

Метастазирующий рак молочной железы

Поиск и обновление данных в апреле 2002 г.

С. Джонстон и Дж. Стеббинг

Насколько эффективны и безопасны вмешательства, применяемые для лечения метастазирующего рака молочной железы (РМЖ)?

Эффективность доказана

Химиотерапия

Применение комбинированных схем, включающих антрациклины (например, доксорубицин), в качестве химиотерапии первого ряда

В ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показано, что комбинированная химиотерапия с использованием антрациклинов (схемы ЦАФ, включающие в себя циклофосфамид, какой-либо из антрациклинов, например доксорубицин, и 5-фторурацил) по сравнению с применением других схем химиотерапии первого ряда статистически значимо увеличивает частоту ответной реакции на лечение, время до прогрессирования РМЖ и выживаемость.

Применение классической схемы комбинированной химиотерапии

По данным 1 систематического обзора, применение классической схемы комбинированной химиотерапии (схема ЦМФ, включающая в себя циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил) по сравнению с модифицированными схемами статистически значимо повышает частоту ответной реакции на лечение и выживаемость.

Химиотерапия препаратами первого ряда в сочетании с применением моноклональных антител

В 1 РКИ при метастазирующем РМЖ с повышенной экспрессией онкогена *HER-2/neu* оценивалась эффективность стандартной химиотерапии с дополнительным применением трастузумаба (препарат, содержащий моноклональные антитела) или без него; показано, что дополнительное применение трастузумаба статистически значимо увеличивает время до прогрессирования РМЖ, повышает частоту ответной реакции на лечение и выживаемость.

Гормонотерапия

Применение селективных ингибиторов ароматазы в качестве гормональных препаратов первого ряда в постменопаузе

В нескольких РКИ продемонстрирована эффективность применения селективных ингибиторов ароматазы в качестве препаратов первого ряда при метастазирующем РМЖ в постменопаузе. Применение анастрозола уменьшает время до прогрессирования РМЖ в такой же степени, как и терапия тамоксифеном, а применение летрозолола — даже в большей степени.

Применение селективных ингибиторов ароматазы в качестве гормональных препаратов второго ряда в постменопаузе

В нескольких РКИ показано, что при метастазирующем РМЖ в постменопаузе, рецидивы которого возникают во время терапии тамоксифеном или после нее, применение селективных ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) по сравнению с использованием прогестинов или неселективного ингибитора ароматазы аминоклутетимида статистически значимо повышает общую выживаемость в течение 2—3 лет и реже сопровождается развитием побочных реакций.

Применение тамоксифена в качестве гормонального препарата первого ряда при эстрогензависимых опухолях

В нескольких РКИ показано, при эстрогензависимом метастазирующем РМЖ применение тамоксифена в качестве гормонального препарата первого ряда удлиняет период ремиссии.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с соответствующим обезболиванием

РКИ, в которых сравнивалась бы эффективность лучевой терапии, применения бифосфонатов или отсутствия лечения, не найдены. В ходе нерандомизированных исследований получено небольшое количество данных о том, что при постоянных локализованных болях в костях комбинированное применение лучевой терапии и обезболивающих препаратов (от нестероидных

противовоспалительных средств до морфина и его производных) оказывается эффективным в 80% случаев. В нескольких РКИ не выявлено статистически значимых различий в выраженности боли на фоне коротких и длительных курсов лучевой терапии. По данным 1 РКИ, разные схемы фракционированного облучения могут оказаться эффективными при болях в костях.

Лучевая терапия при компрессии спинного мозга

РКИ по данной тематике не найдены. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что раннее начало лучевой терапии может улучшать клинические исходы, однако при тяжелой компрессии спинного мозга способность ходить восстанавливается менее чем у 10% больных.

Применение высоких доз кортикостероидных препаратов в сочетании с лучевой терапией при компрессии спинного мозга

В 1 небольшом РКИ показано, что дополнительное применение кортикостероидных препаратов в высоких дозах повышает шансы на восстановление способности больного ходить через 6 мес. после проведения лучевой терапии по поводу компрессии спинного мозга.

Эффективность предполагается

Применение бифосфонатов при метастазах в костную ткань

В нескольких РКИ при наличии метастазов РМЖ в костную ткань сравнивалась эффективность дополнительного применения бифосфонатов и плацебо на фоне стандартной противоопухолевой терапии; показано, что применение бифосфонатов статистически значимо снижает частоту осложнений, связанных с поражением костной ткани, и увеличивает время до появления первого такого осложнения. Ни в одном из РКИ не было выявлено влияния этого вмешательства на общую выживаемость.

Комбинированное применение аналогов гонадорелина и тамоксифена в качестве препаратов первого ряда в пременопаузе.

В 1 систематическом обзоре показано, что при эстрогензависимом метастазирующем РМЖ в пременопаузе комбинированное применение аналогов гонадорелина и тамоксифена в качестве препаратов первого ряда по сравнению с монотерапией аналогами гонадорелина статистически значимо увеличивает частоту ответной реакции на лечение, время до прогрессирования РМЖ и общую выживаемость.

Применение новых цитотоксических препаратов (таксаны, полусинтетические алкалоиды винка) в качестве препаратов второго ряда при неэффективности антрациклинов.

В нескольких РКИ показано, что применение доцетаксела или винорелбина по сравнению со стандартными химиопрепаратами второго ряда повышает частоту ответной реакции на лечение, особенно при неэффективности антрациклинов.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг и сосудистую оболочку глаз

РКИ по данной тематике не найдено. Результаты ретроспективных исследований указывают на то, что при метастазах РМЖ в головной мозг общее облучение головного мозга улучшает неврологический статус у 40—70% больных, а при метастазах в сосудистую оболочку глаз лучевая терапия оказывается эффективной у 70% больных.

Преимущества и недостатки сопоставимы

Подавление функции яичников в пременопаузе в качестве терапии первого ряда

В 1 систематическом обзоре и 1 более позднем РКИ сравнивалась эффективность подавления функции яичников (с помощью хирургического вмешательства или облучения) и приема тамоксифена в качестве терапии первого ряда при метастазирующем РМЖ в пременопаузе; статистически значимых различий в частоте ответной реакции на лечение, продолжительности ремиссии или выживаемости не выявлено. Кроме того, подавление функции яичников часто сопровождается развитием таких тяжелых побочных реакций, как приливы и резкое прогрессирование опухолевого процесса.

Применение прогестинов в качестве препаратов первого ряда (по сравнению с тамоксифеном)

В нескольких РКИ сравнивалась эффективность применения прогестинов и тамоксифена в качестве препаратов первого ряда при метастазирующем РМЖ; статистически значимых различий в частоте ответной реакции на лечение, частоте наступления ремиссии и выживаемости не выявлено, однако на фоне применения прогестинов чаще наблюдались такие побочные реакции, как тошнота, увеличение массы тела, артериальная гипертония. По данным 1 РКИ, применение **медроксипрогестерона** по сравнению с тамоксифеном статистически значимо уменьшает выраженность боли в костях. Результаты обсервационных исследований указывают на то, что применение прогестинов в качестве препаратов первого ряда может оказаться предпочтительным при анорексии (из-за ряда таких специфических эффектов, как повышение аппетита, увеличение массы тела и улучшение самочувствия).

Неэффективность или вред предполагается

Применение химиопрепаратов первого ряда в высоких дозах

В 1 РКИ после возникновения полной или частичной ответной реакции на индукционную химиотерапию сравнивалась эффективность дополнительного комбинированного применения химиопрепаратов первого ряда в высоких и низких дозах; статистически значимых различий в 3-летней общей выживаемости не выявлено.

Применение прогестинов в качестве препаратов второго ряда (по сравнению с ингибиторами ароматазы)

В нескольких РКИ показано, при метастазирующем РМЖ в постменопаузе, рецидивы которого возникают во время терапии тамоксифеном или после нее, применение прогестинов или неселективного ингибитора ароматазы аминоглутетимида по сравнению с использованием селективных ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) статистически значимо снижает общую выживаемость в течение 2—3 лет и чаще сопровождается развитием побочных реакций.

Определение/Общая характеристика заболевания

Метастазирующий РМЖ характеризуется наличием отдаленных метастазов (например, в кости, печень или легкие). Такую опухоль нельзя полностью удалить хирургическим путем; в настоящее время метастазирующий РМЖ считается неизлечимым. Клинически он может проявляться болями в костях (при метастазах в костную ткань), одышкой (при поражении легких), тошнотой или неприятными ощущениями в животе (при поражении печени).

Заболеваемость/Распространенность

РМЖ занимает второе место по частоте выявления среди всех раковых заболеваний в мире (1,05 млн больных), а у женщин выявляется чаще других злокачественных опухолей (на его долю приходится 22% всех новых случаев заболевания раком). Во всем мире соотношение уровней смертности от РМЖ и заболеваемости им составляет около 36%. В целом РМЖ занимает пятое место в качестве причины смерти от рака (хотя у женщин он является ведущей причиной такой смерти; ежегодно от РМЖ умирают 370 000 женщин, что составляет 13,9% всех случаев смерти от рака). По расчетам, в настоящее время живы 3,9 млн женщин, у которых РМЖ был диагностирован в течение последних 5 лет (по сравнению с 1,4 млн больных, у которых за этот период был диагностирован рак легких). Истинная распространенность метастазирующего РМЖ гораздо выше, так как некоторые женщины живут с этим заболеванием в течение многих лет. Начиная с 1990 г. заболеваемость РМЖ ежегодно повышается в целом на 1,5%. Ежегодно во всем мире от метастазирующего РМЖ умирают почти 500 000 больных (46 000 в США и 15 000 в Великобритании).

Этиология/Факторы риска

Риск появления отдаленных метастазов зависит от определенных характеристик первичной опухоли. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся отсутствие в первичной опухоли эстрогеновых рецепторов, размеры первичной опухоли >3 см и наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах. Так, в одном крупном систематическом обзоре показано, что при удалении первичной опухоли на ранних стадиях и проведении адъювантной химиотерапии в течение последующих 10 лет отдаленные метастазы возникают у 60—70% больных с пораженными лимфатическими узлами и у 25—30% больных с непораженными лимфатическими узлами.

Прогноз

Прогноз зависит от возраста больной, распространенности метастазов и наличия в опухоли эстрогеновых рецепторов. Имеются также доказательства, что повышенная экспрессия онкогена *HER-2/neu*, наблюдаемая примерно у 1/3 больных с метастазирующим РМЖ, ухудшает прогноз заболевания. Если период ремиссии короткий, т.е. с момента удаления первичной опухоли на ранних стадиях до появления отдаленных метастазов прошло <1 года, это указывает на вероятную резистентность прогрессирующего заболевания к препаратам, применяемым в качестве адъювантной терапии. В отсутствие лечения средняя продолжительность жизни с момента выявления отдаленных метастазов составляет 12 мес. Выбор препаратов первого ряда (гормоно- или химиотерапия) зависит от целого ряда факторов. Во многих странах (США, Канада и некоторые государства Европы) за последние годы отмечено снижение смертности от метастазирующего РМЖ. Это может быть обусловлено усовершенствованием методов лечения, способствующим повышению выживаемости, а также более ранней диагностикой РМЖ.