенток в соответствии с показателем многофакторных относительных рисков со значением 1,63 (95 % доверительный интервал 1,23–2,16;  $p < 0,001$ ).

N.A. De Glas и соавт. выявили, что женщины с большим количеством сопутствующих заболеваний имели более высокий риск развития послеоперационных осложнений [12]. К общим послеоперационным осложнениям относятся патологии со стороны центральной нервной системы (инсульт), сердечно-сосудистой (инфаркт миокарда), легочной системы (пневмония), а также лимфатический отек верхней конечности [7]. Интересно, что большее количество сопутствующих заболеваний было связано с более высоким риском рецидивов среди пациенток моложе 75 лет и с меньшим риском возникновения рецидива среди более пожилых ( $\geq 75$  лет). Вызывает интерес и тот факт, что сосуществование психиатрических сопутствующих заболеваний (в основном отражающих слабоумие) было связано с более низким риском возникновения рецидива [13]. Имеются также данные, которые свидетельствуют о том, что ожирение у больных РМЖ увеличивает

риск специфической и общей смертности у женщин в пременопаузе и постменопаузе. Увеличение массы тела после постановки диагноза увеличивает общую смертность [14]. При I–II стадиях РМЖ отмечено, что смертность выше от сопутствующей патологии (11,2 %), чем от рака (8,7 %). При III–IV стадиях смертность от РМЖ почти в 10 раз выше (58,7 %), чем от сопутствующей патологии (6,3 %), в последующие 3 года наблюдения [7].

C. Schairer и соавт. установили взаимосвязь наличия в анамнезе диабета с течением и прогнозом РМЖ у пожилых. Отмечено, что ожирение, сахарный диабет (СД) связаны с более высоким риском отечно-инфильтративного РМЖ [15]. Данные исследований влияния СД на прогноз заболевания очень противоречивые. В метаанализе, включавшем более 48 тыс. женщин с РМЖ, было отмечено, что диабет независимо связан с плохим прогнозом общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) [16]. В другом исследовании проведен мультивариабельный регрессионный анализ для оценки токсичности ХТ при наличии у больных СД. Риск смертности от РМЖ и от всех других причин был оценен с помощью метода Каплана–Майера. Выявлена достоверная корреляция между наличием у больных СД, использованием ХТ и смертностью. Пациенты с РМЖ, не получающие ХТ, имели сходные показатели смертности при наличии и отсутствии СД в анамнезе. Однако у пациентов с СД, получающих ХТ, был отмечен значительно более высокий риск смертности, чем у пациентов без СД [17]. Однако есть и противоположные данные, которые сообщают о тенденции к более благоприятному прогнозу РМЖ у женщин с диабетом, что также было наиболее выражено у самых пожилых пациентов [18].

#### Гормональная терапия

Исследование уровней рецепторов стероидных гормонов в опухоли у пожилых больных в ряде случаев является решающим фактором для определения тактики лечения. Сопоставляя клинические данные с лабораторными результатами исследований тканей опухоли молочной железы, изучали прогностическую ценность часто используемых маркеров опухолей различных подтипов. Было обнаружено, что молекулярные подтипы (люминальный А, люминальный В, люминальный В Her2/neu<sup>+</sup>, Her2/neu<sup>+</sup>, тройной негативный) имеют большое прогностическое значение в пожилой популяции, даже после того как стали учитывать конкурирующую смертность [19]. Это исследование частично отвергает гипотезу о том, что природа опухоли у пожилых отличается или имеет более благоприятное течение, чем у более молодых пациентов, так как было показано, что наиболее агрессивные подтипы опухоли у молодых пациентов

(ERBB2+ и тройной негативный) также предсказывают худший прогноз. В то же время у выборки пожилых пациентов чаще наблюдался более благоприятный люминальный А тип по сравнению с показателями в предыдущих исследованиях, проведенных среди молодых пациентов.

Меньше противоречий и неопределенности существует вокруг гормональной терапии (ГТ) у пожилых пациенток. Для пациенток с HR<sup>+</sup> метастатическим РМЖ руководства от National Comprehensive Cancer Network (NCCN) относят эндокринную терапию к лечению первой линии [20]. К сожалению, со временем многие рецептор-положительные опухоли становятся резистентными к эндокринной терапии, и такие пациенты могут стать кандидатами для получения ХТ. С учетом того, что ГТ обычно хорошо переносится, рассмотрение ее использования у пожилых пациентов должно проводиться в каждом случае с рецептор-положительными опухолями при тщательном контроле токсичности. Несмотря на то что хирургический метод лечения является основным для РМЖ, ряд проспективных клинических исследований продемонстрировал хорошие результаты применения ГТ у пожилых пациентов с небольшими рецептор-положительными опухолями. Женщины получали только тамоксифен вместо операции или совместно с оперативным вмешательством. Некоторые исследования демонстрируют более высокие показатели прогрессирования заболевания у женщин, не подвергшихся оперативному лечению [21].

На основе рандомизированных клинических исследований был проведен метаанализ оценки эффективности и побочных эффектов ингибиторов ароматазы (ИА) и тамоксифена у женщин в постменопаузе с ранним РМЖ. Основным компонентом адъювантной эндокринной терапии у женщин в постменопаузе с положительными эстрогеновыми рецепторами служит тамоксифен или ИА. Исходя из этого, БРВ и ОВ улучшались при монотерапии ИА по сравнению с тамоксифеном у данной категории больных [22]. Последовательная терапия ИА после тамоксифена улучшала БРВ по сравнению с тамоксифеном в монорежиме, но не улучшала ОВ [22]. Для побочных эффектов, связанных с сердечно-сосудистой системой, не было обнаружено различий между ИА (моно- или секвенированной терапией) и тамоксифеном, тогда как при секвенированной терапии по сравнению с ИА был более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Переломы чаще связаны с ИА, тогда как риск развития рака эндометрия и венозной тромбоэмболии выше при использовании тамоксифена. ИА превосходят тамоксифен в качестве адъювантной ГТ для постменопаузального РМЖ с положительными эстрогеновыми рецепторами РМЖ.

Еще одно исследование показало преимущество неоадъювантной ГТ перед неоадъювантной ХТ у больных в менопаузе. Был проведен метаанализ среди операбельных пациенток с люминальным РМЖ в менопаузе. Частота клинического ответа между неоадъювантной ГТ и неоадъювантной ХТ была статистически различной. У пациенток, получавших неоадъювантную ГТ, также увеличилось количество органосохраняющих операций по сравнению с пациентками, получавшими ХТ. Было отмечено, что пациентки, получающие ГТ, лучше переносят лечение, что способствует выживаемости [23].

### Химиотерапия

Объединенные данные клинических испытаний в рамках Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance, ранее – Cancer and Leukemia Group B, CALGB) и в исследованиях с использованием данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER-Medicare) позволяют предположить, что применение ХТ у пожилых пациенток имеет такую же эффективность, как и у молодых, однако риск связан с большей токсичностью применяемых препаратов из-за сниженного почечного клиренса, низкого функционального статуса и ряда иных факторов [8, 24]. С возрастом частота сердечных заболеваний увеличивается, пожилые пациентки находятся в зоне риска по поводу сердечной токсичности препаратов. Отмечено, что трастузумаб может вызвать сердечную недостаточность [25]. Комбинация режимов трастузумаба с доцетакселом и карбоплатином сходна по эффективности с трастузумабом и антрациклинсодержащей ХТ, но ассоциируется с меньшей сердечной токсичностью [26–28]. Однако также имеются данные о кардиотоксичности антрациклинов, в то время как безантрациклиновые схемы могут быть использованы без серьезного риска осложнений сердечно-сосудистой системы у пожилых.

В исследовании SEER отмечено развитие сердечной недостаточности в группе 66–70 лет у 38 % пациенток, получающих адъювантную терапию на основе антрациклинов, по сравнению с 28 % при безантрациклиновой адъювантной ХТ, однако парадоксально – не было отмечено существенной разницы среди пациенток в возрасте 71–80 лет. В ретроспективном анализе 5 исследований метастатического РМЖ, проведенном Ассоциацией онкологии в Пьемонте, пожилые пациенты продемонстрировали сходную эффективность от системной ХТ в сравнении с более молодыми участниками исследований (в возрасте 50–69 и < 50 лет) с точки зрения частоты объективного ответа, времени до прогрессирования заболевания и ОВ [29]. Примечательно, что уровни токсического воздействия были одинаковыми у более молодых и пожилых пациентов. Таким образом,

оказалось, что преимущества ХТ, которая применима к более молодым пациентам, также актуальны, по крайней мере для подгруппы пожилых пациентов. Это относится к определенным пожилым пациентам, остальным требуются другие терапевтические стратегии [20].

Руководство SIOG для пожилых пациентов рекомендует режим ХТ одним препаратом по сравнению с комбинированной ХТ из-за меньшей степени токсичности. В руководстве SIOG говорится, что «предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам с лучшими профилями безопасности (таким, как еженедельные таксаны, доксорубин, капецитабин и винорелбин), применение которых изучалось для пожилых пациентов» [30].

Трастузумаб и пертузумаб, моноклональные антитела против Her2 рекомендованы для большинства пациентов с Her2<sup>+</sup> РМЖ, при этом комбинация трастузумаба, пертузумаба и таксанов указана в качестве предпочтительного режима терапии первой линии для лечения Her2<sup>+</sup> метастатического РМЖ [20]. Обнаружено, что используемый маркер Her2 также является серьезным прогностическим фактором рецидива у более пожилых пациенток с РМЖ [31], что сопоставимо с результатами исследований у более молодых пациентов. Анализы NCCN в рамках программы SEER-Medicare говорят о том, что пожилые пациенты, приступив к лечению по схемам с трастузумабом, с меньшей вероятностью, чем молодые женщины, способны завершить 1 год терапии [9, 10]. Повышенная кардиотоксичность у пожилых женщин, получающих трастузумаб, подчеркивает необходимость регулярного наблюдения за сердечной функцией, однако данные SEER-Medicare говорят о недостаточном мониторинге [32]. Мультицентровые клинические исследования проводятся для изучения подходов к лечению пациентов с Her2<sup>+</sup> РМЖ с меньшим токсическим эффектом. Можно избежать лечения антрациклинами с помощью таких схем, как доцетаксел – карбоплатин – трастузумаб, или используя схемы с более низкой интенсивностью, такие как паклитаксел – трастузумаб [33].

Было проведено 2 крупных проспективных рандомизированных исследования, в ходе которых изучали эффективность и переносимость капецитабина в качестве адъювантной терапии у пожилых женщин с РМЖ. В исследовании CALGB 49907 [34] 633 пациентки с I–III стадиями рака с опухолями не менее 1 см были рандомизированы для получения стандартной ХТ: доксорубин + циклофосфамид (АС) в течение 4 курсов или циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (СМФ) в течение 6 курсов (на выбор врача/пациента) – против капецитабина в течение 6 курсов. В результате при оценке 3-летней БРВ были выявлены следующие показатели: 85 % против 68 %

и 91 % против 86 % соответственно. Эти результаты недавно обновлены после 7 лет наблюдения [27] и остались неизменными, что свидетельствует о неполноценности капецитабина по сравнению со стандартной ХТ. Следует отметить, что различия в результатах между группами лечения по CALGB 49907 наблюдались в первую очередь среди пациентов с гормонально отрицательными опухолями молочной железы [34].

В другом исследовании (Ibandronate and Capecitabine in Elderly Women – ICE) 1358 больных РМЖ в возрасте 65 лет и старше были рандомизированы для получения ибандроната в течение 2 лет и получения ибандроната (2 года) плюс капецитабин в течение 6 курсов. Анализ исследования продемонстрировал сходные результаты между группами лечения через 3 года, а также не выявил никакой разницы в ОВ [28]. Более того, как в исследованиях CALGB 49907, так и в исследовании ICE у пациентов, получавших капецитабин, чаще отмечался токсический эффект, а переносимость была меньше ожидаемой. В исследовании CALGB 49907 также отмечено, что большее число женщин завершили плановый курс лечения АС, чем те, которым был назначен капецитабин [34].

#### Лучевая терапия

Адъювантная лучевая терапия (ЛТ) – стандартная процедура для всех пациентов, которым выполняется органосохраняющая операция [35–39]. В метаанализе Оксфордского университета проведена оценка показателей выживаемости пациенток после лампэктомии среди 2 групп, в одной из которых получали ЛТ после операции, а в другой не получали. В результате применение ЛТ приводило к двукратному уменьшению рецидива. Тем не менее абсолютное снижение данного показателя в течение 10 лет у женщин старше 70 лет составляет всего 8,8 % по сравнению с женщинами моложе 70 лет, что составило 17,7 % соответственно [35]. В другом исследовании женщинам в возрасте 65 лет и старше с люминальным РМЖ T1–2N0M0 после лампэктомии проводилась эндокринная терапия в сочетании или без ЛТ. У пациенток, которые получали ЛТ, было отмечено значительное снижение частоты местных рецидивов на протяжении 5 лет [40]. Эти данные подтверждаются еще в нескольких исследованиях [41].

Оценка сигнального лимфатического узла иногда опускается по 3 причинам. Во-первых, пациентки с высоким риском хирургических осложнений не должны подвергаться общей анестезии. Во-вторых, если пациентке противопоказано проведение ХТ из-за медицинских сопутствующих заболеваний, оценка лимфатических узлов не проводится, поскольку дополнительная информация не повлияет

на решение проведения системной терапии. Третье обоснование для отказа оценки лимфатических узлов основано на экстраполяции от ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0011, которая показала отсутствие преимущества подмышечной лимфодиссекции в клинически не вовлеченной подмышечной области [42], что также подтверждают более новые исследования, в которых не было обнаружено снижения показателей выживаемости в группе, подвергшейся лимфодиссекции после изучения сигнальных лимфатических узлов [40]. Исследования базы данных SEER оценивали использование и потенциальную выгоду облучения всей железы у пожилых пациентов. R.J. Cohen и соавт. продемонстрировали улучшение ОВ у женщин в возрасте 70+ [38]. Медиана выживаемости составила 13,1 года для женщин, которым были выполнены операция и ЛТ, и 11,1 года для тех, кто получал только хирургическое лечение. БРВ улучшилась приблизительно на 2 %, и это улучшение сохранялось в течение 15 лет. ОВ была улучшена на 15,5 % через 5 лет (88,6 % против 73,1 %), 23,3 % через 10 лет (65 % против 41,7 %) и 19,6 % через 15 лет (39,6 % против 20 %). Korah и соавт. провели аналогичное исследование, продемонстрировав улучшение БРВ и ОВ с добавлением ЛТ к хирургическому лечению у пациентов с T1–2 с положительными эстрогеновыми рецепторами РМЖ [39]. Они показали аналогичное улучшение выживаемости примерно на 2 % через 5 лет, что удвоилось до 4 % к 8 годам. ОВ также увеличилась с добавлением ЛТ на 19 % через 5 лет и на 23 % через 10 лет.

В 2011 г. экспертами консенсуса ASTRO был сформирован научный совет для создания клинических рекомендаций [43] и определения показаний к послеоперационному режиму гипофракционированного облучения молочной железы. В основу легли результаты 4 крупных проспективных исследований, которые продемонстрировали схожие показатели локального контроля и примерно равное число поздних осложнений. Согласно рекомендациям укороченный гипофракционированный курс ЛТ на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен после органосохраняющих операций при соблюдении следующих условий: возраст старше 50 лет, стадия pT1–2N0, отсутствие предшествующей ХТ, при планировании колебание дозы в пределах молочной железы  $\pm 7$  %, сердце не должно попадать в зону облучения. Что касается токсичности терапии, то было отмечено, что гипофракционирование ассоциировано с меньшим риском развития лучевых дерматитов  $\geq$  II степени (27,4 % против 62,6 % при традиционном фракционировании,  $p < 0,001$ ) и боли в облучаемой молочной железе (24,2 % против 41,1 %,  $p = 0,003$ ) [44].

Для пациенток, не подходящих под соответствующие критерии, нет однозначных данных по применению этого метода, однако ряд экспертов считают гипофракционирование приемлемым для пациенток с метастазами в подмышечных лимфатических узлах, получавших ХТ [45]. Другим вариантом, который может быть особенно подходящим для пожилых людей, является ускоренное частичное (парциальное) облучение молочной железы (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI). Это новый метод ЛТ только на ложе удаленной опухоли, который обеспечивает быстрое и удобное лечение после органосохраняющих операций. APBI проводится 2 раза в день в течение 5 дней подряд с интервалом между фракциями 6 ч. По рекомендациям консенсуса ASTRO критериями отбора пациентов для этой процедуры являются: возраст старше 60 лет, размер опухоли  $< 2$  см, люминальный тип, недольковый рак, отрицательные края  $> 2$  мм, N0, отсутствие признаков сосудистой инвазии [46]. Несоблюдение данных критериев может привести к неудовлетворительным косметическим результатам, а также развитию токсических эффектов. Так, проанализировав результаты проведения APBI после органосохраняющих операций у женщин с РМЖ, был сделан вывод о том, что чем больше женщина не подходила под критерии отбора, тем выше у нее наблюдалась частота локальных неудач [47]. В канадском исследовании RAPID рандомизировали пациенток на облучение всей груди, используя гипофракционированный подход 42,5 Гр в 16 фракциях или 50 Гр в 25 фракциях по сравнению с внешним лучевым APBI 38,5 Гр в 10 фракциях, 2 раза в день. Ранние результаты указывают на то, что у APBI был более плохой косметический эффект через 3 года по сравнению с группой облучения всей груди (35 % против 17 %,  $p < 0,001$ ). Кроме того, токсичность 1-го и 2-го классов была увеличена в группе APBI по сравнению с группой облучения всей груди, но не было различий в токсичности III+ степени [48].

Самым современным методом ЛТ при T1 на сегодняшний день является интраоперационное облучение молочной железы (ИОРТ). Это метод, при котором ЛТ проводится за 1 сеанс во время операции сразу же после лампэктомии или мастэктомии. Примерно в 90 % случаев РМЖ рецидив возникает на месте удаленной опухоли, поэтому считается целесообразным проводить немедленное прицельное и высокодозное облучение этой зоны. Преимуществами данного метода являются относительная безопасность и экономическая выгода [49]. С 2006 по 2013 г. среди 395 женщин проведено исследование, цель которого изучение ранних осложнений после ИОРТ в течение 1 года после операции. Осложнения были у 108 (27,3 %) пациентов. Осложнения III или IV степени были обнаружены у 5 % пациенток. Среди осложнений:

инфекция — у 43 (10,8 %) больных, серома — у 40 (10,1 %), раневое расхождение — у 32 (8,1 %), кровотечение и гематомы — у 11 (2,8 %). Все осложнения были устранены [50].

В ходе международного рандомизированного исследования была отмечена не меньшая эффективность ИОРТ по сравнению с облучением всей молочной железы. Также был отмечен превосходный эстетический результат на протяжении 5 лет после процедуры [51]. Долгосрочные наблюдения за ИОРТ в настоящее время отсутствуют, поскольку самое продолжительное — с медианой 5,8 года. На сегодняшний день не было проведено никаких конкретных исследований данного метода среди пожилого населения, однако считается, что этот метод особенно показан для больных старше 65 лет с низкоагрессивными опухолями.

#### Малоинвазивные методы

Радиочастотная абляция является новым малоинвазивным методом чрескожной абляции, при котором проводится местное нагревание тканей для гибели опухолевых клеток. Современные ультразвуковые аппараты позволяют с высокой точностью позиционировать иглу-электрод в опухоли. Предполагается, что данная методика позволяет добиться локальной деструкции опухолевого узла в молочной железе. Несмотря на немногочисленность наблюдений, полученные результаты говорят о безопасности и потенциальной эффективности этого метода. Имеются данные о неэффективности метода у пациентов, получавших неoadъювантную ХТ [52]. Отмечены высокие показатели 5-летней БРВ (88 %) и ОВ (93 %). При оценке остаточных поражений после радиочастотной абляции и последующего хирургического вмешательства отмечена полная абляция у пациентов с более крупными размерами и отсутствие остаточного усиления по данным МРТ после радиочастотной абляции [7].

По данным метаанализа, среди более 400 больных в 89 % случаев отмечена полная абляция и в 96 % случаев — хороший и отличный косметический результат. Ожог кожи отмечен в 4 % случаев [53].

Другие малоинвазивные методы: микроволновая, высокоинтенсивная ультразвуковая и лазерная абляция, а также криодеструкция. Анализ данных 45 исследований, включивших в общей сложности более 1000 пациенток с РМЖ, показал высокие результаты эффективности данных методов и весьма незначительные показатели осложнений [54]. Так, краткосрочные осложнения наиболее часто отмечались при микроволновой абляции — 14 %, а рецидивы чаще встречались при лазерной абляции — 10 % [55]. Эти перспективные методы рассматриваются как возможная альтернатива хирургическому лечению, поскольку наличие сопутствующих заболеваний у пожилых больных делает риск оперативного вмешательства неоправданно высоким.

#### Заключение

Пожилые пациенты — неоднородная группа, имеющая свои особенности и требующая дальнейшего изучения. Данные литературы продолжают демонстрировать явное преимущество послеоперационной ЛТ у пожилых пациенток с ранним РМЖ. Послеоперационная ЛТ улучшает местный контроль и ОВ. ЛТ должна быть рекомендована всем пожилым пациенткам, которые способны переносить лечение и не имеют сопутствующих заболеваний, связанных с непосредственной угрозой жизни. ГТ должна быть предложена всем пациенткам с рецептор-положительными опухолями как дополнение к хирургическому лечению или в монорежиме, а подбор ХТ должен быть тщательным и индивидуальным для каждой пациентки, с учетом всех сопутствующих заболеваний и оценкой возможных осложнений и рисков.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России 2015 (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(5):8–30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298. PMID: 26314782.
3. Maher M., Dreyfus H., Campana F. et al. Management of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995;4(2):75–9. PMID: 7599875.
4. van de Water W., Kiderlen M., Bastiaannet E. et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor — positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(4):dju051. DOI: 10.1093/jnci/dju051. PMID: 24647464.
5. Мудраковская Э.В., Горелик С.Г. Структура сопутствующей патологии у больных пожилого и старческого возраста с урологическими заболеваниями. *ВНМТ* 2013;(1):101–3.
6. Личиницер М.Р. Гормонотерапия РМЖ. Материалы V Российской онкол. конф., 27–29 ноября. М., 2001. С. 23–24.
7. Воронников В.В. Клинико-морфологические особенности и лечение оперебельного рака молочной железы у пожилых (>65 лет) женщин. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. 110 с.
8. Freedman R.A., Vaz-Luis I., Barry W.T. et al. Patterns of chemotherapy, toxicity, and short-term outcomes for older wom-

- en receiving adjuvant trastuzumab-based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):491–501.  
DOI: 10.1007/s10549-014-2968-9.  
PMID: 24756187.
9. Vaz-Luis I., Keating N.L., Lin N.U. et al. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2014;32(9):927–34.  
DOI: 10.1200/JCO.2013.51.1261.  
PMID: 24516021.  
PMCID: PMC3948095.
  10. Freedman R.A., Hughes M.E., Ottesen R.A. et al. Use of adjuvant trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive breast cancer by race/ethnicity and education within the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2013;119(4):839–46.  
DOI: 10.1002/cncr.27831. PMID: 23011924.  
PMCID: PMC3565006.
  11. Savolt A. et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR Trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):672–9.  
DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.011.  
PMID: 28139362.
  12. de Glas N.A., Kiderlen M., Bastiaannet E. et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):561–9.  
DOI: 10.1007/s10549-013-2462-9.  
PMID: 23446810.
  13. Kiderlen M., de Glas N.A., Bastiaannet E. et al. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):185–92.  
DOI: 10.1007/s10549-014-2917-7.  
PMID: 24676624.
  14. Christifano D.N., Fazzino T.L., Sullivan D.K., Befort C.A. Diet Quality of Breast Cancer Survivors after a Six-Month Weight Management Intervention: Improvements and Association with Weight Loss. *Nutr Cancer* 2016;68(8):1301–8.  
DOI: 10.1080/01635581.2016.1224368.  
PMID: 27635676.  
PMCID: PMC5160017.
  15. Schairer C., Gadalla S.M., Pfeiffer R.M. et al. Diabetes, Abnormal Glucose, Dyslipidemia, Hypertension and Risk of Inflammatory and Other Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(6):862–8.  
DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-16–0647.  
PMID: 28087608.
  16. Zhao X.-B., Ren G.-S. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)* 2016;95(49):e5602.  
DOI: 10.1097/MD.0000000000005602.  
PMID: 27930583. PMCID: PMC5266055.
  17. Srokowski T.P., Fang S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2170–6.  
DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5935.  
PMID: 19307509.  
PMCID: PMC2674004.
  18. Kiderlen M., de Glas N.A., Bastiaannet E. et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Ann Oncol* 2013;24(12):3011–6.  
DOI: 10.1093/annonc/mdt367.  
PMID: 24026538.
  19. Engels C.C., Kiderlen M., Bastiaannet E. et al. The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis. *Mol Oncol* 2016;10(4):594–600.  
DOI: 10.1016/j.molonc.2015.11.002.  
PMID: 26706834.
  20. Daly M.B., Pilarski R., Axilbund J.E. et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(2):153–62. PMID: 26850485.
  21. Nichols E.M., Cohen R.J., Cheston S.B., Feigenberg S.J. Radiation Therapy in the Elderly with Early Stage Breast Cancer: Review and Role of New Technology. *J Nucl Med Radiat Ther* 2014;5:204.  
DOI: 10.4172/2155–9619.1000204.
  22. Ryden L., Heibert Arnlind M., Vitols S. et al. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo – meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast* 2016;26:106–14.  
DOI: 10.1016/j.breast.2016.01.006.  
PMID: 27017249.
  23. Huang L., Xu A.-M. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticanc* 2017;17(4):327–34.  
DOI: 10.1080/14737140.2017.1301208.  
PMID: 28271747.
  24. Hassett M.J., Silver S.M., Hughes M.E. et al. Adoption of Gene Expression Profile Testing and Association With Use of Chemotherapy Among Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2218–26.  
DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5740.  
PMID: 22585699.  
PMCID: PMC3397718.
  25. Sawaki M., Mukai H., Tokudome N. et al. Safety of adjuvant trastuzumab for HER-2-overexpressing elderly breast cancer patients: a multicenter cohort study. *Breast Cancer* 2012;19(3):253–8.  
DOI: 10.1007/s12282-011-0270-9.  
PMID: 21526424.
  26. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273–83.  
DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.  
PMID: 21991949.  
PMCID: PMC3268553.
  27. Lichtman S.M., Cirrincione C.T., Hurria A. et al. Effect of Pretreatment Renal Function on Treatment and Clinical Outcomes in the Adjuvant Treatment of Older Women With Breast Cancer: Alliance A171201, an Ancillary Study of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 2016;34(7):699–705.  
DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6341.  
PMID: 26755510.  
PMCID: PMC4872024.
  28. von Minckwitz G., Reimer T., Potenberg J. et al. The phase III ICE study: Adjuvant Ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer. *JOUR. Cancer Res* 2015;75(9 Suppl): 3–4. Abstr.
  29. Christman K., Muss H.B., Case L.D., Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]. *JAMA* 1992;268(1):57–62.  
PMID: 1608114.
  30. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C. et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology(SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13(4):e148–60.  
DOI: 10.1016/S1470–2045(11)70383–7.  
PMID: 22469125.
  31. Engels C.C., Kiderlen M., Bastiaannet E. et al. The clinical value of HER-2 overexpression and PIK3CA mutations in the older breast cancer population: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156(2):361–70.  
DOI: 10.1007/s10549-016-3734-y.  
PMID: 26968397.  
PMCID: PMC4819549.
  32. Chavez-MacGregor M., Niu J., Zhang N. et al. Cardiac Monitoring

- During Adjuvant Trastuzumab-Based Chemotherapy Among Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2176–83.  
DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9465.  
PMID: 25964256.  
PMCID: PMC4979214.
33. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T. et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372(2):134–41.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1406281.  
PMID: 25564897. PMCID: PMC4313867.
34. Muss H.B., Berry D.A., Cirincione C.T. et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009;360(20):2055–65.  
DOI: 10.1056/NEJMoa0810266.  
PMID: 19439741.  
PMCID: PMC3082436.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.  
PMID: 22019144.  
PMCID: PMC3254252.
36. Kiderlen M., Bastiaannet E., Walsh P.M. et al. Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):675–82.  
DOI: 10.1007/s10549-011-1892-5.  
PMID: 22119939.  
PMCID: PMC3303082.
37. Kiderlen M., Walsh P.M., Bastiaannet E. et al. Treatment strategies and survival of older breast cancer patients – an international comparison between the Netherlands and Ireland. *PLoS One* 2015;10(2):e0118074.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0118074.  
PMID: 25646756.  
PMCID: PMC4315587.
38. Cohen R.J., Li L., Citron W. et al. Improved survival with adjuvant radiation in elderly women with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(Suppl):33–4.
39. Korah M.P., Sener S.F., Tripathy D. Implications of Omitting Radiation After Breast Conserving Surgery in Elderly Women With Low-risk Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;3(84):34.
40. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;16(3):266–73.  
DOI: 10.1016/S1470–2045(14)71221–5.  
PMID: 25637340.
41. Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382–7.  
DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2615.  
PMID: 23690420. PMCID: PMC3691356.
42. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. 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.  
PMID: 21304082.  
PMCID: PMC5389857.
43. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):59–68.  
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042.  
PMID: 20638191.
44. Jagsi R., Griffith K.A., Boike T.P. et al. Differences in the Acute Toxic Effects of Breast Radiotherapy by Fractionation Schedule: Comparative Analysis of Physician-Assessed and Patient-Reported Outcomes in a Large Multicenter Cohort. *JAMA Oncol* 2015;1(7):918–30.  
DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2590.  
PMID: 26247417.
45. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533–46.  
DOI: 10.1093/annonc/mdv221.  
PMID: 25939896. PMCID: PMC4511219.
46. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009;209(2):269–77.  
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.066.  
PMID: 19632605.
47. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G. et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):806–13.  
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.014.  
PMID: 22245196.
48. Olivetto I.A., Whelan T.J., Parpia S. et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;32(31):4038–45.  
DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5511.  
PMID: 23835717.
49. Najafipour F., Hamouzadeh P., Arabloo J. et al. Safety, effectiveness and economic evaluation of intra-operative radiation therapy: a systematic review. *Med J Islam Repub Iran* 2015;(29):258.  
PMID: 26793649. PMCID: PMC4715414.
50. Zur M., Shai A., Leviov M. et al. Short-term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016;113(4):370–3.  
DOI: 10.1002/jso.24157.  
PMID: 26751138.
51. Keshtgar M.R., Williams N.R., Bulsara M. et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intra-operative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):519–25.  
DOI: 10.1007/s10549-013-2641-8.  
PMID: 23877341.
52. Fornage B.D., Sneige N., Ross M.I. et al. Small Small ( $\leq 2$ -cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology* 2004;231(1):215–24.  
DOI: 10.1148/radiol.2311030651.  
PMID: 14990810.
53. Chen J., Zhang C., Li F. et al. A meta-analysis of clinical trials assessing the effect of radiofrequency ablation for breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:1759–66.  
DOI: 10.2147/OTT.S97828.  
PMID: 27042126.  
PMCID: PMC4809337.
54. Mauri G., Sconfienza L.M., Pescatori L.C. et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27(8):3199–210.  
DOI: 10.1007/s00330-016-4668-9.  
PMID: 28050693.
55. Peek M.C., Ahmed M., Napoli A. et al. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 2016;1–12 [Epub ahead of print].  
DOI: 10.1080/02656736.2016.1230232.  
PMID: 27575566.