

Студенческий научный кружок по
онкологии
МНИОИ им. П.А. Герцена



Метастатический рак молочной железы. Тактика лечения. Прогноз

Подготовила студентка Первого МГМУ им И.М. Сеченова 6
курса лечебного факультета

Родионова Мария Александровна

Актуальность проблемы метастатического рака молочной железы (МРМЖ)

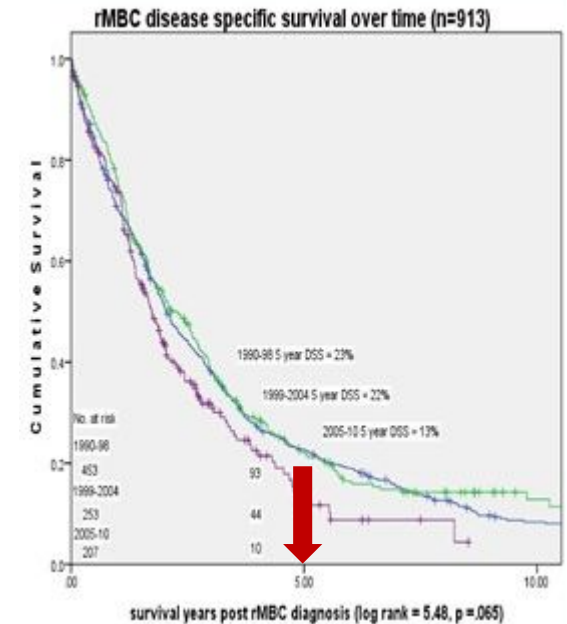
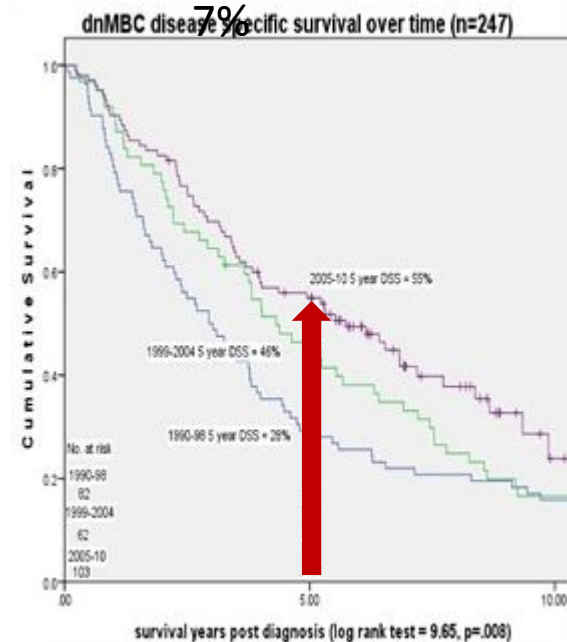
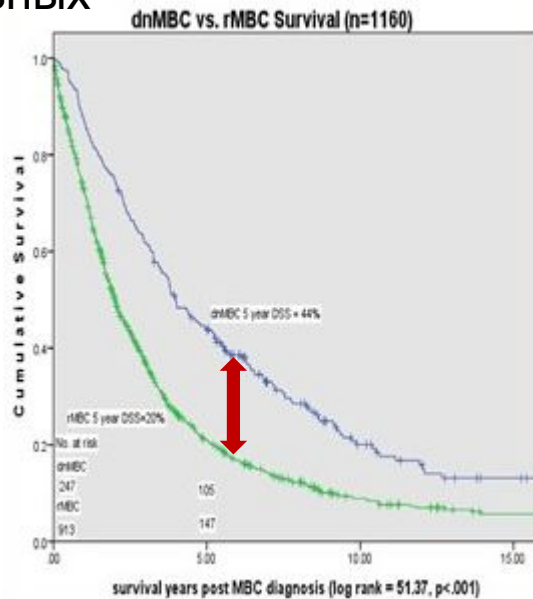
N= 8189

Рецидивирующий РМЖ- 913 больных
(1990-2015гг)

Первично-метастатический IV-стадия- 247
больных

В течение 25 лет отмечена стабильная
доля
РМЖ IV-стадия- 3%.

Доля рецидивирующего РМЖ ↓ с 18 до



5-летняя онкоспецифическая
выживаемость- 44% (РМЖ IV-
стадия) vs 20% (рецидивирующий
РМЖ)

С 1990 по 2015 годы показатели 5-летней
онкоспецифической
выживаемости ↑ с 28 до 55%, $p=0,008$ для IV-стадии и
↓ с 23 до 13%- для рецидивирующего РМЖ, $p=0,07$

ОСНОВНЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ МЕТАСТАЗОВ РМЖ

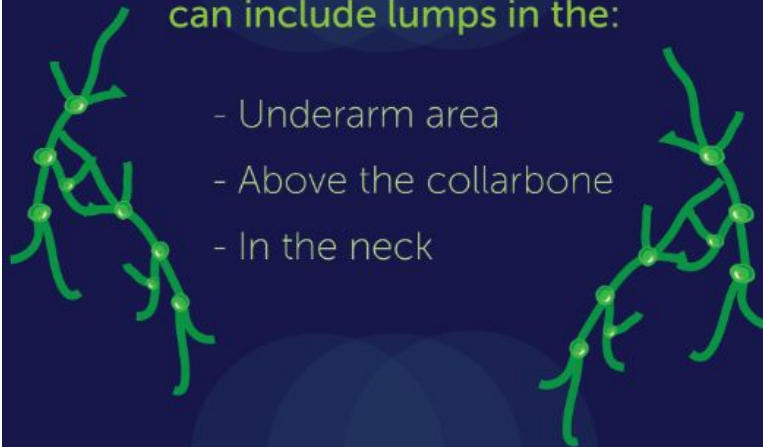
Symptoms of **chest wall** metastasis can include:

- Severe Pain
- Lump(s) in the skin or chest area



Symptoms of **lymph node** metastasis can include lumps in the:

- Underarm area
- Above the collarbone
- In the neck



Symptoms of **bone** metastasis:

- Pain, especially in the bones in the center of the body, such as the **Skull, Backbone, Ribs or Hips**
*Breast cancer does not frequently travel to the elbows, hands, wrists, knees, ankles or feet.
- Having bones that are more easily fractured or broken



Symptoms of **lung** metastasis:

- Difficulty breathing
- Chronic cough
- Chest wall pain
- Coughing up blood



Symptoms of **liver** metastasis:

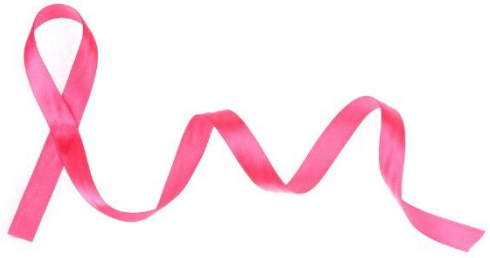
- Swelling in the belly
- Jaundice (yellowing of the skin)
- Abdominal pain, especially in the right side just under the lower ribs



Symptoms of **spinal cord** or **brain** metastasis:

- Confusion
- Vision disturbances
- Difficulty with speech or movement
- Weakness, *especially if it affects one side of the body more than the other*
- Severe headache or head pressure
- Vomiting or nausea
- Seizures





Цели лечения МРМЖ

- Продление жизни пациента
- Контроль опухолевого роста
- Уменьшение связанных с МРМЖ симптомов или осложнений
- Улучшение качества жизни

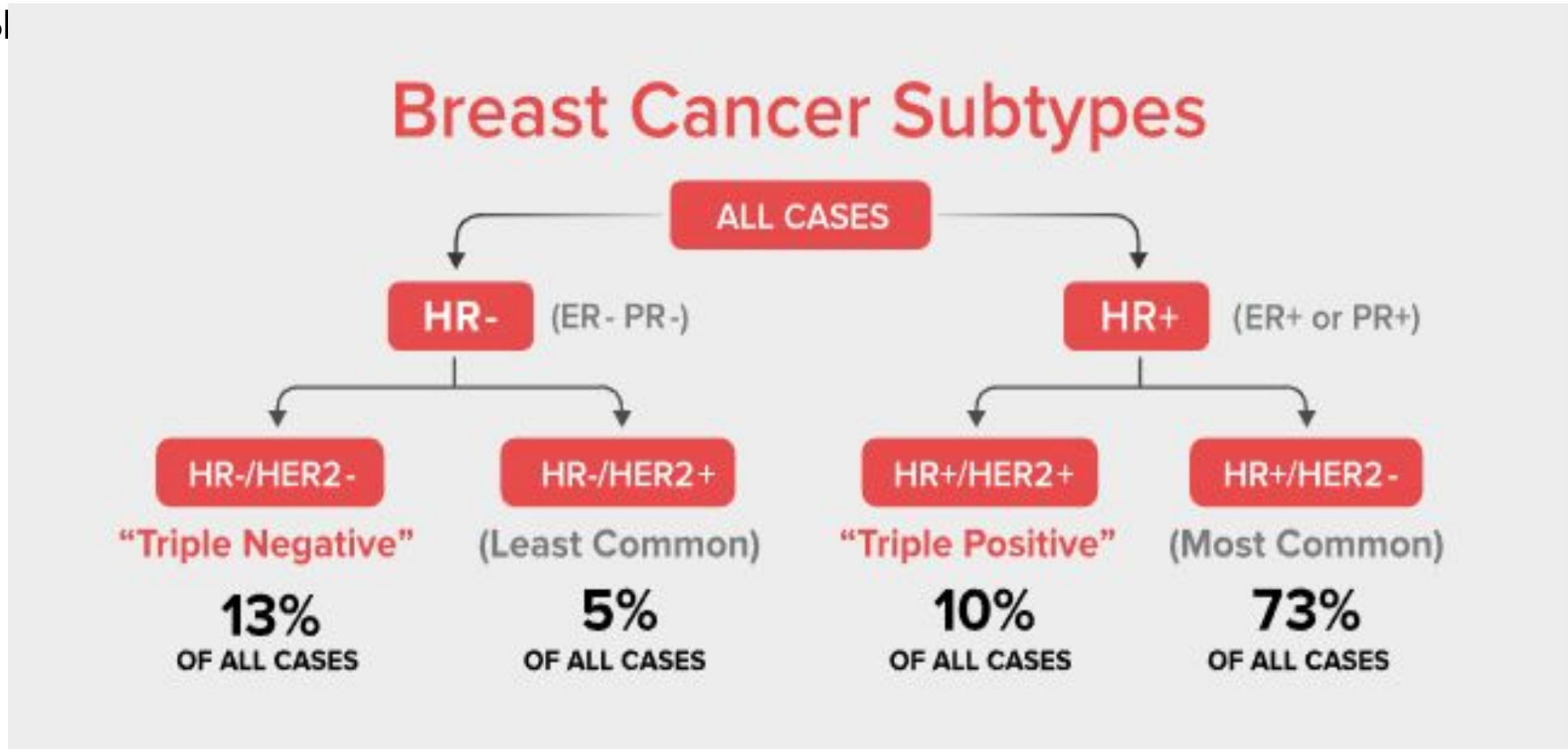
Терапия обычно не считается лечебной

Для достижения цели необходимы:

- Длительный контроль болезни (превращает рак в хроническое заболевание)
- Сбалансированность пользы и токсичности лечения (лечение не должно быть тяжелее болезни)

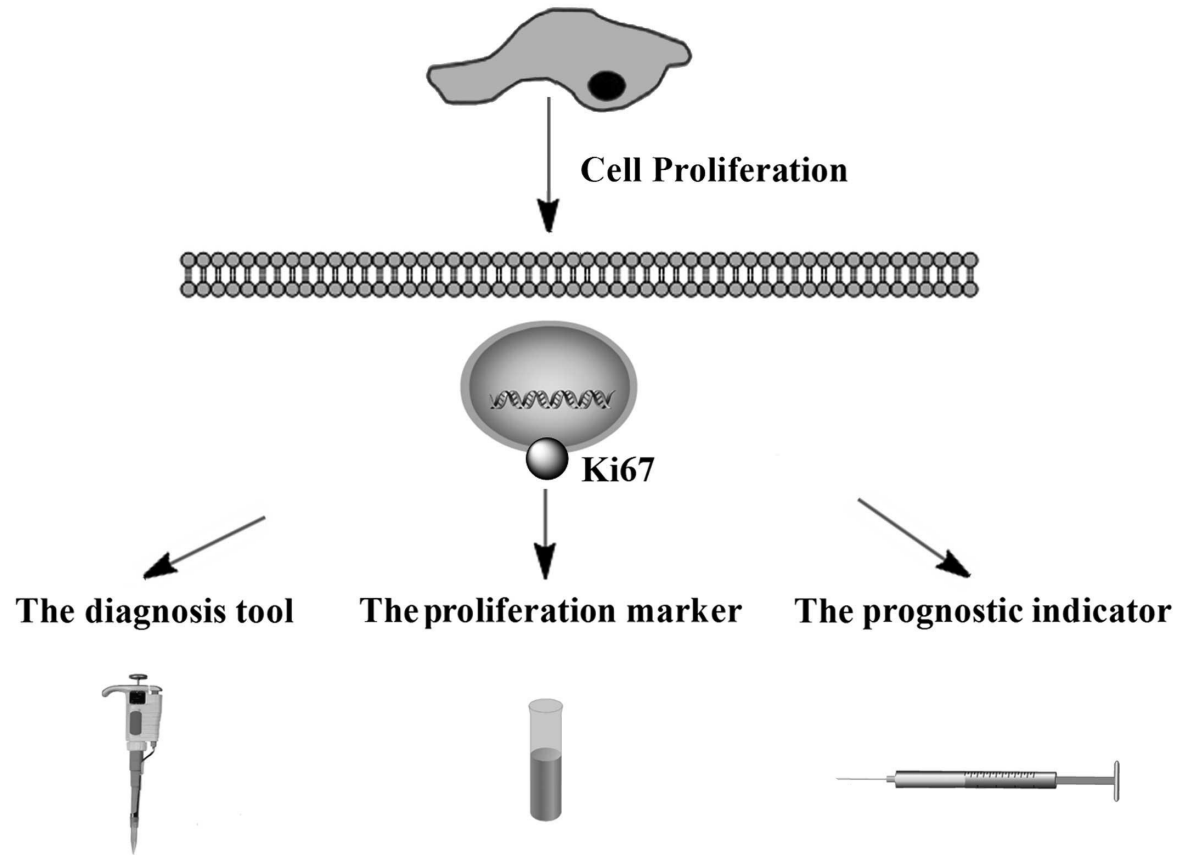
Общее руководство по системному лечению МРМЖ

- Определение биологической характеристики первичной опухоли (HR и HER2)
- Преды



Общее руководство по системному лечению МРМЖ

- Продолжительность ремиссии
- Опухолевая нагрузка



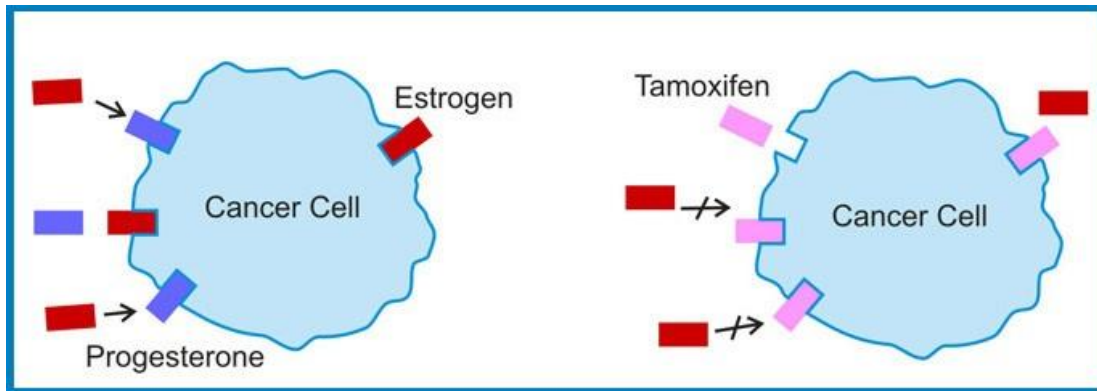
Общее руководство по системному лечению МРМЖ



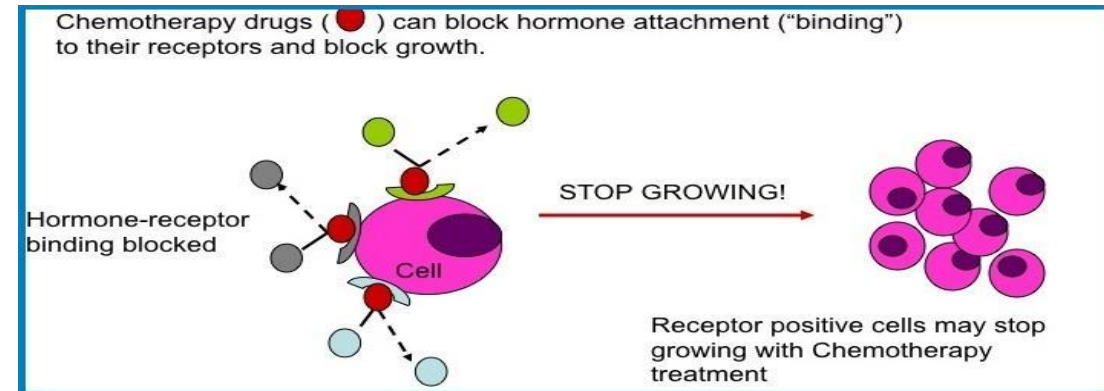
- Биологический возраст
- Общее состояние пациента
- Сопутствующие заболевания
- Менопаузальный статус (для гормонотерапии)
- Необходимость быстрого контроля заболевания/симптомов
- Социально-экономический и психологический фактор
- Доступность методов лечения в стране пациента
- Предпочтения пациента

Основной метод лечения МРМЖ- лекарственная терапия

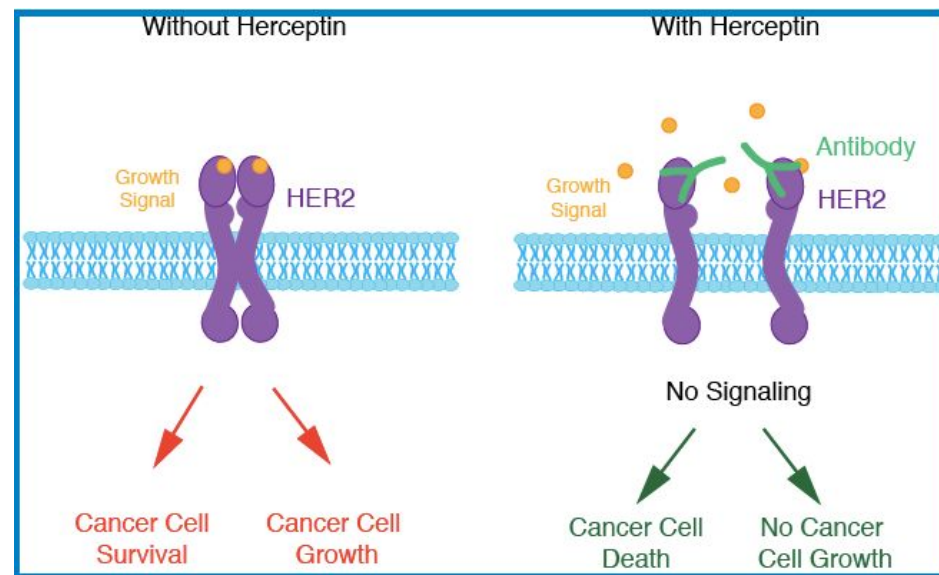
Лекарственная терапия МРМЖ



Эндокринотерапия



Химиотерапия

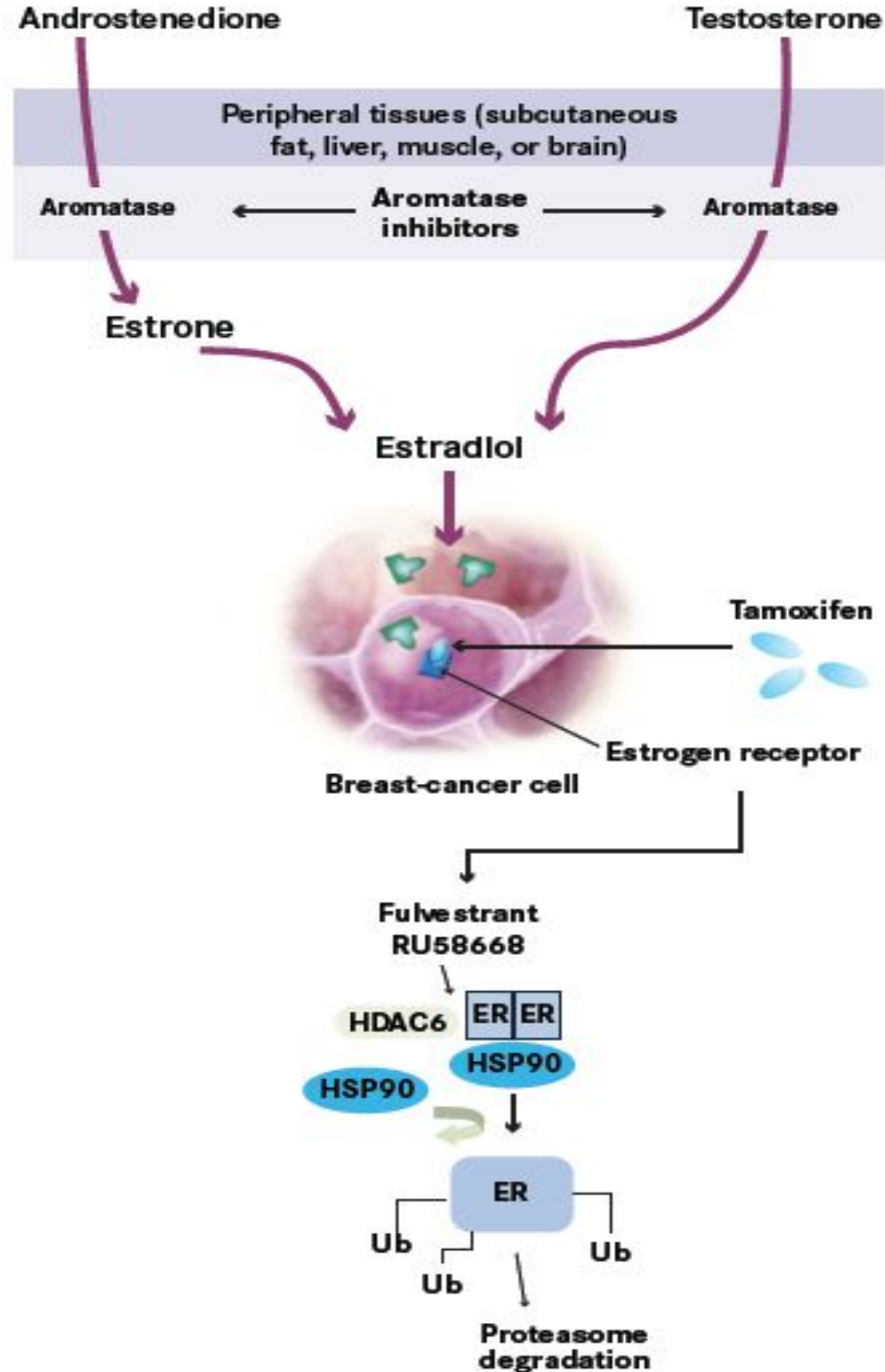


Таргетная терапия

Эндокриотерапия МРМЖ

Группа препаратов	Препарат	Менопаузальный статус
Антиэстрогены: <ul style="list-style-type: none">Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM)	Тамоксифен, торемифен	Пре и постменопауза
Антиэстрогены: <ul style="list-style-type: none">Селективные инактиваторы эстрогенных рецепторов (SERD)	Фулвестрант	Постменопауза
Ингибиторы ароматазы: <ul style="list-style-type: none">НестероидныеСтероидные	Анастрозол, летрозол Экземестан	Постменопауза
Прогестины	Мегестрол и медроксипрогестерон	Пре и постменопауза

Механизм действия антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы



Partially adapted from Smith IE, Dowsett M.
Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J
Med. 2003,348: 2431-2442

Принципы терапии гормонозависимого МРМЖ

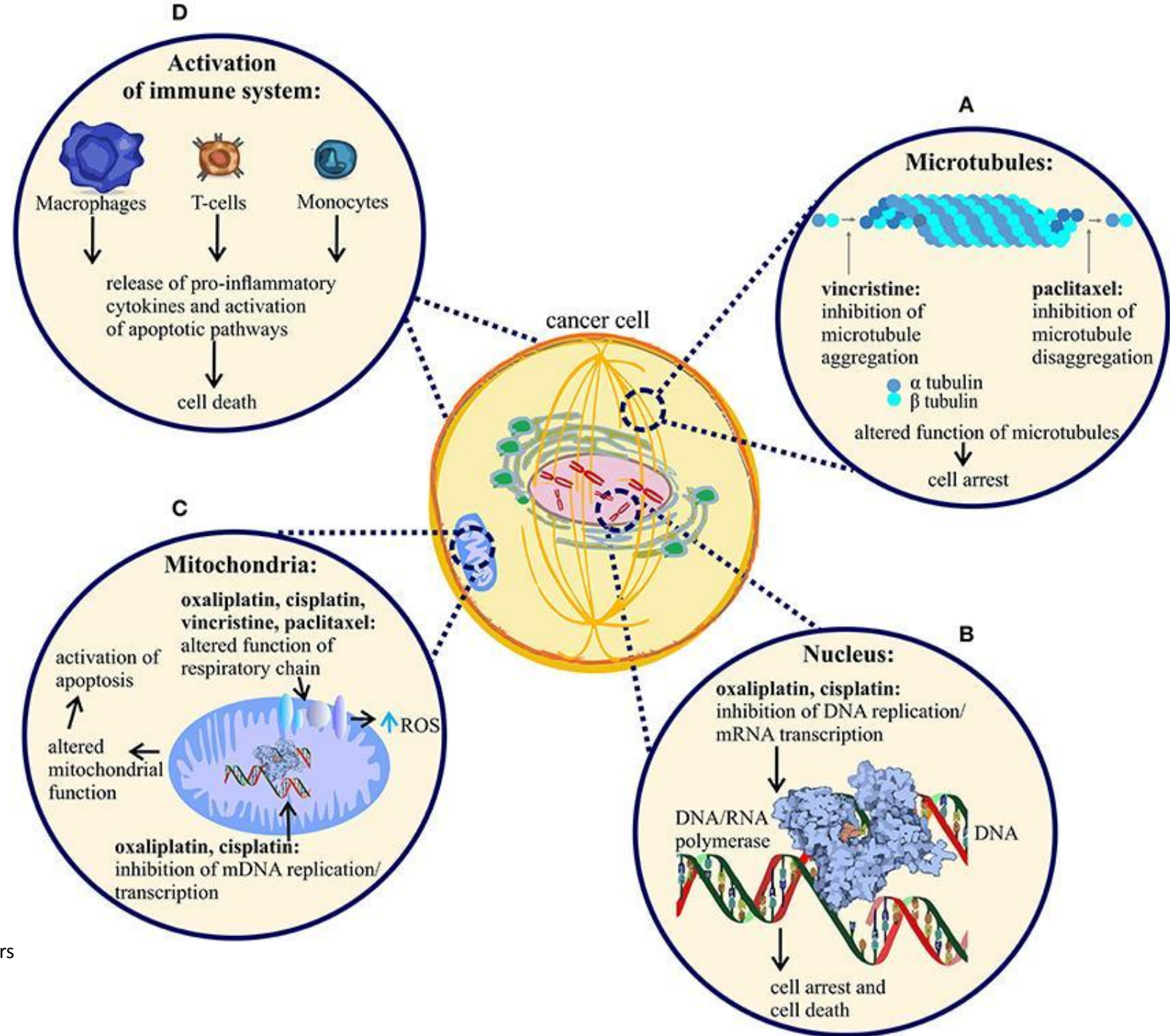
- Эндокринотерапия- терапия выбора первых линий при гормонозависимом раке (**даже с висцеральными метастазами!**)
- Химиотерапия назначается при **висцеральном кризе** и при развитии резистентности к гормонотерапии (при исчерпании возможностей эндокринотерапии)

Висцеральный криз- метастатическое поражение, характеризующееся клиническими или лабораторными признаками поражения внутренних органов, создающих угрозу жизни пациента, требующие быстрой реализации эффекта терапии

Химиотерапия МРМЖ

Группа препаратов	Препараты
Антрациклины	Доксорубин, эпирубин, пегилированные липосомы доксорубин
Таксаны	Паклитаксел, доцетаксел, наночастицы, связанные с альбумином, паклитаксел
Антиметаболиты	5-фторурацил в / в или капецитабин для перорального приема Гемцитабин
Алкалоиды Барвинка (деполимеризаторы и дестабилизаторы микротрубочек)	Винорелбин, Винбластин, Эрибулин
Соли платины (Алкилирующие агенты)	Цисплатин, карбоплатин
Полимеризаторы и стабилизаторы микротрубочек	Иксабепилон
Алкилирующие средства	Циклофосфамид

Механизм действия винкристина, паклитаксела, оксалиплатина и цисплатина



Принципы химиотерапии при МРМЖ

- Полихимиотерапия не лучше последовательной **монотерапии**, которую можно назначать **длительно до прогрессирования**
- Увеличение продолжительности лечения приводит к **увеличению времени контроля над болезнью**
- **Не стоит комбинировать** антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин
- Смена режима терапии при наличии четких признаков прогрессирования, **стабилизация- тоже ответ!**

Реалии полихимиотерпии

- Редуцированные дозы препаратов
- Высокая частота редуций дозы и отсрочек в лечении
- Ограниченное количество курсов
- Высокая частота осложнений



Не используется по
максимуму

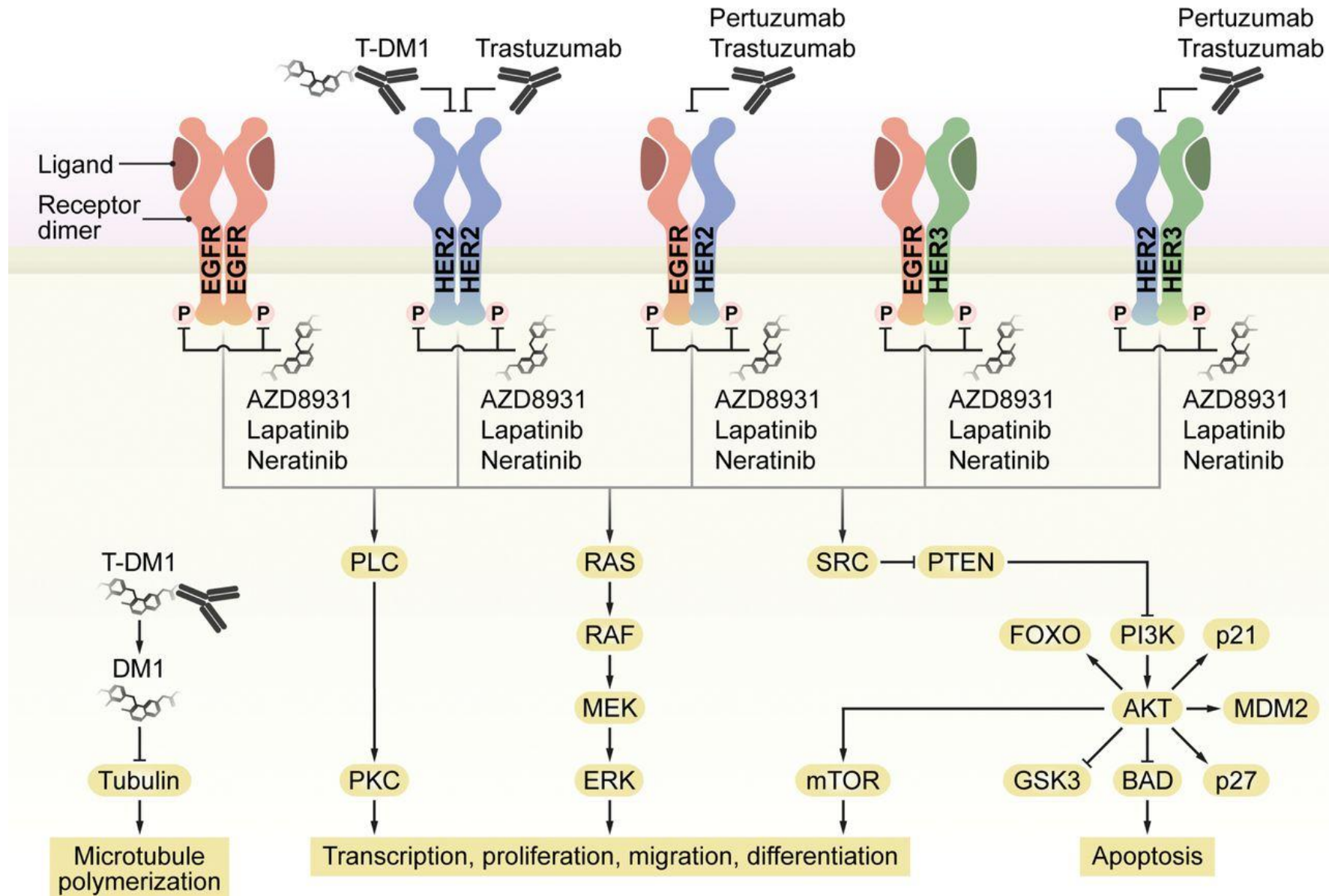
потенциал каждого

препарата!

Таргетная терапия МРМЖ

Группа препаратов	Препарат
Моноклональные антитела: <ul style="list-style-type: none">• Против HER2• Против VEGF	Транстузумаб, пертузумаб, трастузумаба эмтансин Бевацизумаб
Низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ: Селективные <ul style="list-style-type: none">• EGFR• mTOR	Лапатиниб Эверолимус

Сигналы семейства HER и таргетная терапия при РМЖ



Helen Creedon, Adam Byron, Joanna Main, Larry Hayward, Teresa Klinowska, Valerie G. Brunton

«Exploring mechanisms of acquired resistance to HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)-targeted therapies in breast cancer» Biochemical Society Transactions Aug 11, 2014

Прогноз МРМЖ

- 90% пациентов умирают в течение одного года жизни
- Пятилетняя выживаемость составляет от 0 до 3%
- Десятилетняя выживаемость составляет от 0 до 1%.

Клинический случай

«Как я лечу диссеминированный HER2(+) рак молочной железы. Разбор клинического случая»
к.м.н. Фролова Мона Александровна (Москва) (XXI Российский онкологический конгресс, 14-16
ноября 2017 г., Москва)

Алгоритм терапии метастатического HER2-позитивного РМЖ (рекомендации ASCO)

- **1 линия терапии:**

Таксаны + трастузумаб +/- пертузумаб

- **2 линия терапии:**

Трастузумаб эмтанзин (Кадсила® или T-DM1)

- **3 и последующие линии терапии:**

Возможно назначение T-DM1, терапии на основе пертузумаба при его отсутствии в предыдущих линиях, лапатиниба и капецитабина, другие сочетания трастузумаба, лапатиниба с ХТ (винорелбин, гемцитабин, эрибулин, метрономик, платина) или гормонотерапией.

Больная С.

- 53 года, перименопауза
- В 2004 г.: рак правой молочной железы T2N1M0:
 - радикальная мастэктомия справа, pT2N1 (мтс в 2-х из 10 л\узлов)
 - инфильтративный протоковый рак
 - G2
 - ИГХ: РЭ 120 Н-Баллов, РП 90 Н-Баллов, Her2 3+
- Адьювантная терапия
 - 6 курсов FAC
 - Тамоксифен 5 лет (до февраля 2010 г.)

Август 2012 г.

- Жалобы на боли в спине, кашель
- **Сканирование скелета** – множественные очаги накопления РФП (Th, L отделы позвоночника, ребра, грудина)
- **Рентгенография костей** – множественные литические мтс
- **Рентгенография ОГК** – множественные мтс очаги в легких (макс. до 1,2 см)

- Больная С., 60 лет,
- РМЖ, ER+, Her2+, мтс в кости, легкие

- **1 линия терапии**

Паклитаксел 80 мг/м² еженедельно

Трастузумаб 4 мг/кг, затем 2 мг/кг еженедельно

Золедроновая к-та 4 мг 1 раз в 4 недели

С сентября 2012 г. по март 2013 г. (6 месяцев)

- уменьшение болевого синдрома, кашля нет
- по данным контр. обследования – частичная регрессия
- явления периферической нейропатии 2 ст.

С марта по июнь 2013 г. (3 месяца)

Паклитаксел 80 мг/м² 1, 8, 15 дни, каждые 28 дней

Трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели

Золедроновая к-та 4 мг 1 раз в 4 недели

Июнь 2013 г.

- По данным контр. обследования – стабилизация опухолевого процесса в легких, нарастание пластического компонента в костных МТС
- Болей в костях, кашля нет
- Нейропатия 2 ст., астения 2 ст.

Паклитаксел отменен (суммарно 9 месяцев)

Рекомендации ABC3

Her2+/ER+ метастатический РМЖ

Для больных с Her2+/ER+ метастатическим РМЖ, которые получили ХТ с анти-Her2 терапией с положительным эффектом, представляется обоснованным назначение **поддерживающей гормонотерапии с анти-Her2 терапией** (в отсутствие рандомизированных исследований)

79% экспертов

Трастузумаб + летрозол + золедроновая к-та
в течение 1,5 лет

Затем трастузумаб + летрозол

(стабилизация опухолевого процесса)

Анти-Her2 терапия должна продолжаться *до*
прогрессирования (под контролем ЭХО-КГ)

ABC3, 2017

Апрель 2016 г.

- Головокружение, шаткость походки
- МРТ – 3 мтс очага в головном мозге до 3,5 см
- По данным контрольного обследования – **без признаков прогрессирования по экстракраниальным очагам (кости, легкие)**

- На фоне противоотечной терапии – купирование неврологической симптоматики
- Проведена **стереотаксическая терапия** на очаги в головном мозге (апрель 2016 г.)

Рекомендации ABC3

Her2+ РМЖ и метастазы в головной мозг

При отсутствии экстракраниального
прогрессирования,
системная терапия **не должна** меняться

(95% экспертов)

Заключение

- Больная жива 5 лет после одной линии химиотерапии с анти-Her2 терапией
- При Her2+/ER+ возможна поддерживающая гормонотерапия в сочетании с анти-Her2 терапией
- При прогрессировании за счет появления мтс в ГМ смена системной терапии не требуется (жива 1 год 7 мес.)