

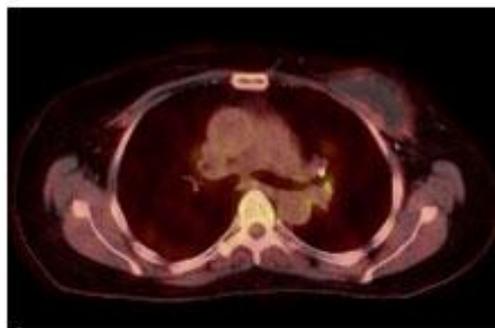
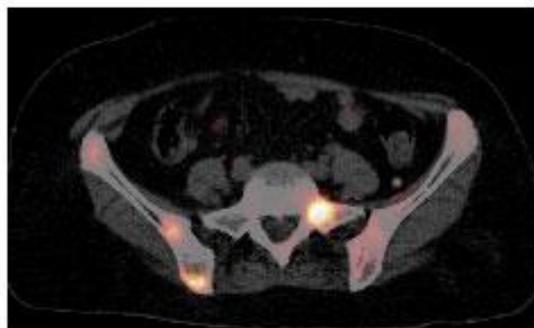
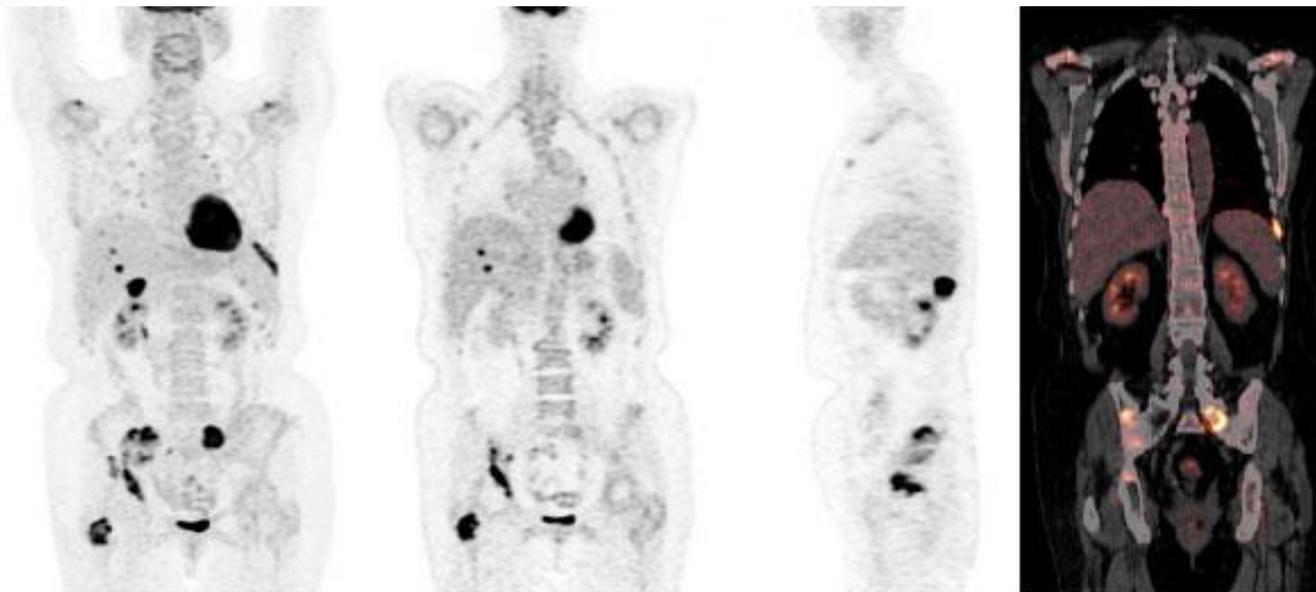
ГУ РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



# Терапия метастатического рака молочной железы

Доклад подготовила  
студентка 6 курса  
факультета фундаментальной медицины  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
Бардовская Катерина Сергеевна

- Впервые выявленный мРМЖ составляет менее 10% случаев
- Наиболее характерно метастазирование в кости, легкие, печень, ЦНС



# Терапевтический алгоритм

- Пожелания пациентки
- Факторы социального обеспечения
- Рецепторно-гормональный и Her-2-статус
- Локализация метастатических очагов
- Сопутствующие заболевания (характер, компенсированность)
- Общее состояние пациентки: ECOG
- Токсичность терапии
- Темпы прогрессирования
- Ранее проводимое лечение, характер ответа
- Необходимость местного лечения
- Вероятность положительного ответа

# Гормонотерапия

- Гормонотерапия одной линии проводится до прогрессирования или признаков неприемлемой токсичности
- В отсутствие признаков висцерального криза – последовательное назначение всех возможных линии гормонотерапии
- Неэффективность 3х последовательных линий ГТ -> гормонорезистентный РМЖ, необходимо назначать химиотерапию

# Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии мРМЖ

|   |   |
|---|---|
| Аналоги ГРГ <sup>1</sup>  | <b>Гозерелин</b> <sup>**</sup> 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней<br><i>Бусерелин</i> 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней<br><i>Лейпрорелин</i> 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней |
| Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов <sup>2</sup>           | <b>Тамоксифен</b> 20 мг/сут. внутрь ежедневно<br>Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно  |
| Антагонисты рецепторов эстрогенов <sup>3</sup>                      | <i>Фулвестрант</i> 500 мг в/м 1 раз в мес.<br>(в первый мес. – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)  |
| Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) <sup>3</sup> | <b>Анастрозол</b> 1 мг/сут. внутрь ежедневно<br>Петрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно   |
| Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) <sup>3</sup>   | <b>Эксеместан</b> 25 мг/сут. внутрь ежедневно   |
| Эксеместан <sup>3</sup><br>+ зверолимус <sup>4</sup>                | Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно<br>+ зверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно  |
| Прогестагены <sup>3</sup>   | <b>Медроксипрогестерона ацетат</b> 500 мг/сут. внутрь ежедневно<br>Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно   |

Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт.  
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИНВАЗИВ-НОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

// Злокачественные опухоли. – 2016.– No 4. Спецвыпуск 2.– С. 97–122.

# Люминальный РМЖ

Адьювантная ГТ  
антиэстрогенами в течение  
ближайшего года

да

нет

Пременопауза  
Выключение функции  
яичников + эндокринотерапия  
как в менопаузе

Пременопауза  
Выключение функции  
яичников + эндокринотерапия  
как в менопаузе

Менопауза  
Ингибиторы ароматазы  
/ Фулвестрант  
Палбоциклиб!

Менопауза  
Ингибиторы ароматазы  
/ Антиэстрогены  
/ Фулвестрант  
Палбоциклиб!

Висцеральный криз  
Химиотерапия

Висцеральный криз  
Химиотерапия

# Выключение функции яичников

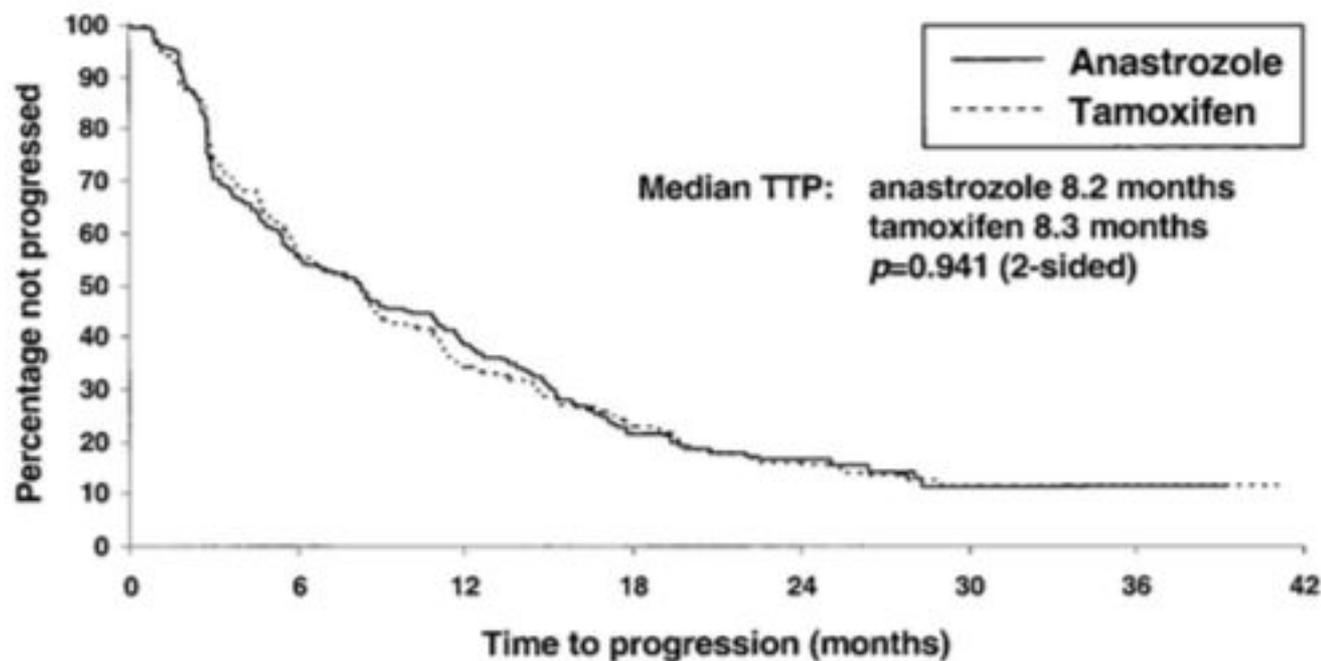
- Антагонист рецепторов эстрогенов (тамоксифен 20 мг/сут)
- Аналоги ГРГ (гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней)
- Хирургический метод – билатеральная овариэктомия
- Лучевая абляция яичников

# В менопаузе

- Нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол)
- Стероидные ингибиторы ароматазы (экземестан)
- Экземестан + эверолимус
- Палбоциклиб + летрозол
- Палбоциклиб + фулвестрант
- Фулвестрант
- Тамоксифен/торемифен
- Мегестерола ацетат
- Флуоксиместерон
- Этинил эстрадиол

## Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study.

Bonnetterre J<sup>1</sup>, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, von Euler M.

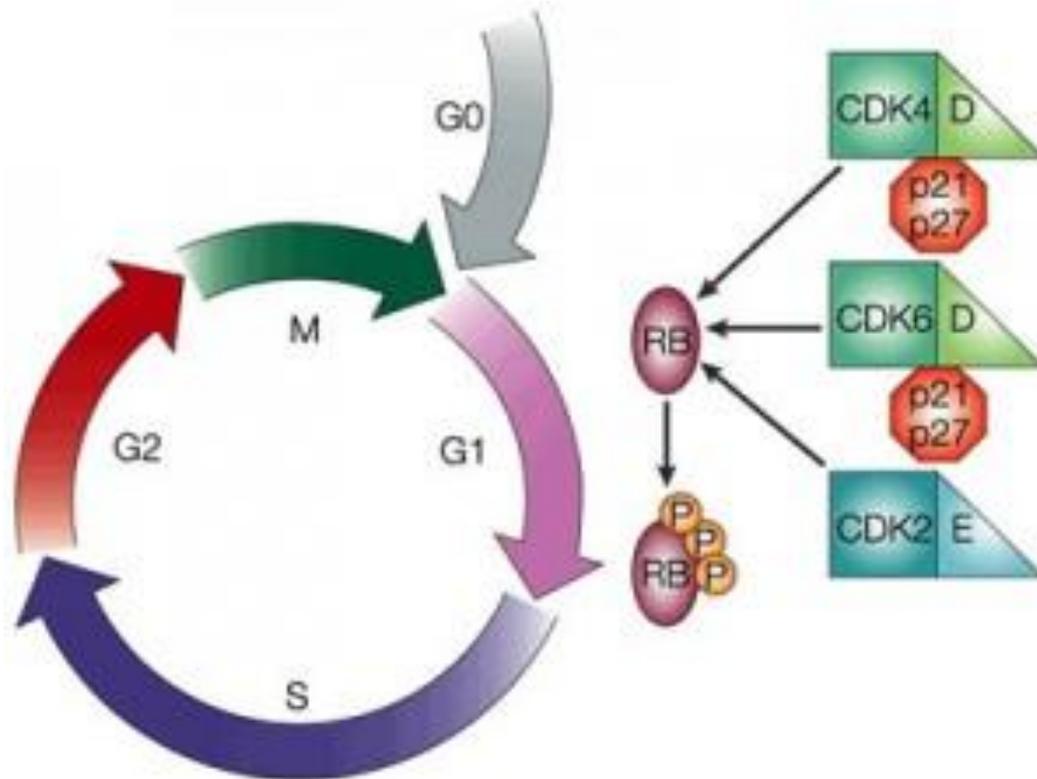


По результатам исследования анастрозол удовлетворял всем критериям, чтобы признать его эквивалентом тамоксифену в качестве препарата первой линии у пациенток с мРМЖ

При этом в группе пациенток, леченных анастрозолом, реже отмечались тромбозэмболические осложнения и вагинальное кровотечение

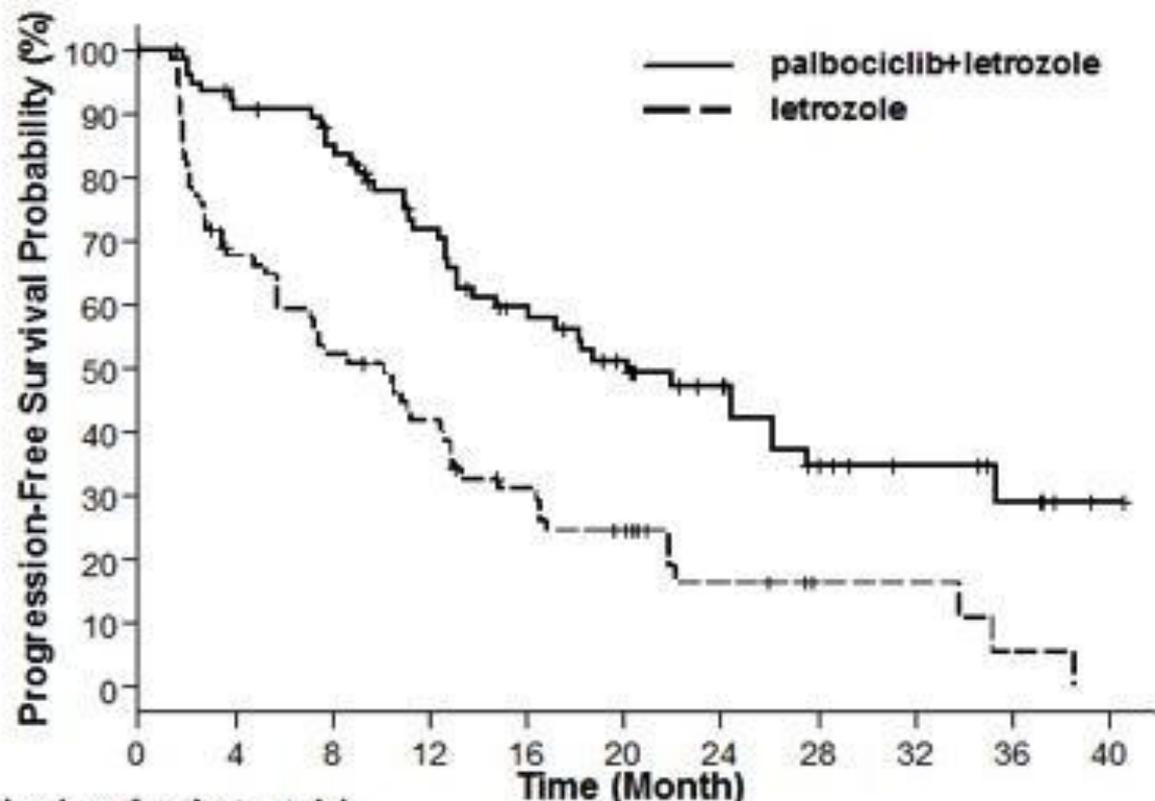
# Палбоциклиб

- пероральный ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4 и CDK6)



## The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.

Finn RS<sup>1</sup>, Crown JP<sup>2</sup>, Lang J<sup>3</sup>, Boer K<sup>4</sup>, Bondarenko IM<sup>5</sup>, Kulyk SO<sup>6</sup>, Ettl J<sup>7</sup>, Patel R<sup>8</sup>, Pinter T<sup>9</sup>, Schmidt M<sup>10</sup>, Shparyk Y<sup>11</sup>, Thummala AR<sup>12</sup>, Voytko NL<sup>13</sup>, Fowst C<sup>14</sup>, Huang X<sup>15</sup>, Kim ST<sup>15</sup>, Randolph S<sup>15</sup>, Slamon DJ<sup>16</sup>.



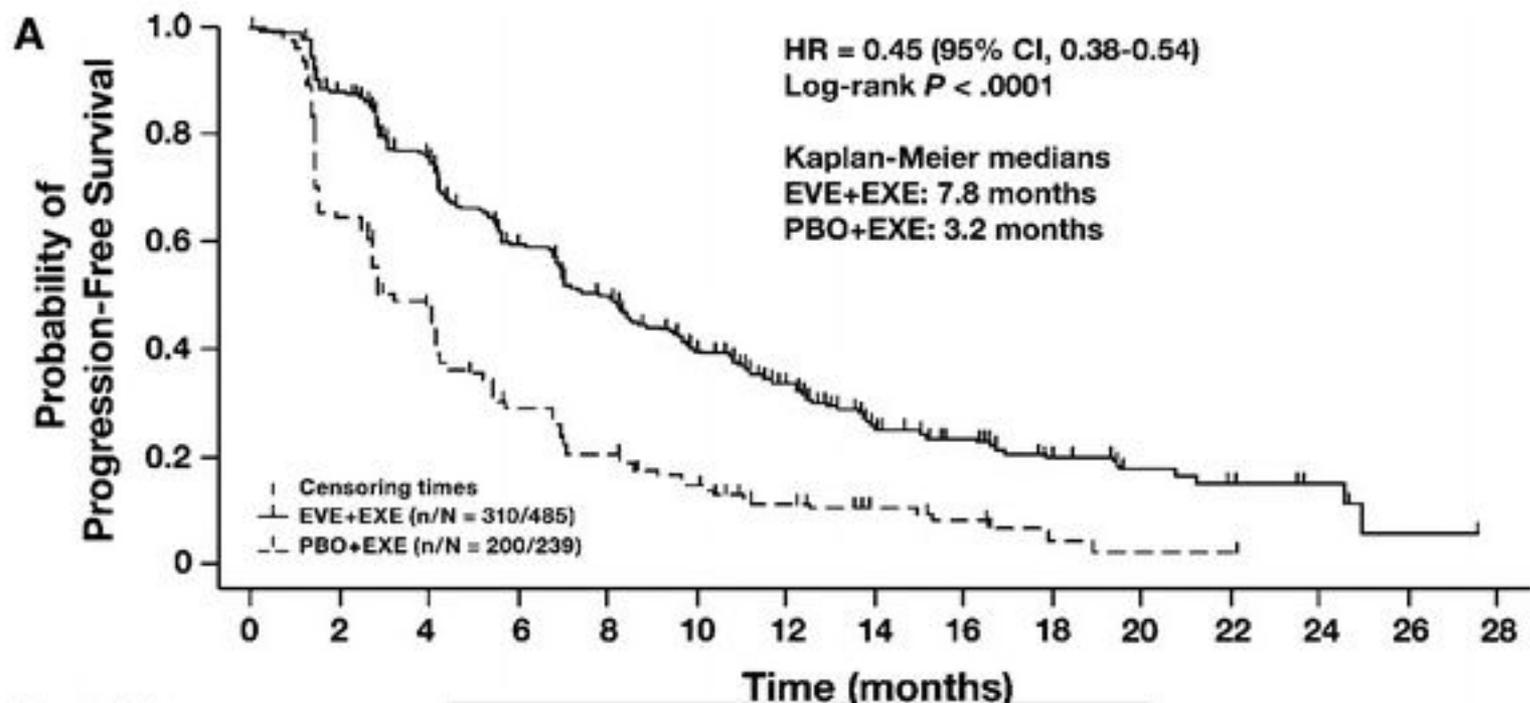
Добавление летрозола значительно увеличивает безрецидивную выживаемость у пациенток с распространенным ER+ Her2- РМЖ

|                  | Палбоциклиб+ летрозол (n=84) | Летрозол (n=81) |
|------------------|------------------------------|-----------------|
| Медиана БРВ, мес | 20.2                         | 10.2            |

Первая линия лечения пациенток!

## Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis.

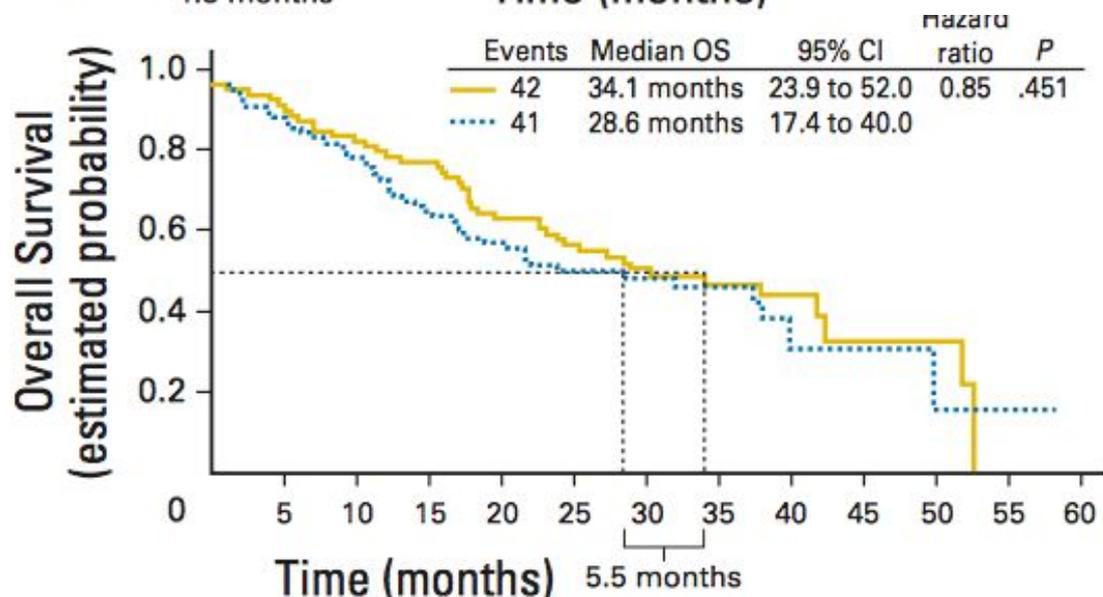
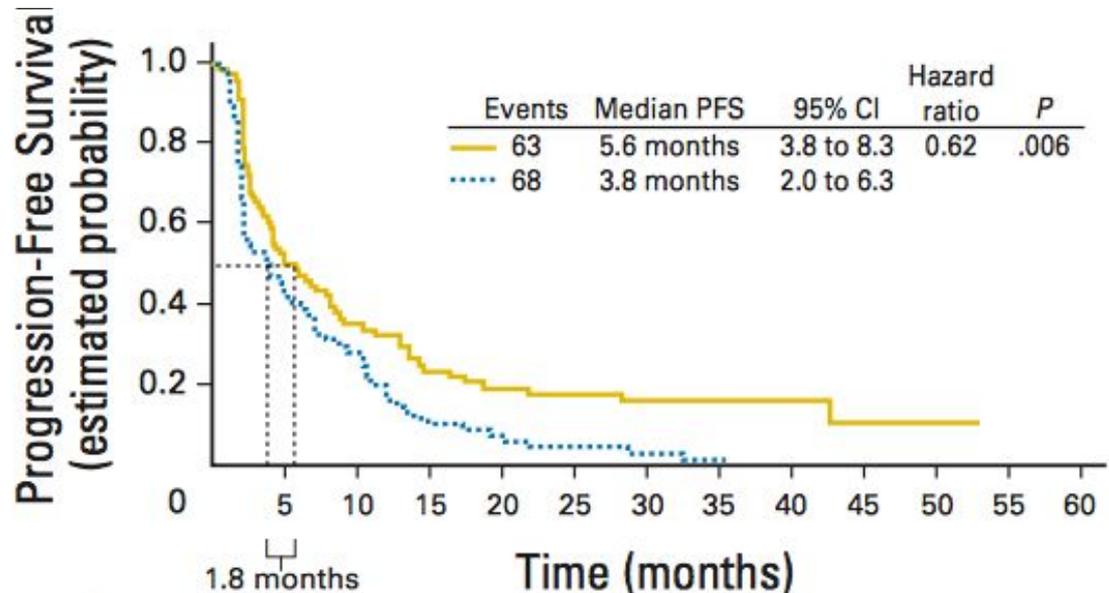
Yardley DA<sup>1</sup>, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebowitz D, Rugo HS.



- Добавление эверолимуса к экземестану значительно увеличивает БРВ у пациенток с гормонопозитивным РМЖ после прогрессирования на терапии нестероидными ингибиторами ароматазы

## Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study.

Kaufman B<sup>1</sup>, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyereislova A, Révil C, Jones A.



- Трастузумаб + анастрозол увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, а также время до прогрессирования у пациенток с мРМЖ ER+, Her2+

# Химиотерапия в лечении мРМЖ

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП
- Люминальный РМЖ
- Висцеральный криз:
- ✓ Множественное метастатическое поражение внутренних органов
- ✓ Клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта
- Гормонорезистентные опухоли

# Выбор режима

- Особенности опухоли и пациента
- Состав и эффективность адъювантной/неoadъювантной ХТ
- Если антрациклины не назначались – отдать им преимущество
- Последовательное назначение препаратов в монотерапии
- Комбинированный режим: антрациклинсодержащие режимы, режимы с платиновыми производными
- ХТ продолжается до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности
- Длительная стабилизация – положительный эффект, НЕ следует от



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 2.2016**  
**Breast Cancer Panel Members**

## Антрациклиновые<sup>1</sup>

- **АС: доксорубин\*\*** 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **циклофосфамид** 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **ЕС: эпирубицин** 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **циклофосфамид** 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **FAC: 5-фторурацил** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **доксорубин** 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **циклофосфамид** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **FEC: 5-фторурацил** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **эпирубицин** 50-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + **циклофосфамид** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **CAF: циклофосфамид** 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни + **доксорубин** 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, **5-фторурацил** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.;
- пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов);
- **доксорубин** 60-75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 20 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;
- **эпирубицин** 60-90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.

## Таксановые

- **паклитаксел** 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;
- **доцетаксел** 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
- **паклитаксел** 80 мг/м<sup>2</sup> в/в + **карбоплатин** AUC2 в/в еженедельно;
- альбумин-связанный паклитаксел 260 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.

## Другие

- **CMF: циклофосфамид** 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни + **метотрексат** 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + **5-фторурацил** 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.;
- **капецитабин** 2000-2500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.;
- **винорелбин** 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;
- винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня – 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю;
- **гемцитабин** 800-1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.;
- **гемцитабин** 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + **цисплатин** 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед.;
- **циклофосфамид** 50 мг/сут. внутрь ежедневно + **метотрексат** по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим);
- **иксабепилон** 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину);
- **эрибулин** 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.;
- **этопозид** 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.

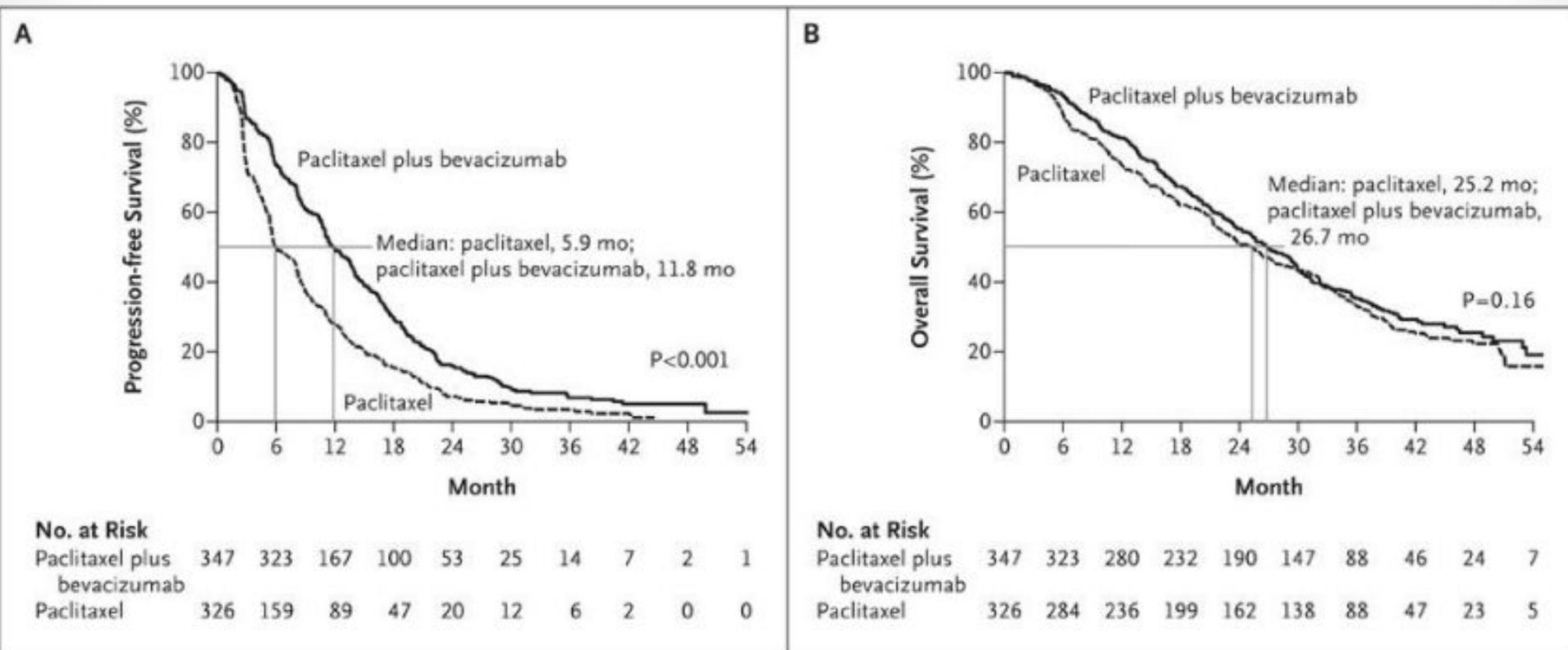
## **Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer.**

Carrick S<sup>1</sup>, Parker S, Wilcken N, Gherzi D, Marzo M, Simes J.

- В сравнении с монотерапией, комбинации химиопрепаратов значительно улучшают ответ опухоли на проводимое лечение, увеличивают время до прогрессирования у пациенток с мРМЖ
- Однако значительно увеличивалось число побочных эффектов: лейкопения, алопеция, тошнота и рвота

## Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.

Miller K<sup>1</sup>, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE.



- Терапия мРМЖ в первой линии паклитаксел + бевацизумаб увеличивает БРВ, но не ОВ в сравнении с монорежимом паклитакселем

# Добавлять ли бевацизумаб?

- Результаты E2100, AVADO, RIBBON-1 (бевацизумаб + таксаны / антрациклины / капецитабин соответственно)
- Результат: бевацизумаб в комбинации с химиотерапией первой линии статистически значимо

**JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY**

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

This Journal



Enter search words / phrases / DOI / authors / keywords / etc.

[Newest Content](#)

[Issues](#)

[Browse By Topic](#)

[Special Content](#)

[Authors](#)

[Subscribers](#)

**A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC).**

J. O'Shaughnessy, D. Miles, R. J. Gray, V. Dieras, E. A. Perez, R. Zon, J. Cortes, X. Zhou...

**OPTI**

Exp

Tra

Add  
Favorit

Rig

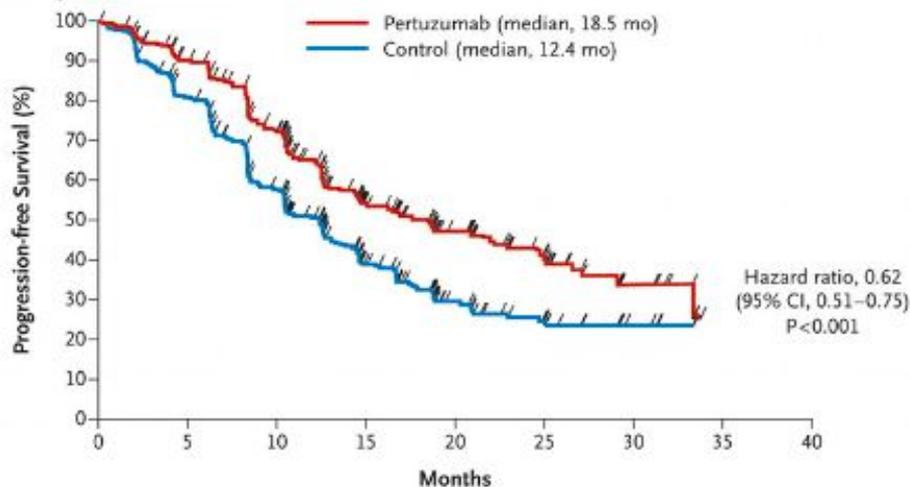
# Анти-Her-2-содержащие режимы

- Первая линия - Пертузумаб + трастузумаб + таксаны
- Вторая – Т-DM1 (адо-трастузумаб эмтанзин)
- Или трастузумаб + химиотерапия

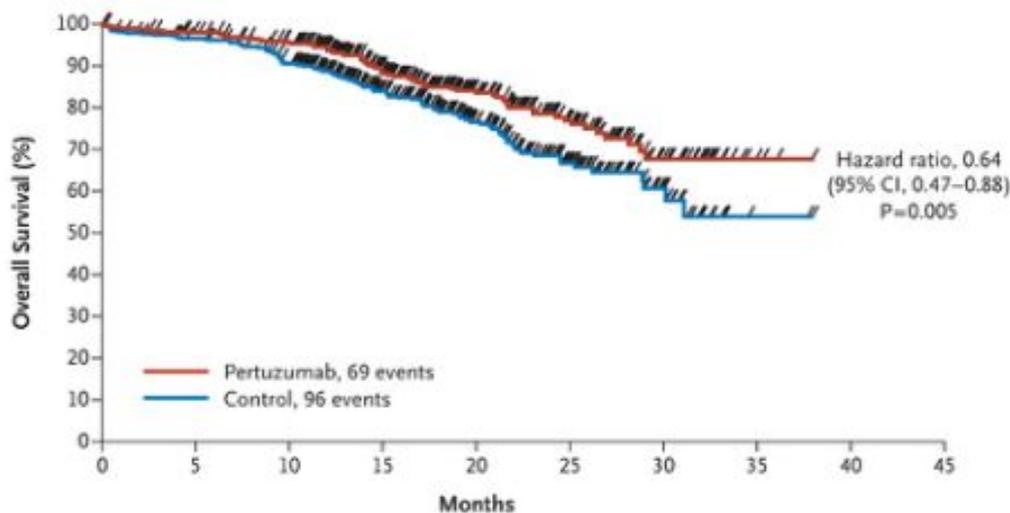
## Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.

Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group.

### A Independently Assessed Progression-free Survival



| No. at Risk | 0   | 5   | 10  | 15  | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Pertuzumab  | 402 | 345 | 267 | 139 | 83 | 32 | 10 | 0  | 0  |
| Control     | 406 | 311 | 209 | 93  | 42 | 17 | 7  | 0  | 0  |

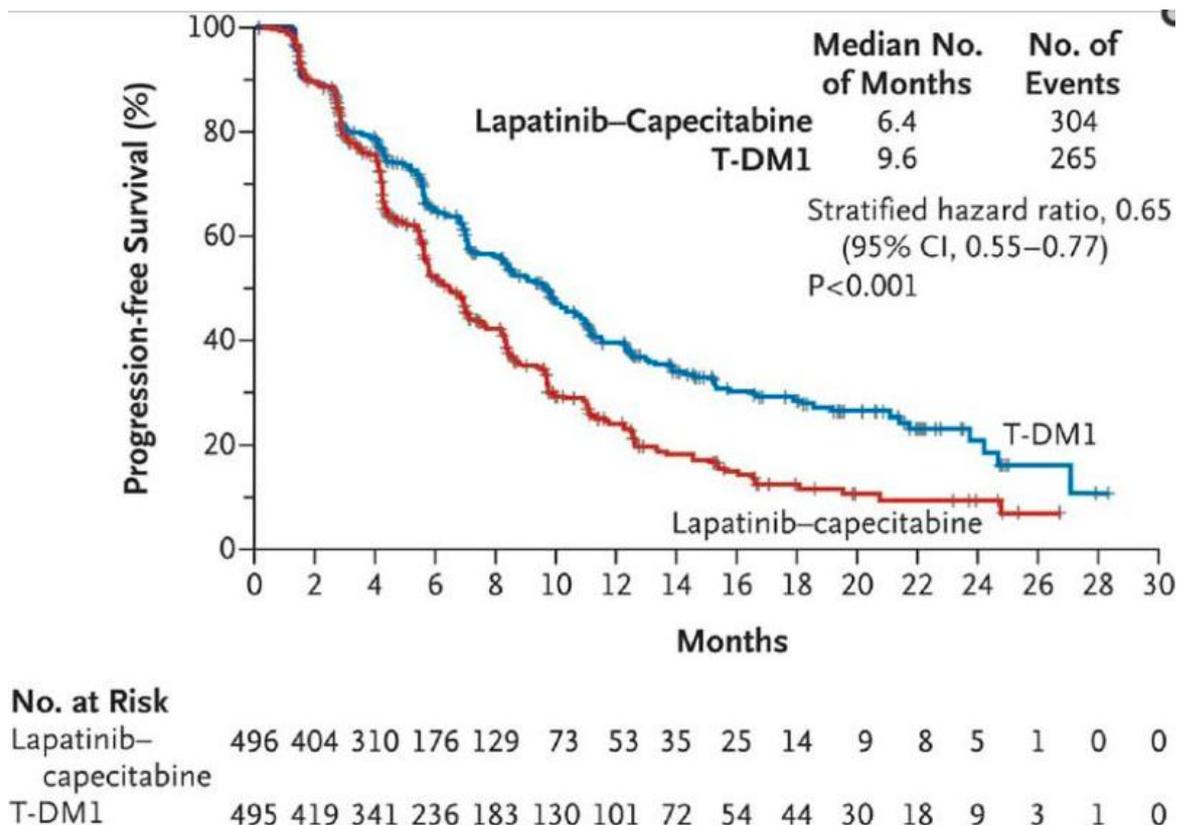


| No. at Risk | 0   | 5   | 10  | 15  | 20  | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Pertuzumab  | 402 | 387 | 367 | 251 | 161 | 87 | 31 | 4  | 0  | 0  |
| Control     | 406 | 383 | 347 | 228 | 143 | 67 | 24 | 2  | 0  | 0  |

- Комбинация пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел VS плацебо + трастузумаб + доцетаксел
- Увеличение БРВ, ОВ, без увеличения кардиотоксических эффектов

## Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.

Verma S<sup>1</sup>, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group.



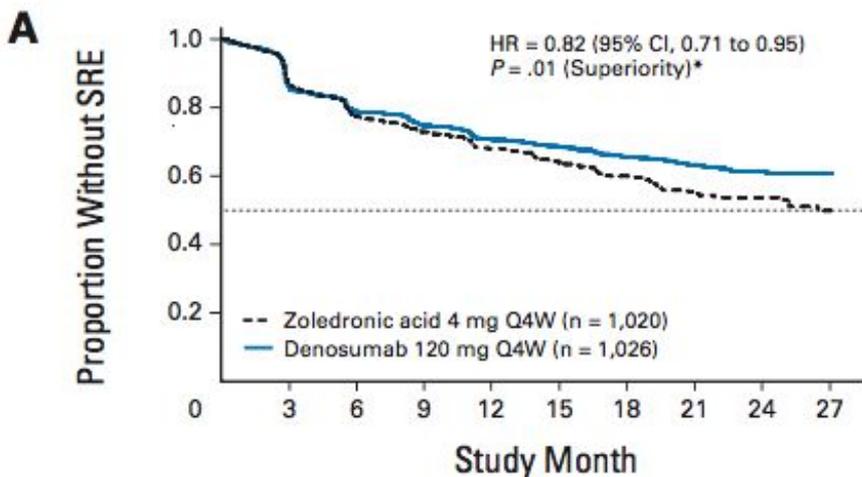
T-DM1 увеличил безрецидивную и общую выживаемость с меньшим количеством токсических эффектов, чем комбинация лапатиниб + капецитабин, у пациенток с HER2-позитивным МРМЖ

# Местная терапия

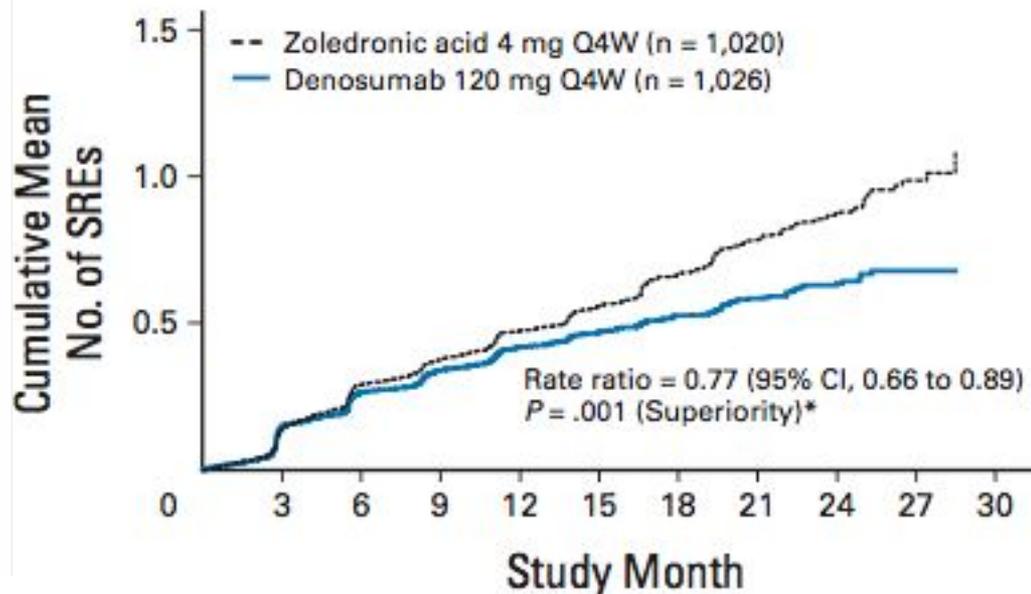
- Хирургическая тактика – у пациенток с одним или небольшим количеством резектабельных Mts
- Плевродез, лапароцентез
- Локорегиональная паллиативная терапия при Mts в печени: радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация
- При Mts в головной мозг: резекция солитарных метастазов, лучевая терапия
- При Mts в кости: бисфосфонаты / RANK-L-ингибиторы + лучевая терапия при болевом синдроме

## Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.

Stopeck AT<sup>1</sup>, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A.



| No. at risk     | 0     | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24 | 27 |
|-----------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Zoledronic acid | 1,020 | 829 | 676 | 584 | 498 | 427 | 296 | 191 | 94 | 29 |
| Denosumab       | 1,026 | 839 | 697 | 602 | 514 | 437 | 306 | 189 | 99 | 26 |



- A: время до появления метастазов в кости
- B: количество случаев появления мтс в кости

# Follow-up

- Физикальное обследование – ежемесячно для оценки прогрессирования и выраженности токсических проявлений
- Определение онкомаркеров СА15-3, СА27.29, РЭА в плазме крови
- КТ, МРТ, ПЭТ, остеосцинтиграфия, рентгенография – индивидуально для каждого пациента