

## Современные стандарты лечения метастатического рака молочной железы (по материалам Международной конференции «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г.)

В.П. Летагин<sup>1</sup>, М.Б. Стенина<sup>1</sup>, А.В. Петровский<sup>2</sup>, И.В. Высоцкая<sup>2</sup>, Е.А. Ким<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

<sup>2</sup>кафедра онкологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

В статье изложены современные стандарты лекарственного лечения метастатического рака молочной железы, разработанные группами экспертов Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) и представленные на Международной конференции «Рак молочной железы» 22–24 января 2014 г. Настоящие рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и могут служить практическим руководством для врачей онкологов.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак молочной железы, рецидив рака молочной железы, факторы прогноза, лечение

### Current standards for the treatment of metastatic breast cancer (According to the proceedings of the International Conference on Breast Cancer, Moscow, January 22–24, 2014)

V.P. Letyagin<sup>1</sup>, M.B. Stenina<sup>1</sup>, A.V. Petrovsky<sup>2</sup>, I.V. Vysotskaya<sup>2</sup>, Ye.A. Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Oncology Chair I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper outlines the current standards for the drug treatment of metastatic breast cancer, which were developed by the expert groups of the Society of Cancer Chemotherapists (RUSSCO) and presented at the International Conference on Breast Cancer on 22–24 January 2014. The present guidelines are based on the principles of evidence-based medicine and may serve as a practical guide for oncologists.

**Key words:** disseminated breast cancer, recurrent breast cancer, prognostic factors, treatment

#### Рецидивный и метастатический рак молочной железы Обследование

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скинтиграфических методов с выполнением общего и биохимического анализов крови.

Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER-2 и Ki-67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного метастатического рака молочной железы (РМЖ), а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ [1].

#### Стадирование и оценка факторов риска

Оценка степени распространения болезни и факторов риска, учитывающихся при планировании терапии метастатического РМЖ, предполагает выполнение следующих процедур:

- сбор данных анамнеза, особенно в отношении первичной опухоли и ее лечения, а также уточнение функции яичников;

- общий осмотр, оценка общего состояния, определение показателей крови (общий анализ, оценка функции печени и почек, уровень кальция);

- для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости — по показаниям компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) соответствующих зон;

- при наличии симптомов — сканирование костной системы с подтверждением с помощью R-графии, по показаниям КТ/МРТ;

- КТ и/или МРТ центральной нервной системы по показаниям.

#### Лечение

Цель терапии изолированных местных рецидивов — излечение, она должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых адъювантных методов [2].

Лечение диссеминированной стадии болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни

**Таблица 1.** Факторы риска, учитываемые при выборе метода лечения метастатического РМЖ

Факторы риска, связанные с особенностями заболевания	Факторы риска, связанные с особенностями пациента
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, HER-2)	Функция яичников
Распространенность опухолевого процесса (количество метастазов и их локализация)	Общее состояние и сопутствующая патология
Необходимость быстрого достижения противоопухолевого/симптоматического эффекта	Социально-экономические и психологические факторы
	Доступность терапии в регионе проживания

является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER-2, Ki-67), факторов риска и клинко-анамнестических особенностей больного. Лечение метастатической болезни обычно включает химио- и/или гормонотерапию, которые должны дополняться таргетной терапией по показаниям (табл. 1, 2).

Лекарственная терапия может дополняться локальными видами лечения — лучевым (при метастазах в головном мозге, костях с болевым синдромом, угрозе переломов костей, сдавлении спинного мозга) и хирургическим (при единичных ограниченных метастатических очагах во внутренних органах у больных с благоприятными прогностическими признаками).

При литических метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение бисфосфонатов.

### Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы

Гормонотерапия является стандартом лечения распространенного РМЖ, чувствительного к ней (люминальные А- и В-опухоли), за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с низкой экспрессией РЭ и РП (см. табл. 1, 2). Положительный HER-2-статус не является противопоказанием для гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER-2-отрицательными опухолями. Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать предшествующую гормонотерапию, если таковая проводилась (например, адъювантно), функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли. В настоящее время нет фактов, обосновывающих рациональность комбинированного использования тамоксифена и овариальной супрессии. Поддерживающая гормонотерапия, назначаемая непосредственно после химиотерапии, т.е. в отсутствие признаков прогрессирования, не является

**Таблица 2.** Выбор метода лекарственной терапии диссеминированного РМЖ в зависимости от особенностей болезни

Клинические факторы	Химиотерапия	Гормонотерапия
Течение	Агрессивное	Индолентное
Симптомы	Выражены	Отсутствуют или выражены слабо
Локализация метастазов и их количество	Множественное поражение внутренних органов	Преимущественное поражение лимфоузлов, мягких тканей, костей
Возраст, функция яичников	Молодой возраст, менопауза	Пожилой и старческий возраст, менопауза
Содержание РЭ и РП	Отсутствие или низкий уровень	Высокий уровень
Безрецидивный период после первичного лечения	Короткий (< 12 мес)	Длительный (> 12 мес)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Гормонотерапия, в том числе адъювантная, неэффективна	Гормонотерапия, в том числе адъювантная, эффективна
HER-2	Положительный	Отрицательный
Ki-67	Высокий	Низкий

стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения. Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется. При HER-2-положительных опухолях показано назначение анти-HER-2-терапии. Алгоритм выбора гормонотерапии I линии представлен на рисунке.

### Больные с сохранной функцией яичников

Если адъювантной терапии тамоксифеном не проводилось или после ее отмены прошло > 1 года:

- тамоксифен 20 мг/сут ± выключение функции яичников;
- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе (ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca<sup>2+</sup> и витамином D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в месяц).

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

- выключение функции яичников + гормонотерапия по аналогии с больными в менопаузе (ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca<sup>2+</sup> и витамином D) или фулвестрант 500 мг 1 раз в месяц).

Дальнейшие линии гормонотерапии после выключения функции яичников не отличаются от таковых у больных в менопаузе.

### Больные в менопаузе

Если адъювантная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы не проводилась или после ее отмены прошло > 1 года:

- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca<sup>2+</sup> и витамином D);
- фулвестрант 500 мг 1 раз в месяц;
- тамоксифен 20 мг/сут.

Если адъювантная терапия тамоксифеном проводилась в течение ближайшего года:

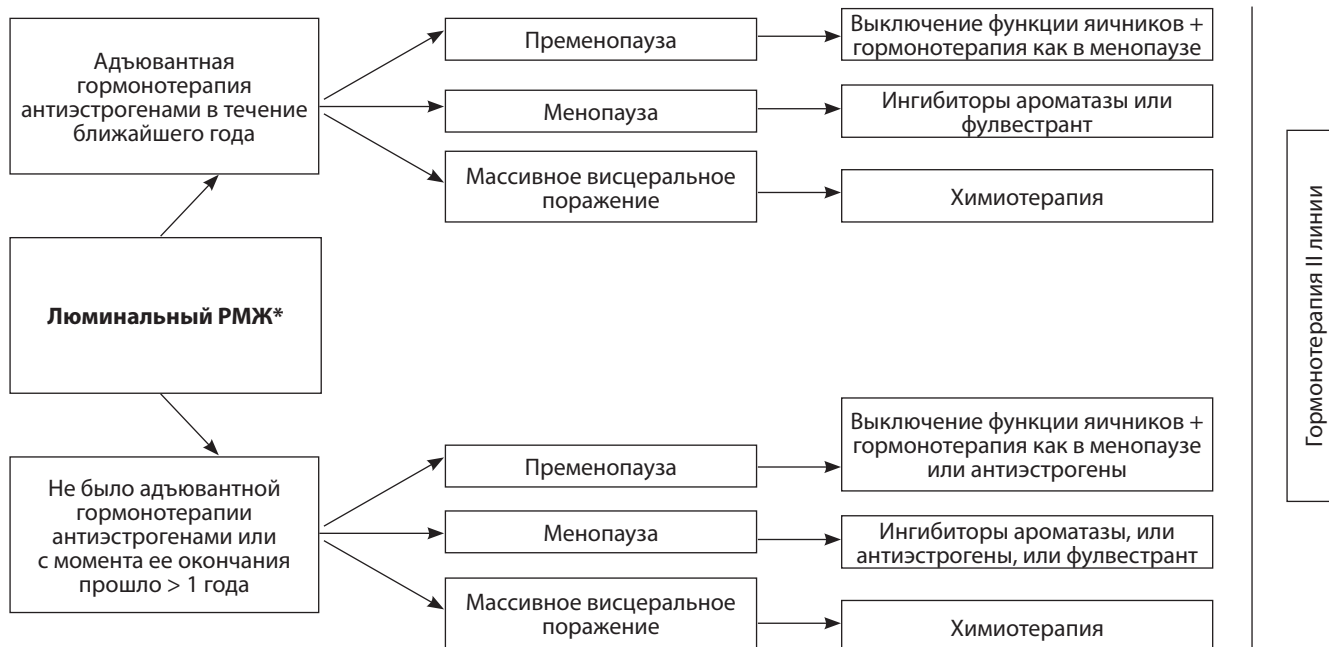
- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут, или анастрозол 1 мг/сут, или эксеместан 25 мг/сут в сочетании с препаратами Ca<sup>2+</sup> и витамином D);
- фулвестрант 500 мг 1 раз в месяц.

Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы проводилась в течение ближайшего года:

- тамоксифен 20 мг/сут;
- фулвестрант 500 мг 1 раз в месяц;
- ингибиторы ароматазы со сменой нестероидного препарата (летрозол, анастрозол) на стероидный (эксеместан) и наоборот.

Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6.

Вторая линия гормонотерапии больных в менопаузе может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использовались ранее), фулвестрант, прогестины в зависимости от того, что использовалось ранее. У больных HER-2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов, в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови, гормонотерапия второй линии ингибиторами ароматазы может быть дополнена ингибитором m-TOR – эверолимусом (10 мг/сут внутрь ежедневно).



Алгоритм выбора гормонотерапии I линии люминального РМЖ в зависимости от функции яичников и особенностей адъювантной гормонотерапии.

\* – при люминальном В-подтипе с положительным HER-2-статусом лечение необходимо дополнить анти-HER-2-терапией

Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности.

Прогрессирование болезни в результате трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии.

### **Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы**

Химиотерапия показана следующим категориям больных диссеминированным РМЖ:

- тройной негативный РМЖ (РЭ(-), РП(-), HER-2(-));
- HER-2-положительный РМЖ;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии.

Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима.

Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие. Высокодозная химиотерапия вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

### **Анти-HER-2-терапия**

Больные HER-2-положительным РМЖ должны получать анти-HER-2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). В качестве первой линии рекомендуется трастузумаб (если он не назначался с адьювантной целью) в сочетании с химиотерапией или гормонотерапией (при лю-

минальном В-варианте РМЖ). Необходима оценка сократительной способности миокарда в процессе терапии трастузумабом и до нее. При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химиотерапевтического режима или переход на лапатиниб.

### **Оценка эффективности**

Оценку эффективности рекомендуется проводить после 3 мес гормонотерапии и 2–3 курсов химиотерапии. Эффективность оценивается на основании данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие мероприятия, в том числе с оценкой зон, не обследованных до начала терапии.

### **Наблюдение**

Наблюдение за больными после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном РМЖ. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Материалы Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» Москва, 2014.

2. Лекарственная терапия рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой,

М.Б. Стениной. М.: «Практика», 2014.