

# Местнорецидивировавший/метастатический рак молочной железы: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

## Эпидемиология

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин многих регионов мира, включая развивающиеся страны. В Европейском Союзе заболеваемость РМЖ составляет 109,8, смертность — 38,4 на 100 тыс. женщин в год. Начиная с 1990 г. заболеваемость увеличивалась на 1,5% ежегодно. Благодаря достижениям в ранней диагностике и адъювантной терапии в большинстве стран Западной Европы смертность с начала 1990-х гг. стабильно снижается. Несмотря на это, РМЖ продолжает занимать 1-е место в структуре онкологической смертности женщин.

На момент диагностики РМЖ метастазы имеются примерно у 6% пациенток; 5-летняя выживаемость в таких случаях составляет 21%. В зависимости от прогностических факторов рецидивировать до 30% РМЖ без метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) и до 70% РМЖ с метастазами в ЛУ. Распространенность метастатического РМЖ (мРМЖ) высокая вследствие того, что многие женщины живут с заболеванием на протяжении долгих лет.

## Диагностика

Клиническое подозрение должно быть подтверждено при помощи радиологического и/или скинтиграфического исследования и анализа крови. Следует предпринять попытки гистопатологической верификации, особенно в случае изолированного метастатического очага. Рекомендуется по возможности оценивать биомаркеры, влияющие на принятие решения о лечении, такие как рецепторы гормонов и статус HER2.

Для стадирования и оценки риска следует провести такие исследования:

- Полный анамнез, включая менопаузальный статус и сопутствующие заболевания; детальный анамнез первичной опухоли, ее биология, лечение; состояние во время последнего визита (табл. 1).

Факторы, связанные с заболеванием	Факторы, связанные с пациенткой
Безрецидивный интервал	Предпочтения пациентки
Раннее проведенное лечение и ответ на него	Биологический возраст
Биологические факторы (рецепторы гормонов, HER-2)	Менопаузальный статус
Тяжесть заболевания (количество и локализация метастазов)	Сопутствующие заболевания и функциональный статус
Необходимость в быстром контроле заболевания/симптомов	Социальноэкономические и психологические факторы
Доступное лечение в стране проживания пациентки	

- Детальное физикальное обследование с определением функционального статуса.
- Исследование крови: полный анализ крови с формулой, печеночные и почечные пробы, щелочная фосфатаза, кальций, опухолевый маркер СА 15-3.
- Рентгенография или компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование или КТ брюшной полости — для обнаружения метастазов во внутренних органах.
- КТ и/или магнитно-резонансная томография — в зависимости от симптомов.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/ПЭТ-КТ — может помочь определить место рецидива, особенно когда данные традиционных методов визуализации сомнительны или противоречивы. ПЭТ также полезна для обнаружения изолированного метастатического очага, так как в этой подгруппе пациенток эффективен более агрессивный мультидисциплинарный подход.

- Рецепторы эстрогенов и прогестерона, рецепторы HER-2 и маркеры пролиферации — при наличии возможности, особенно если они не были определены для первичной опухоли.

## Лечение

Изолированный локорегионарный рецидив следует лечить как новую первичную опухоль с попыткой излечения и использованием адъювантной терапии по показаниям [II, B]<sup>2</sup>.

В ведении мРМЖ должны принимать участие все соответствующие специалисты (медицинский онколог, лучевой терапевт, радиолог, онколог-хирург, специалист по паллиативной помощи, психолог и т. д.). Каждой пациентке должна предоставляться индивидуализированная психосоциальная, поддерживающая и симптоматическая терапия.

Общепринятые стандарты ведения мРМЖ на сегодня отсутствуют, что обуславливает большую актуальность проведения хорошо спланированных проспективных рандомизированных исследований.

Большинство случаев мРМЖ являются инкурабельными, поэтому основная задача лечения состоит в облегчении симптомов с целью поддержания или улучшения качества жизни и, по возможности, увеличения выживаемости. С самого начала с пациенткой и ее семьей следует обсудить реалистические цели лечения; пациентке необходимо поощрять принимать активное участие в принятии всех решений. Предпочтения женщины всегда должны учитываться.

Методы системной терапии включают гормонотерапию, химиотерапию и биологические препараты, такие как трастузумаб, лапатиниб и др. [I, A]. Важной составляющей паллиативного лечения является лучевая терапия. При ограниченных метастатических очагах возможно выполнение хирургического вмешательства. При клинически явных метастазах в костях для коррекции гиперкальциемии, уменьшения симптомов и снижения риска переломов показаны бисфосфонаты [I, A]. Оптимальные время начала и длительность лечения препаратами этой группы остаются неизвестными.

## Люминальный (положительный по рецепторам гормонов) РМЖ

- Методом выбора является гормонотерапия за исключением случаев, когда клинически агрессивное заболевание обуславливает необходимость получения более быстрого ответа или если существуют сомнения относительно чувствительности опухоли к гормонотерапии. Препараты для гормонотерапии представлены в таблице 2.

Класс препаратов	Представители
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен, торемифен
Антагонист рецепторов эстрогенов	Фулвестрант
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)	Гозерелин, лейпрорелин
Ингибиторы ароматазы III поколения	
нестероидные	Анастрозол, летрозол
стероидные	Экземестан
Прогестины	Медоксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат
Андрогены	
Анаболические стероиды	Нандролон деканоат

- Выбор гормонального препарата должен быть индивидуализированным с учетом состояния здоровья

пациентки, сопутствующих заболеваний и биологии опухоли.

- Возможно назначение поддерживающей гормонотерапии по окончании химиотерапии. Одновременная химиогормональная терапия не рекомендуется.

**Пациентки в пременопаузе.** Если адъювантная терапия тамоксифеном ранее не проводилась или прошло >12 мес после ее завершения, следует назначить тамоксифен в сочетании с абляцией яичников (аналог ГнРГ или операция) [I, B]. В остальных случаях после абляции яичников или одновременно с ней показаны ингибиторы ароматазы III поколения.

**Пациентки в постменопаузе.** Если адъювантная терапия ингибиторами ароматазы III поколения (анастрозолом, летрозолом, экземестаном) ранее не проводилась, назначение одного из этих препаратов является методом выбора, так как все они превосходят тамоксифен в качестве 1-й линии терапии в отношении частоты ответа, времени до прогрессирования и (для летрозола) 2-летней общей выживаемости [II, A]. Однако в ряде случаев приемлемой 1-й линией терапии может быть тамоксифен.

В качестве 2-й линии терапии можно назначать тамоксифен, анастрозол, летрозол, экземестан, фулвестрант, мегестрола ацетат и андрогены. Относительно предпочтительности последовательности назначения этих препаратов рекомендаций нет; в частности, неизвестно, какой препарат лучше всего использовать после прогрессирования заболевания на фоне лечения ингибиторами ароматазы III поколения.

Пациенткам с явной резистентностью к гормонотерапии следует предложить химиотерапию или участие в клинических исследованиях.

## Базальный (отрицательный по рецепторам гормонов) РМЖ

Пациентки с опухолями, отрицательными по рецепторам гормонов, являются кандидатами на проведение цитотоксической химиотерапии. Соответствующие препараты и схемы представлены в таблице 3.

Единственным стандартом лечения с наивысшим уровнем доказательности является использование схем на основе таксанов в качестве 1-й линии терапии

Не содержащие антрациклины
Циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил (CMF)
Платиносодержащие комбинации (например, цисплатин + 5-фторурацил)
Капецитабин
Винорельбин
Гемцитабин
Капецитабин + винорельбин
Винорельбин ± гемцитабин
Циклофосфамид перорально ± метотрексат (метрономная химиотерапия)
Содержащие антрациклины
Эпирубицин в монотерапии (еженедельно или каждые 3 нед)
Доксорубицин/циклофосфамид или эпирубицин/циклофосфамид
Липосомальный доксорубицин ± циклофосфамид
5-Фторурацил/доксорубицин/циклофосфамид
5-Фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид
Содержащие таксаны
Паклитаксел в монотерапии еженедельно
Доцетаксел в монотерапии каждые 3 нед или еженедельно
Доксорубицин/таксан (паклитаксел или доцетаксел)
Эпирубицин/таксан (паклитаксел или доцетаксел)
Доцетаксел/капецитабин
Паклитаксел/гемцитабин
Паклитаксел/винорельбин
Паклитаксел/карбоплатин
Новые цитотоксические препараты
Иксабепилон
Абраксан (наб-паклитаксел)

Продолжение на стр. 18.

<sup>1</sup> European Society for Medical Oncology — Европейское общество медицинской онкологии.

<sup>2</sup> В квадратных скобках приведены уровни доказательности [I-V] и классы рекомендаций [A-D], используемые Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Рекомендации, для которых не указан класс, являются стандартной клинической практикой экспертов и профессорско-преподавательского состава ESMO.

# Местнорецидивировавший/метастатический рак молочной железы: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

Продолжение. Начало на стр. 17.

у пациенток, опухоль которых прогрессировала после адъювантной химиотерапии на основе антрациклинов [I, A]. Выбор препарата должен быть индивидуализированным с учетом факторов, приведенных в таблице 1.

У большинства пациенток показатели общей выживаемости при последовательном назначении монотерапии химиопрепаратом не отличаются от таковых при комбинированной химиотерапии, однако в первом случае отмечаются меньшая токсичность и лучшее качество жизни. Поэтому в отсутствие необходимости в быстром и выраженном ответе для контроля симптомов или жизнеугрожающего заболевания предпочтение следует отдавать последовательной монотерапии. Однако этому вопросу были посвящены лишь несколько рандомизированных исследований; таким образом, существует необходимость в проведении хорошо спланированных проспективных рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки последовательного назначения монотерапии и комбинированной химиотерапии в качестве 1-й линии лечения мРМЖ.

Для пациенток, нуждающихся во 2-й и последующих линиях терапии, стандартные подходы отсутствуют, как и данные, которые бы указывали на более высокую эффективность какой-либо схемы лечения.

Длительность каждой схемы и их количество следует определять индивидуально. Продолжение лечения после 3-й линии терапии возможно у пациенток с хорошим функциональным статусом и выраженным ответом на предыдущие линии химиотерапии. Высокодозовая химиотерапия использоваться не должна.

## РМЖ, положительный по рецепторам HER-2

Пациентки должны получать трастузумаб с химиотерапией или без нее [II, B]. Этот препарат следует назначать как можно раньше всем пациенткам с мРМЖ,

положительным по рецепторам HER-2. До начала и во время терапии трастузумабом необходим контроль сердечной функции.

В настоящее время трастузумаб в комбинации с гормонотерапией (летрозол ± лапатиниб) изучается в исследовании EGF 30008.

По данным ретроспективных наблюдений и рандомизированных исследований III фазы, продолжение терапии трастузумабом после первого прогрессирования заболевания, ассоциированного с различными схемами химиотерапии, является более эффективным по сравнению с отменой этого препарата. Однако после одобрения лапатиниба для лечения мРМЖ вопрос о продолжении терапии трастузумабом или замене его на лапатиниб в момент первого прогрессирования заболевания остается открытым.

Лапатиниб значительно увеличивает время до прогрессирования при назначении в комбинации с капецитабином у пациенток, заболевание которых прогрессировало после лечения трастузумабом.

Продолжается изучение других препаратов, действие которых направлено на HER-2 или все подтипы HER-рецепторов. В частности, пертузумаб и НК1-272 исследуются в комбинации с трастузумабом и другими биологическими препаратами (± химиотерапия) с целью решения проблемы резистентности к трастузумабу.

## Другие биологические препараты

Сегодня активно изучается несколько биологических и таргетных препаратов в качестве монотерапии или в составе различных комбинаций. Ингибитор ангиогенеза бевацизумаб был одобрен FDA и ЕМА для использования в комбинации с паклитакселом в качестве 1-й линии терапии мРМЖ. Однако второе рандомизированное исследование III фазы не подтвердило значение бевацизумаба в общей популяции больных РМЖ, что указывает на необходимость поиска критериев отбора пациенток, которые смогут получить пользу от лечения

этим дорогостоящим препаратом. Исследования III фазы у пациенток с HER-2-положительным и HER-2-отрицательным РМЖ проходят сунитиниб — мощный мультикиназный ингибитор, обладающий антиангиогенными и антипролиферативными свойствами.

## Оценка ответа на лечение

Ответ рекомендуется оценивать через 3 мес гормонотерапии или после 2 циклов химиотерапии по данным клинического обследования, субъективной оценки симптомов, анализа крови и повторных радиологических исследований. Тем не менее интервал между обследованиями следует устанавливать индивидуально в зависимости от клинических потребностей пациентки и агрессивности заболевания.

Мониторировать ответ помогают сывороточные уровни опухолевых маркеров (например, СА 15-3), особенно в случае, когда заболевание трудно оценить. Однако этот метод не должен использоваться в качестве единственного для принятия решения о дальнейшей терапии.

Роль ПЭТ/ПЭТ-КТ для оценки ответа на лечение пока изучается.

## Наблюдение

Наблюдение после лечения локорегионарного рецидива проводится так же, как и при первичном РМЖ. Периодичность наблюдения пациенток с мРМЖ должна быть достаточной для обеспечения наилучшей паллиативной помощи в плане облегчения симптомов и улучшения качества жизни и в среднем составляет 2-3 мес на фоне гормонотерапии и каждые 1-2 цикла химиотерапии.

Список литературы находится в редакции.  
Annals of Oncology. 2009; 20 (Supplement 4): iv15-iv18

Перевел с англ. Алексей Терещенко

## Выживаемость пациенток после конралатеральной мастэктомии

По данным исследования, проведенного в США, выполнение конралатеральной профилактической мастэктомии (КПМ) позволяет повысить 5-летнюю выживаемость при раке молочной железы (РМЖ). Положительный эффект оперативного вмешательства наблюдался в основном у молодых пациенток с ранней стадией заболевания и эстрогенотрицательным РМЖ.

В исследовании ученые использовали медицинские данные 107 106 женщин с РМЖ, перенесших мастэктомию в период 1998-2003 гг.; из них 8 902 пациенткам также была проведена КПМ. Было показано, что 5-летняя выживаемость в этой группе составила 88,5%, в то время как среди женщин, которым не проводилась КПМ, данный показатель находился на уровне 83,7%. Снижение смертности было наиболее выраженным в группе пациенток среднего возраста (18-49 лет) с I-II стадией эстрогенотрицательного РМЖ.

Таким образом, результаты данного исследования показывают целесообразность применения КПМ у пациенток с ранней стадией РМЖ в возрасте до 50 лет.

Bedrosian I. et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1-9

## Проведен анализ динамики заболеваемости онкопатологией в Европе за 2008 год

Согласно последним данным, опубликованным в European Journal of Cancer, в 2008 г. в Европе было зарегистрировано 3,2 млн новых случаев рака, 1,7 млн человек умерли от онкологических заболеваний. Оценка заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований проводилась Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC). Данные общемировой статистики ожидаются в ближайшие несколько месяцев.

Наиболее часто встречался рак толстого кишечника (436 тыс. случаев), молочной железы (421 тыс. случаев), легких (391 тыс. случаев) и предстательной железы (382 тыс. случаев). Самыми распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний выступали рак легких (342 тыс. случаев смерти), толстого кишечника (212 тыс. случаев смерти), молочной железы (129 тыс. случаев смерти) и желудка (117 тыс. случаев смерти). При этом показатели заболеваемости раком легких и смертности от него среди мужчин снизились практически на всей территории Европы, оставшись высокими только в странах центральной и восточной части континента. Распространенность данной онкологической патологии среди женщин по-прежнему продолжает расти, причем наиболее выражено в Северной и Центральной Европе.

Наряду с этой тенденцией наблюдается также снижение заболеваемости раком желудка и смертности от него. Актуальность рака молочной железы в целом увеличивается, однако отмечаются положительные тенденции в динамике его распространения в Великобритании, Швейцарии и Германии.

Уровень смертности от онкологической патологии во многих странах снизился по сравнению с показателями середины 1990-х гг., что, однако, не означает снижения

заболеваемости раком. Например, в то время как распространенность колоректального рака в большинстве европейских государств возросла, уровень смертности от него, наоборот, снизился, что свидетельствует прежде всего о повышении стандартов лечения, а также об улучшении диагностики данного заболевания.

Заболеваемость раком простаты за период 1995-2008 гг. увеличилась почти в 2 раза, особенно в странах, где активно внедряется скрининговое тестирование пожилых мужчин на наличие простатспецифического антигена. Однако смертность по ASR (age standardised rate per 100,000 person-years – стандартизированный по возрасту уровень смертности на 100 тыс. человек в год) снизилась за тот же период с 23,5 до 20,7.

Ferlay J. et al. EJC 2010; 4: 765-781

## Применение коротких курсов лучевой терапии при раке молочной железы

По данным исследования, проведенного в Великобритании, снижение продолжительности лучевой терапии и общей дозы лучевой нагрузки с одновременным увеличением ежедневной дозы облучения могут быть более эффективным и безопасным вариантом лечения для женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ). Было обнаружено, что при таком режиме результаты лечения не отличаются от тех, которые достигаются при применении стандартной терапии, а побочные эффекты при этом менее выражены. По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о том, что короткие курсы лучевой терапии эффективны в сокращении риска прогрессирования РМЖ и при этом обеспечивают более высокое качество жизни пациенток по сравнению со стандартным лечением.

В общей сложности в испытание было включено 2208 женщин, которые получали курс лучевой терапии в разных режимах (39, 40, 50 Гр) после оперативного вмешательства по поводу ранней стадии РМЖ. По истечении 5-летнего периода после завершения лечения они заполняли анкету, в которой оценивали качество жизни и общее состояние здоровья. Неблагоприятные изменения внешнего вида кожи были значительно менее выраженными у пациенток, получивших лучевую нагрузку 39 и 40 Гр, по сравнению с теми, которые подверглись облучению в дозе 50 Гр (ОР 0,63). Частота прочих неблагоприятных последствий лучевой терапии была аналогичной в обеих группах. Авторы исследования выразили надежду, что эти результаты будут приняты во внимание клиницистами и найдут практическое применение.

Hopwood P. et al. The Lancet Oncology, Vol. 11, 3: 231-240, March 2010, doi:10.1016/S1470-2045(09)70382-1

Подготовил Дмитрий Демьяненко