

Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы

Е.В. Артамонова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

В статье представлены основные принципы лекарственной терапии метастатического рака молочной железы, рассмотрены варианты лечения этого заболевания. Проанализированы и подробно описаны режимы гормоно- и химиотерапии, дана оценка эффективности препаратов, применяемых в этих режимах, и различных их комбинаций.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, лекарственное лечение, гормональная терапия, химиотерапия

Drug treatment for metastatic breast cancer

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the basic principles of drug therapy for metastatic breast cancer and considers treatment options for this disease. It also analyzes and details hormonal therapy and chemotherapy regimens and evaluates the efficacy of drugs used in these regimens and their different combinations.

Key words: metastatic breast cancer, drug treatment, hormone therapy, chemotherapy

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России. Из 260 000 новых случаев, выявляемых ежегодно, на его долю приходится 20 %, иначе говоря, этот диагноз ставится каждой 5-й пациентке. Около 35–40 % больных исходно имеют III–IV стадии заболевания, кроме того, в половине случаев «раннего» РМЖ возникают отдаленные метастазы в различные сроки после окончания первичного лечения. Таким образом, контингент больных, нуждающихся в проведении современной и адекватной системной терапии, очень велик.

К сожалению, метастатический РМЖ (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) 1-й линии составляет 20,7 мес, от начала гормонотерапии (ГТ) 1-й линии — 31,1 мес [1], а в общей популяции только около 20 % пациенток живут более 5 лет [2]. Кроме увеличения продолжительности жизни, важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества.

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям последнего десятилетия сформировалась концепция восприятия РМЖ как гетерогенного заболевания, состоящего из нескольких, различных по своему про-

гнозу, клиническому течению и чувствительности к проводимой терапии, подвариантов. В настоящее время в зависимости от наличия/отсутствия на опухолевых клетках рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) или Her-2/neu выделяют следующие подтипы РМЖ (см. рисунок): люминальный А (РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu–; низкий Ki-67), люминальный В (РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu– и высокий Ki-67 или РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu+); Her-2/neu-позитивный (РЭ– РП–; Her-2/neu+); подтип с нормальной экспрессией генов РМЖ и базальноподобный (РЭ– РП–; Her-2/neu–); кроме того, недавно выделен так называемый claudin low подтип [3, 4]. Для клинических нужд по-прежнему целесообразно разделять РМЖ на 3 группы: РЭ-позитивный (высока вероятность ответа на ГТ), Her-2-позитивный (требует проведения анти-Her-2-терапии в комбинации с ХТ или реже — с ГТ) и тройной негативный (в связи с отсутствием мишеней для гормоно- или анти-Her-2-терапии возможно проведение только ХТ).

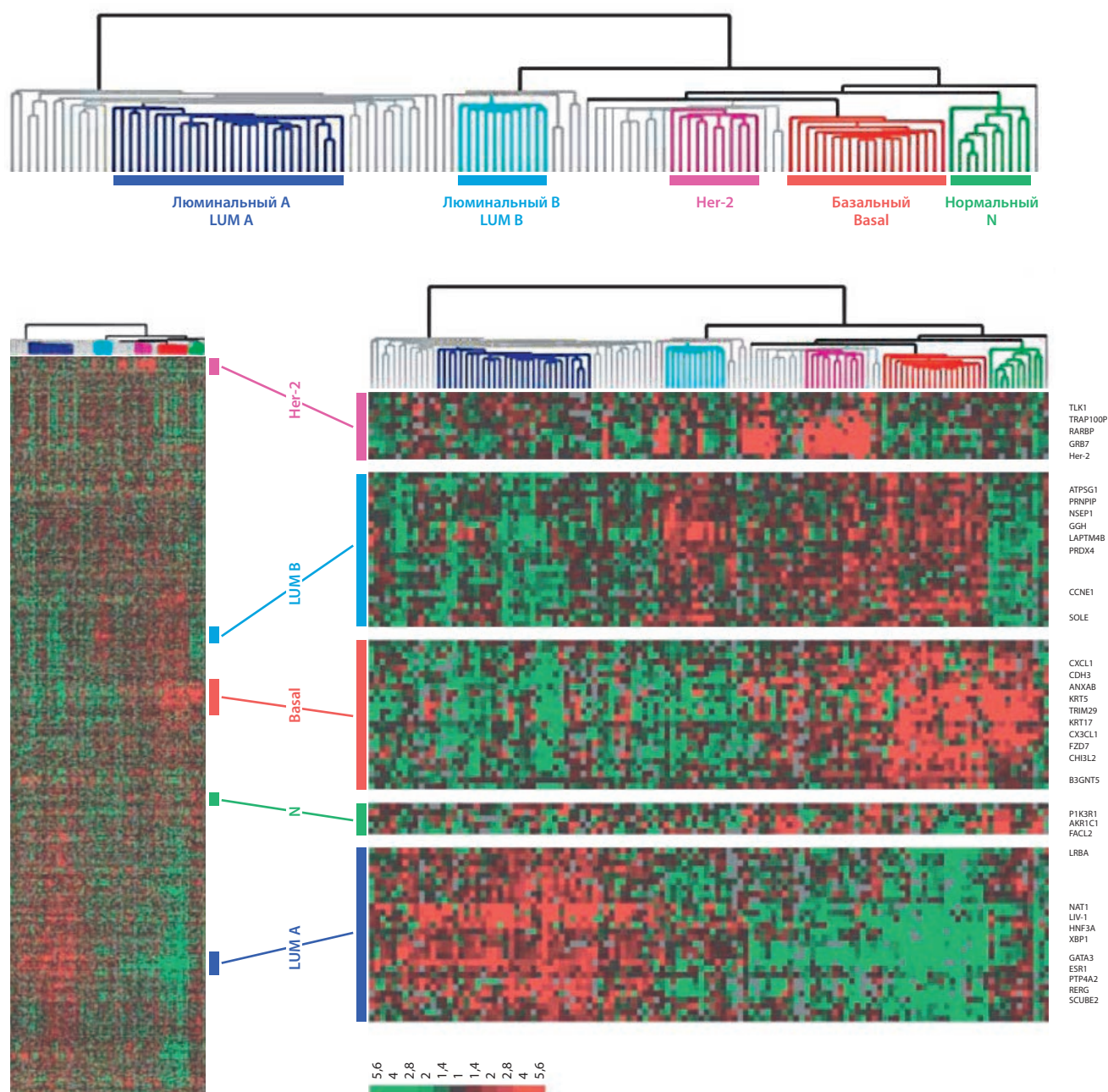
Основные принципы лекарственной терапии диссеминированного РМЖ заключаются в следующем:

- при наличии 2 методов с одинаковой предполагаемой эффективностью предпочтителен менее токсичный из них;
- при отсутствии убедительных признаков прогрессирования не следует менять терапию за исключением случаев неприемлемой токсичности;
- при планировании терапии следует учитывать результаты предшествующего лечения, а также последующие мероприятия;
- оценку эффекта следует проводить одними и теми же методами, выбранными в начале лечения.

Возможность получения ответа на лечение определяется рядом факторов, включающих длительность интервала между первичным лечением и появлением метастазов — чем он больше, тем лучше прогноз (различают группы с продолжительностью интервала < 1 года, 1–5 лет и > 5 лет), число и локализацию метастазов (только в кости или только локорегионарные — относительно благоприятный прогноз, в кости + локорегионарные или в легкие — менее благоприятный, поражение > 2 органов, лимфангоит кожи либо легких или метастазы в печень — неблагоприятный), общее

состояние больной, возраст и менструальный статус с (прогноз лучше в менопаузе), уровни РЭ, РП, экспрессии Her-2, ответ на предшествующую ХТ или ГТ.

При выборе метода лекарственного лечения прежде всего решается вопрос о перспективности ГТ, которая характеризуется меньшей токсичностью и зависит от содержания РЭ и РП в опухоли. Ответ на ГТ более вероятен при длительном (> 5 лет) периоде до возникновения метастазов, пожилом возрасте, метастазах в кости, локорегионарных метастазах или минимальных метастазах в легкие, I или II степени злока-



Молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы

чественности, эффективности предшествующей ГТ и длительной ремиссии после ее проведения. Менее вероятен ответ на ГТ при коротком (< 1 года) периоде без метастазирования, возрасте до 35 лет, быстром метастазировании, метастазах в печень, головной мозг, лимфангоите легких, высокой степени злокачественности, неэффективности предшествующей ГТ либо короткой ремиссии после ее проведения.

Одновременное назначение ХТ и ГТ не рекомендуется. Для Нег-2-позитивной группы целесообразно добавление трастузумаба.

ГТ мРМЖ

Проводится при положительных или неизвестных гормональных рецепторах и высокой вероятности получения ответа. В качестве терапии 1-й линии является вариантом выбора, если адъювантная ГТ не проводилась или после ее завершения прошло более 12 мес. Минимальная продолжительность лечения до оценки эффекта — 2 мес (действие проявляется медленнее, чем при ХТ). При отсутствии эффекта необходима смена гормонального препарата или переход на ХТ. В случае осуществления успешной ГТ 1-й линии ответ на ГТ 2-й линии отмечается у 30–50 % больных.

Виды ГТ

1. Выключение функции яичников

- Овариэктомия/лучевая кастрация.
- Агонисты ЛГРГ (лютеинизирующий гормон релизинг-гормона):

- гозерелин (золадекс) — 3,6 мг подкожно (п/к) каждые 4 нед или 10,8 мг п/к каждые 12 нед;
- лейпрорелин (люкрин депо) — 3,75 мг внутримышечно (в/м) каждые 4 нед;
- бусерелин (супрефакт) — по 0,5 мг п/к 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 4 мг 3 раза в день интраназально длительно.

2. Ингибиторы ароматазы (ИА) III поколения

- Нестероидные (обратимые) ИА:
 - анастрозол (аримидекс) — 1 мг в день внутрь ежедневно;
 - летрозол (фемара) — 2,5 мг в день внутрь ежедневно.
- Стероидные (необратимые) инактиваторы:
 - экземестан (аромазин) — 25 мг в день внутрь ежедневно.

3. Антиэстрогены

- Селективные модуляторы РЭ:
 - тамоксифен — 20 мг в день внутрь ежедневно;
 - торемифен (фарестон) — 60 мг в день внутрь ежедневно.

• Антагонисты РЭ:

- фулвестрант (фазлодекс) — 250 мг в/м каждые 4 нед (в настоящее время планируется переход на разовую дозу 500 мг).

4. Прогестины:

- мегестрола ацетат (мегейс) — 160 мг в день внутрь ежедневно;
- медроксипрогестерона ацетат (фарлутал, провера) — 200–800 мг внутрь ежедневно или депо-провера — в/м по 500–1000 мг/нед.

5. Андрогены:

- тетрастерон (сустанон, омнадрен) — по 1 мл в/м 2–3 раза в месяц.

Выбор варианта и последовательность проведения режимов ГТ зависят от менструального статуса больной.

Пременопауза

1. Антиэстрогены + выключение функции яичников.
2. ИА только после выключения функции яичников.

Постменопауза

1. ИА превосходят тамоксифен в 1-й линии терапии по частоте достижения объективных эффектов и времени до прогрессирования [5–8]. Более высокая разовая доза фулвестранта (500 мг в/м каждые 4 нед) имеет преимущества перед стандартной разовой дозой 250 мг и превосходит анастрозол в 1-й линии ГТ мРМЖ по времени до прогрессирования и частоте возникновения побочных явлений [9]. Тамоксифен в ряде случаев остается приемлемым вариантом ГТ 1-й линии.

2. Если в 1-й линии терапии применяли ИА — во 2-й переходят на антиэстрогены, и наоборот, при прогрессировании на ГТ тамоксифеном во 2-й линии терапии могут использоваться ИА или фулвестрант, который не обладает перекрестной резистентностью с тамоксифеном и не менее эффективен, чем анастрозол, при большей продолжительности эффекта [10, 11]. При сравнении высокой разовой дозы фулвестранта (500 мг) с экземестаном во 2-й линии ГТ мРМЖ при прогрессировании на нестероидных ИА у становлена равная их эффективность [12].

3. Стероидные и нестероидные ИА не обладают перекрестной устойчивостью. В 3-й линии лечения возможно успешное применение экземестана после неэффективности тамоксифена и анастрозола или летрозолола [13–15].

4. После проведения ГТ антиэстрогенами и ИА используют прогестины, при метастазах в кости возможно применение андрогенов.

ХТ диссеминированного РМЖ

ХТ диссеминированного РМЖ показана больным с исходной IV стадией и инфиль тративно-отечной формой первичной опухоли, висцеральными метастазами, большим числом метастатических опухолевых очагов, отрицательными РЭ/РП-рецепторами, короткими ремиссиями после радикального хирургического лечения или предшествующей терапии, отсутствием эффекта от ГТ.

Поли-ХТ (ПХТ) превосходит моно-ХТ по частоте полных и частичных регрессий [16–19], однако сопровождается увеличением токсичности и ухудшением качества жизни. Комбинированные режимы целесообразно выбирать при наличии висцеральных метастазов или если требуется достижение быстрого контроля симптомов заболевания. Кроме того, применение ПХТ предпочтительнее при длительном безрецидивном периоде и ограниченном поражении, когда высока вероятность достижения полной ремиссии. Данных о существенных преимуществах какого-либо одного из режимов нет.

Оценка эффекта ХТ проводится каждые 2–3 курса. Маркер СА-153 может быть дополнительным, но не решающим фактором при принятии решения о смене лечения.

Оптимальная продолжительность терапии у больных с объективными регрессиями или стабилизацией до сих пор не определена. Ранее считалось, что пролонгированная («поддерживающая») терапия может улучшить качество жизни и увеличить время до прогрессирования, однако не влияет на выживаемость [20], однако опубликованный в 2011 г. метаанализ, в котором сравнивали стандартную и пролонгированную ХТ 1-й линии, опроверг данную точку зрения. В отобранных для анализа 11 рандомизированных исследованиях после проведения определенного числа циклов ПХТ в контрольной группе лечение прекращали, а в экспериментальной — в зависимости от исследования либо продолжали ту же самую ПХТ, либо переводили больных на «поддерживающую» монотерапию. Впервые было показано, что пролонгированная ХТ 1-й линии ассоциируется с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных мРМЖ [21]. Кроме того, влияние пролонгированной терапии может зависеть от самого препарата (некоторые лекарства, такие как капецитабин, могут применяться в течение значительно большего периода времени, чем антрациклины или таксаны). Тем не менее продолжение лечения до прогрессирования или неприемлемой токсичности не является обязательной рекомендацией для рутинной практики. У больных со стабилизацией процесса прерывистая ХТ может быть вариантом выбора [22]. При положительных гормональных рецепторах после прекращения ХТ без прогрессирования болезни рекомен-

довано сразу начать ГТ соответствующей линии, которая будет выступать в качестве «поддерживающего» лечения.

Высокодозная ХТ не увеличивает безрецидивную и общую выживаемость [23].

Наиболее активными при РМЖ цитостатиками являются антрациклины и таксаны, которые целесообразно включать в 1-ю линию терапии. Капецитабин, гемцитабин и винорельбин чаще используют во 2-й и последующих линиях в комбинациях или последовательно в виде монорежимов. В схемы ПХТ РМЖ включаются также циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, производные платины, митомицин. В режимы ХТ опухолей с тройным негативным фенотипом, который характеризуется отсутствием РЭ, РП и Her-2/neu, целесообразно включать ДНК-повреждающие препараты, к которым относятся производные платины (цисплатин и карбоплатин) [24, 25].

Назначение антрациклинов ограничивается кумулятивной кардиотоксичностью: суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м², эпирубицина — 1000 мг/м² [26, 27]. Значение имеет локализация первичной опухоли (при раке левой молочной железы и лучевой терапии на левую половину грудной клетки в анамнезе вероятность кардиотоксичности увеличивается). Применяются также менее кардиотоксичный митоксантрон и липосомальный доксорубицин (келикс).

Комбинации с антрациклинами превосходят схему CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) как по эффективности, так и по времени до прогрессирования и продолжительности жизни [28]. В 1-й линии лечения капецитабин (кселода) в монотерапии не уступает режиму CMF по частоте полных и частичных регрессий при достоверном увеличении общей выживаемости больных [29–31].

По данным метаанализа, использование комбинаций таксанов с антрациклинами значительно увеличивает как общую эффективность лечения, так и время до прогрессирования по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияет на продолжительность жизни. В монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по эффективности и продолжительности жизни и даже уступают им по времени до прогрессирования [32].

Прямое сравнение 2 таксанов показало, что при стандартном введении 1 раз в 3 нед паклитаксел уступает доцетакселу по общей эффективности, времени до прогрессирования и общей выживаемости больных мРМЖ, однако имеет преимущества в отношении токсичности, в том числе более низкую частоту развития фебрильной нейтропении и любых негематологических побочных явлений [33]. Разработан еженедельный режим введения паклитаксела, который превосходит стандарт-

ный (1 раз в 3 нед) по общей эффективности, времени до прогрессирования и продолжительности жизни [34].

Выбор 2-й и 3-й линий терапии зависит от 1-й: при прогрессировании после антрациклинов используются таксаны, которые более эффективны в комбинациях с капецитабином, гемцитабином и винорельбином [17, 18, 35, 36].

Таргетная терапия мРМЖ

Her-2-позитивный мРМЖ

Больные с Her-2-позитивным мРМЖ должны получать трастузумаб (герцептин) в сочетании с безантрациклиновой ХТ (в первую очередь с таксанами, эффективны также комбинации с винорельбином, гемцитабином, капецитабином) [35, 37, 38]. До терапии трастузумабом и в процессе ее проведения необходим контроль за сократительной способностью миокарда; кардиотоксичность трастузумаба, в отличие от антрациклинов, является обратимой [39, 40].

Преимущество триплетных комбинаций (2 химиопрепарата + герцептин) над дуплетными (1 химиопрепарат + герцептин) на сегодняшний день четко не доказано: добавление карбоплатина не улучшает результаты режима доцетаксел/трастузумаб, но повышает эффективность комбинации паклитаксел/трастузумаб; добавление капецитабина к доцетакселу с трастузумабом приводит к увеличению времени до прогрессирования, но не влияет на частоту ответов и общую выживаемость [41–43]. Возможно назначение трастузумаба в комбинации с ГТ ИА при гормоночувствительном мРМЖ [44].

В целом считается доказанным, что оптимальный алгоритм применения трастузумаба — назначение его в 1-й линии ХТ, а в случае достижения эффекта или стабилизации и прекращения введения цитостатиков — продолжение «поддерживающей» терапии одним трастузумабом до прогрессирования.

При прогрессировании болезни на ХТ с трастузумабом вариантами выбора являются следующие:

- продолжение использования трастузумаба наряду со сменой цитостатика (установлено, что может быть получен положительный эффект от смены ХТ-режима в сочетании с продолжением терапии трастузумабом) [45–49];
- «двойная» блокада Her-2-рецептора — продолжение терапии трастузумабом + лапатиниб [50];
- переход на комбинацию лапатиниб + капецитабин (показано, что лапатиниб в сочетании с капецитабином может быть вариантом выбора у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны в сочетании с трастузумабом [51].

Кроме того, в настоящее время широко исследуются новые препараты: пертузумаб (ингибитор димеризации Her-2), трастузумаб-ДМ1 (конъюгат антитела и цитостатика) и др.

Антиангиогенная терапия

Применение бевацизумаба (авастин) в комбинации с таксанами или капецитабином достоверно увеличивает эффективность лечения и время до прогрессирования, однако существенно не влияет на общую выживаемость больных мРМЖ [52–55].

Лечение метастазов в кости

Бисфосфонаты широко используются в комплексной терапии больных с метастазами в кости как ингибиторы патологической резорбции костей и являются препаратами выбора при гиперкальциемии [56]. Оптимальное время начала и продолжительность лечения на сегодняшний день четко не определены.

Деносуаб — полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду — ингибирует активность остеокластов и прерывает патологический цикл костной деструкции при их метастатическом поражении. При сравнении с золедроновой кислотой деносуаб достоверно увеличивал время до возникновения первого нежелательного костного явления, снижая его риск на 18% [57].

Режимы ХТ

- **CMF (курс — каждые 4 нед):**
 - циклофосфан — 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни;
 - метотрексат — 40 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни;
 - 5-фторурацил — 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.
- **АС (курс — каждые 3 нед):**
 - доксорубин — 60 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 5-фторурацил — 600 мг/м² в/в в 1-й день.
- **ЕС (курс — 3 нед):**
 - эпирубин — 60,75 или 90 мг/м² в/в в 1-й день;
 - 5-фторурацил — 600 мг/м² в/в в 1-й день.
- **FAС (курс — каждые 3 нед):**
 - 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й день;
 - доксорубин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
 - циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й день.
- **FEС 75 или 100 (курс — каждые 3 нед):**
 - 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й день;
 - эпирубин — 75 или 100 мг/м² в/в в 1-й день;
 - циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й день.
- **SEF-120 (курс — каждые 4 нед):**
 - циклофосфан — 75 мг/м² внутрь в 1–14-й дни;
 - эпирубин — 60 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

Целесообразно профилактическое назначение антибиотиков.

- **SAF (курс — каждые 4 нед):**
 - циклофосфан — 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни;
 - доксорубин — 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
 - 5-фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

• **ТАС (курс — каждые 3 нед):**

- доцетаксел — 75 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч в 1-й день с пре- и постмедикацией;
- доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан — 500 мг/м² в/в в 1-й день.

Целесообразна поддержка препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

• **АТ (курс — каждые 3 нед):**

- доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- доцетаксел (таксотер) — 75 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч в 1-й день с пре- и постмедикацией.

• **Р**

- паклитаксел — 175 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией в 1-й день каждые 3 нед или
- паклитаксел — 80 мг/м² в/в инфузия в течение 1,5 ч с премедикацией еженедельно на протяжении 12 нед.

• **D**

- доцетаксел — 100 мг/м² в/в инфузия в 1-й день каждые 3 нед с пре- и постмедикацией или
- доцетаксел — 36 мг/м² в/в инфузия еженедельно.

• **РА (курс — каждые 3 нед):**

- доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день, затем
- паклитаксел — 175 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией (не ранее чем через 4 ч после применения доксорубицина).

• **Паклитаксел/гемцитабин (курс — каждые 3 нед):**

- паклитаксел — 175 (или 150) мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией перед использованием гемцитабина в 1-й день;
- гемцитабин — 1000 мг/м² в/в инфузия в течение 30 мин в 1-й и 8-й дни.

• **Паклитаксел (или доцетаксел)/цисплатин (курс — каждые 3 нед):**

- паклитаксел — 135 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией в 1-й день (или доцетаксел — 75 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч с пре- и постмедикацией в 1-й);
- цисплатин — 75 мг/м² в/в инфузия с гипергидратацией после применения таксана в 1-й день.

• **Паклитаксел/карбоплатин (еженедельно):**

- паклитаксел — 80 мг/м² в/в инфузия в течение 1,5 ч с премедикацией — еженедельно на протяжении 4–6 нед;
- карбоплатин АUC-2 в/в инфузия в течение 40–60 мин — еженедельно на протяжении 4–6 нед.

Повтор курса — через 2 нед.

• **Винорельбин/паклитаксел (или доцетаксел):**

- винорельбин — 20–25 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 8-й дни;
- паклитаксел — 135 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией после использования винорельбина в 1-й день (или доцетаксел — 75 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч с пре-

медикацией после применения винорельбина в 1-й день).

Повтор курса — каждые 3 нед.

• **Винорельбин/ доксорубицин (курс — каждые 3 нед):**

- винорельбин — 20–25 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 8-й дни;
- доксорубицин — 50 мг/м² в/в в 1-й день.

• **Винорельбин/цисплатин (курс — каждые 4 нед):**

- винорельбин — 20–25 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 15-й дни;
- цисплатин — 80 мг/м² в/в инфузия в 1-й день.

• **Винорельбин/5-фторурацил (курс — каждые 3 нед):**

- винорельбин — 30 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 15-й (или 1-й и 8-й) дни;
- 5-фторурацил — 750 мг/м² в/в в 1–5-й (или 1-й и 8-й) дни.

• **Капецитабин/винорельбин (или доцетаксел, или митомицин):**

- капецитабин — по 2 г/м² в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни;
- винорельбин — 20–25 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 8-й дни (или доцетаксел — 75 мг/м² в/в инфузия с пре- и постмедикацией в 1-й день или митомицин — 5 мг/м² в/в в 1-й день).

Повтор курса — каждые 3 нед.

• **Капецитабин/доцетаксел/цисплатин:**

- капецитабин — по 1800 мг/м² в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни;
- доцетаксел — 60 мг/м² в/в инфузия с премедикацией в 1-й день;
- цисплатин — 50 мг/м² в/в инфузия в 1-й день.

Повтор курса — каждые 3 нед.

• **САР (курс — каждые 3 нед):**

- цисплатин — 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- доксорубицин — 40–50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 500 мг/м² в/в в 1-й день.

• **МММ (курс — каждые 4 нед):**

- митомицин — 8 мг/м² в/в в 1-й день;
- митоксантрон — 8 мг/м² в/в в 1-й день;
- метотрексат — 30 мг/м² в/в в 1-й день.

• **Трастузумаб/паклитаксел (или доцетаксел, или гемцитабин, или винорельбин, или капецитабин):**

- трастузумаб — 8 мг/кг — первое введение, затем 6 мг/кг — 1 раз в 3 нед;
- паклитаксел — 175 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч каждые 3 нед (или доцетаксел — 100 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч каждые 3 нед, или гемцитабин — 1250 мг/м² в/в инфузия в течение 30 мин в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед, или винорельбин — 30 мг/м² в/в инфузия в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед, или капецитабин — по 2,5 г/м² в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла).

• Лапатиниб/капецитабин:

- лапатиниб — по 1250 мг ежедневно внутрь длительно;
- капецитабин — по 2000 мг/м² в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла.

• Бевацизумаб/паклитаксел:

- бевацизумаб — 10 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед;
- паклитаксел — 90 мг/м² в/в инфузия с премедикацией в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.

• Бисфосфонаты:

- золедронат (зомета) — 4 мг в/в инфузия, не менее 15 мин 1 раз в 3–4 нед;
- памидронат (помегара) — 90 мг в/в инфузия, не менее 2 ч 1 раз в 3–4 нед;
- ибандронат (бондронат) — 6 мг в/в инфузия, не менее 15 мин 1 раз в 4 нед;
- клодронат (бонефос) — при гиперкальциемии — 2400–3200 мг/сут (дозу делить на 3–4 приема), при нормальном содержании кальция — 1600–2400 мг/сут (дозу делить на 2–3 приема) ежедневно длительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saad E., Katz A., Machado K., Buyse M. Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC). SABCS 2009; abstr 5116.
2. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4891–8.
3. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008; p. 1634.
4. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. Oncologist 2011;16(Suppl 1):61–70.
5. Mauri D., Pavlidis N., Polysos N.P., Ioannidis J.P.I. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006;98(18):1285–91.
6. Bonnetterre J. 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. J Clin Oncol 2000;18:3748–57.
7. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001;19(10):2596–606.
8. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003;21(16):2101–9.
9. Robertson J.F.R., Lindemann J.P.O., Llombart-Cussac A. et al. A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: follow-up analysis from the «FIRST» study. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 8–12, 2010; San Antonio, TX; abstr 1–3.
10. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. J Clin Oncol 2002;20(16):3386–95.
11. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. Clin Oncol 2002;20(16):3396–403.
12. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008;26(10):1664–70.
13. Steele N., Zekri J., Coleman R. et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation nonsteroidal aromatase inhibitor failure. Breast 2006;15:430–6.
14. Carlini P., Michelotti A., Ferretti G. et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. Cancer Invest 2007;25:102–5.
15. Lonning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234–44.
16. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998;16:3439–60.
17. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;15:2812–23.
18. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. Proc. ASCO 2004;23:5; abstr 510.
19. Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8(3):219–25.
20. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. J Clin Oncol 1998;16:1669–76.
21. Gennari A. et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011;29:2144–9.
22. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2009;20:1771–85.
23. Stadtmayer E.A., O'Neill A., Goldstein L.J. et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2000;342:1069–76.
24. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B. et al. The role of BRCA1 in the cellular

- response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659–68.
25. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568–581.
26. Von Hoff D.D. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
27. Praga C., Trave F., Petroccione A. et al. Anthracycline- induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. Clinical measurement in drug evaluation. London: Wolfe Publishing, 1991; p. 132–42.
28. Trudeau M. First-line treatment of metastatic breast cancer. *Anti-cancer Drugs* 1996;7(Suppl 2):9–12.
29. Stockler M.R., Sourjina T., Grimison P. et al. A randomized trial of capecitabine (C), given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):39; abstr 1031.
30. Zielinski C., Gralow J., Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? *Ann Oncol* 2010;21(11):2145–52.
31. O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/ metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(9):1247–54.
32. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1980–6.
33. Jones S.E., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542–51.
34. Seidman A., Berry D., Cirincione C. et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc ASCO* 2004 (*J Clin Oncol* 2004);22:6; abstr 512.
35. Cortazar P., Johnson J.R., Justice R., Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 15); abstr 1013.
36. Mansutti M., Cavazzini G., Lorusso V. et al. Randomized, multicenter, phase III trial of docetaxel plus epirubicin (ET) with or without capecitabine (X) as first-line therapy for stage IV breast cancer (BC). *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 15):1034.
37. Peacock N.W., Infante J.R., Yardley D.A. et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 49); abstr 1032.
38. Kash J., Barlow W.E., Albain K.S. et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2-positive stage IV breast cancer. *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 49); abstr 1033.
39. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21.
40. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592–600.
41. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786–92.
42. Pegram M., Forbes J., Pienkowski T. et al. BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2007;1(25):18; abstr LBA100.
43. Wardley A., Anton-Torres A., Pivot X. et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: first efficacy results from the phase II MO16419 (CHAT) study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):101.
44. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. 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. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529–37.
45. Bartsch R., Wenzel K., Altorjai G. et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853–8.
46. Von Minckwitz G., Vogel P., Schmidt M. et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:185–4056.
47. Von Minckwitz G., Zielinski C., Maarteense E. et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *Proc ASCO* 2008; abstr 1025.
48. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–2006.
49. Extra J.M., Antoine E.C., Vincent-Salomon A. et al. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):102.
50. O'Shaughnessy J., Blackwell L., Burstein H. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Proc ASCO* 2008;abstr 1015.
51. Geyer C.E. et al.; EGF100151. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
52. Wagner L., Wang M., Miller K. et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):239 (abstr).
53. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl): abstr LBA1011.
54. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–9.
55. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76.
56. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Support Care Cancer* 2007;15:1243–9.
57. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–9.