



Клиническое мышление и клинические рекомендации: где золотая середина в терапии метастатического рака молочной железы

М.В. Копп

Адрес для переписки: Михаил Валериевич Копп, mvkopp@mail.ru

В статье проанализированы важнейшие изменения, произошедшие в лекарственной терапии метастатического рака молочной железы за последние годы. Использование клинических рекомендаций не противоречит индивидуальному подходу к лечению рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, доказательная медицина, клинические рекомендации

Долгое время, вплоть до последней трети прошлого века, при определении тактики обследования и лечения врачи опирались на собственный опыт или мнение компетентных коллег. В 1970-х гг. был предложен новый критический подход, основанный на том, что используемый метод характеризуется доказанной максимальной эффективностью и минимальным риском. Этот подход, получивший название *evidence based medicine* (доказательная медицина), был признан определяющим стандартом в здравоохранении. Уровней доказательности пять. Максимальный I уровень соответствует доказательствам, полученным в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Самый низкий V уровень доказательности соответствует доказательствам, основанным на клинических случаях. Благодаря

клиническим исследованиям отношение к оценке шансов больного на терапевтический результат изменилось, появилось понятие «отношение рисков». Участие врачей в клинических исследованиях значительно повысило их профессиональный уровень.

В США, по крайней мере на официальном уровне, не существует такого понятия, как недоказательная медицина. В России доказательная медицина еще не заняла главенствующее положение. Бытует мнение, что только 20% российских врачей следуют принципам доказательной медицины. Многие врачи уверены, что у постсоветской медицины особый путь, лечить надо не болезнь, а больного, клиническое мышление прежде всего. Что касается клинических рекомендаций, они не учитывают национальные особенности. Как известно, истина посередине, но в данном случае ближе к клиническим рекомендациям.

Итак, что же изменилось за последние 10–15 лет в принципиальных подходах к терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ)? Стало очевидно, что метастатический РМЖ – хроническое неизлечимое заболевание. Стремление радикально вылечить пациенток с метастатическим РМЖ в лучшем случае не достигает цели, в худшем сокращает продолжительность их жизни и резко снижает ее качество. При планировании терапии метастатического РМЖ следует в первую очередь стремиться к улучшению или сохранению качества жизни. Увеличение достаточно абстрактной для конкретной больной медианы общей выживаемости, к чему призывают многочисленные современные клинические исследования, должно быть на втором плане. Возможно, такое суждение кому-то покажется крамольным. Тем не менее мы хорошо оперируем понятием «соотношение „цена – качество“» при покупке автомобиля. Точно так же должно быть сбалансировано стремление любой ценой продлить жизнь со стремлением продлить ее качественную составляющую.

Революционные изменения во взглядах на лекарственное лечение метастатического РМЖ произошли, когда в клиническую практику триумфально стали входить таргетные, то есть целевые, препараты, которые синтезировались с вполне



определенной целью – заблокировать химические реакции в опухолевой клетке, характерные именно для нее. Затем пришло понимание, что по-настоящему таргетным является препарат тамоксифен, который начали применять еще в 1970-х гг. Ретроспективный анализ лечения больных метастатическим РМЖ позволил онкологам ответить на вопрос, почему больные РМЖ по-разному отвечают на терапию тамоксифеном.

Изменения в терапии РМЖ произошли благодаря разработке и внедрению доступных методик определения рецепторов стероидных гормонов и рецепторов эпидермального фактора роста. Внедрение современных технологий по сути означает индивидуализацию терапии по принципу «правильное лекарство – правильному пациенту». Индивидуализация терапии очень важна еще и потому, что, с одной стороны, появилось очень много эффективных препаратов, с другой – стоимость лечения одного больного возросла в десятки и сотни раз. Традиционная химиотерапия проводится в течение нескольких месяцев, редко – до года. Таргетные же воздействия могут продолжаться годы. Возникла проблема определения четких, достаточно узких показаний к назначению конкретного препарата.

Некоторые исследования, указывающие на оптимальный вид лечения, из-за высокой стоимости не могли проводиться в рутинной клинической практике. Назрела острая необходимость разработки и утверждения более доступных критериев отбора пациентов, действительно нуждающихся в сверхдорогом лечении, которое с большой долей вероятности растянется на годы. Тогда же стало понятно, что самое агрессивное лечение не всегда самое лучшее и часть больных онкологи «перелечивают».

Попытки научно обосновать группы прогноза при РМЖ предпринимались в течение многих лет. До сих пор остаются неоспоримыми факторы прогноза, такие как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, возраст па-

циенток. С огромным энтузиазмом специалисты восприняли открытие молекулярно-генетических подтипов РМЖ, в корне изменившее подходы к терапии. Но широкого внедрения, даже в высокоразвитых странах, исследование молекулярно-генетического подтипа РМЖ не получило из-за высокой стоимости. Важным этапом на пути внедрения подхода с позиции доказательной медицины к лечению РМЖ любой стадии стало определение так называемых суррогатных подтипов РМЖ. Заметим, что определение суррогатных подтипов не требует значительных дополнительных материальных и временных затрат. Сегодня определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона, рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2) и маркера пролиферации Ki-67 доступно во всех регионах Российской Федерации. На основании результатов исследования экспрессии названных рецепторов и маркера Ki-67 определяют суррогатный подтип РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-положительный (нелюминальный) и трижды негативный). Таким образом, уже на этапе первичного морфологического исследования опухоли можно выделить больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, тех, кто нуждается в более агрессивном лечении.

Коренным образом изменилось отношение к гормонотерапии при гормонопозитивном РМЖ. Были конкретизированы оптимальные сроки и режимы. В последние годы было доказано, что продление адъювантной гормонотерапии тамоксифеном до десяти лет значительно уменьшает риск прогрессирования и риск развития рака противоположной молочной железы. Был изучен и внедрен режим адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы и режим переключения с тамоксифена на ингибиторы ароматазы. Специалисты продолжают изучать вопрос, связанный с увеличением продолжительности адъювантной гормонотерапии РМЖ до десяти лет.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования, в котором участвовали 1918 пациенток с первично операбельным РМЖ. После проведения стандартной адъювантной гормонотерапии больные продолжали получать летрозол до десяти лет. Пациенткам контрольной группы назначали плацебо. Продление адъювантной терапии ингибиторами ароматазы до десяти лет способствовало значимому повышению показателей выживаемости без признаков заболевания и снижению частоты случаев контралатерального РМЖ в сравнении с плацебо (отношение рисков (ОР) для рецидива заболевания или развития контралатерального РМЖ 0,66; $p=0,01$). В то же время показатели общей выживаемости при использовании ингибиторов ароматазы не превышали аналогичных показателей в группе плацебо [1].

Очень важным с клинической точки зрения было внедрение понятия висцерального криза. Под ним понимают множественные метастатические поражения внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функции, создающие угрозу жизни больного. Понятие «висцеральный криз» могло появиться только исходя из концепции определяющего значения качества жизни. Естественно, что в реальной практике мы оцениваем скорее не наличие, а отсутствие висцерального криза. Так, несколько (от одного до трех) метастазов малого размера в печени или легких, не прилегающих к крупным сосудам, явно свидетельствуют об отсутствии висцерального криза. В этом случае при гормоночувствительном метастатическом РМЖ предпочтение отдается гормонотерапии.

Сегодня доказана возможность проведения нескольких последовательных успешных линий гормональной терапии при РЭ-положительном метастатическом РМЖ. Длительная гормонотерапия позволяет не только добиться объективного ответа или длительной стабилизации заболевания, но и сохранить качество жизни боль-

Онкология



ных. Диссеминированный РМЖ является неизлечимым хроническим заболеванием, но, чем позднее возникнет необходимость перехода с гормонотерапии на цитотоксическую терапию (при развитии висцерального криза), тем длительнее будет период обычной жизни, без тяжелых нежелательных эффектов лекарственной противоопухолевой терапии.

Расширение спектра препаратов для гормонотерапии РМЖ – новая строка в «технологической карте» терапии диссеминированного РМЖ. В последние годы кроме давно используемых в гормонотерапии РМЖ тамоксифена и ингибиторов ароматазы успешно применяется фулвестрант. Это первый представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Препарат действует как высокоселективный антагонист эстрогенных рецепторов, полностью блокируя эффекты эстрогенов. В рандомизированном исследовании показано, что оптимальная доза фулвестранта – 500 мг. В отличие от фулвестранта 250 мг фулвестрант 500 мг снижал риск прогрессирования заболевания на 20% (ОР 0,80; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94; $p=0,006$) [2]. Большой интерес представляет новый, недавно зарегистрированный высокоэффективный режим гормонотерапии диссеминированного РМЖ – «экземестан + эверолимус» после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы. Данный режим достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа в сравнении с одним экземестаном у пациентов с РЭ-положительным HER2-отрицательным диссеминированным РМЖ после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами ароматазы [3].

Последовательное применение трех-четырёх линий гормонотерапии стало в настоящее время реальностью. Именно успехи гормонотерапии в большей степени сделали диссеминированный РМЖ

хроническим медленно протекающим заболеванием.

Прекрасные успехи достигнуты в терапии HER2-положительного РМЖ. Совсем недавно выживаемость больных HER2-положительным РМЖ была удручающе низкой. Пациентки быстро умирали от прогрессирующих висцеральных и церебральных метастазов. В настоящее время возможен длительный контроль болезни. Анти-HER2-терапия началась с таргетного препарата трастузумаб. Трастузумаб позволил добиться значительного увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Доступны результаты более чем 50 клинических исследований трастузумаба в лечении HER2-положительного диссеминированного РМЖ в комбинации с различными химиопрепаратами – паклитакселом, доцетакселом, капецитабином, винорелбином, гемцитабином или с комбинациями этих препаратов. Причем в большинстве случаев дополнение трастузумаба приводило к достоверному увеличению общего объективного ответа до 75–84%, времени до прогрессирования и общей выживаемости. Не вызывает сомнения, что режим лекарственной терапии HER2-положительного диссеминированного РМЖ должен включать анти-HER2-препарат.

На основании результатов исследования HERA трастузумаб в настоящее время применяется в качестве одногочной адьювантной терапии для HER2-положительно-первично операбельного РМЖ. В исследовании HERA участвовали 5090 больных с регионарными (pN+) метастазами и без регионарных (pN0) метастазов. После среднего периода наблюдения (один год) относительная частота рецидива заболевания в группе трастузумаба снизилась на 44%, а абсолютное увеличение медианы безрецидивной выживаемости достигло 8,4% ($p<0,0001$) [4].

Вызывает интерес новая форма трастузумаба для подкожного введения в фиксированной дозе 600 мг. В неоадьювантном исследо-

вании III фазы NannaH сравнивали эффективность и безопасность подкожного введения препарата с таковыми стандартной формы внутривенного введения трастузумаба у пациенток с HER2-положительным РМЖ на ранних стадиях [5]. Подкожное введение трастузумаба занимает около пяти минут, а инфузия препарата в форме для внутривенного введения – более 30 минут. Таким образом, трастузумаб в виде подкожных инъекций является очень удобной для больных и персонала альтернативой внутривенной формы трастузумаба.

Принципиально важным моментом в терапии HER2-положительного РМЖ стало появление нового анти-HER2-таргетного препарата пертузумаба. Пертузумаб относится к ингибиторам димеризации HER2-рецепторов. Димеризация HER2 – это образование пар между HER2-рецептором и другими HER-рецепторами (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4), также находящимися на поверхности опухолевой клетки. Важно, что механизмы действия пертузумаба (на пары HER2 с другими HER-рецепторами) и трастузумаба (только на HER2) дополняют друг друга, поскольку оба препарата связываются с HER2-рецептором, но в разных областях. Целью применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией является максимальное блокирование сигнальных путей. Двойная блокада рецепторов HER2 трастузумабом и пертузумабом (в России два препарата выпускаются в одной упаковке под названием Бейодайм) высокоэффективна при метастатическом РМЖ.

В исследовании III фазы CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab and TRAstuzumab – Клиническая оценка пертузумаба и трастузумаба), посвященном оценке эффективности и переносимости комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел», добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу привело к рекордному увеличению выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 56,5 месяца (95% ДИ 49,3 – не достигнута) в группе



пертузумаба и 40,8 месяца (95% ДИ 35,8–48,3) в группе без пертузумаба. Разница 15,7 месяца была статистически значимой (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования была на 6,3 месяца больше при добавлении пертузумаба (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,80). Пертузумаб увеличивал продолжительность ответа на 7,7 месяца [6].

Множество проведенных клинических исследований, появление новых данных существенно расширили информационное поле практического врача. Сегодня невозможно представить, что знаний, которые врач получает при прохождении очередного цикла усовершенствования, хватит на пять лет. Потребность в получении новой информации способствовала развитию системы непрерывного профессионального образования. Кроме того, сегодня онкологи в повседневной работе могут опираться на клинические рекомендации профессиональных сообществ: Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Российского общества онкомамологов

(РООМ), Ассоциации онкологов России (АОР). Изменения, которые авторитетные эксперты регулярно вносят в рекомендации, базируются на данных крупных рандомизированных клинических исследований и имеют высокий уровень доказательности. В настоящее время практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей RUSSCO, размещенные на сайте организации, доступны каждому российскому онкологу-химиотерапевту. Доступность алгоритмов терапии РМЖ для молодых специалистов – это путь внедрения принципов доказательной медицины в данной области. Сегодня мы имеем дело с «компьютерным» поколением не только молодых специалистов, но и пациентов. Все чаще больные при обсуждении плана лечения с врачом стремятся получить информацию об эффективности лечения и ссылку на доказательную базу. Неужели места клиническому мышлению не осталось? Осталось.

При метастатическом РМЖ мы вправе ожидать эффекта и в третьей, и в четвертой линии терапии.

В клинических рекомендациях, сформулированных по итогам многоцентровых рандомизированных исследований, говорится о первой или второй линии. Чаще в третьей линии рекомендуется или терапия на выбор лечащего врача (вот где требуется по-настоящему клиническое мышление!), или участие в клинических исследованиях, что для третьей и последующих линий терапии весьма проблематично. И так, диалектика, как всегда, торжествует. Простор для грамотного творчества остается.

Как видим, нет принципиального противоречия между традиционным российским «лечить не болезнь, а больного» и современным высокотехнологичным подходом. Этот подход является следствием клинических рекомендаций, в основе которых лежат результаты клинических исследований, и учитывает подтипы опухоли, индивидуальные особенности больных и многочисленные социальные факторы. Качество жизни – новый актуальный вектор в подходе к определению тактики терапии при метастатическом РМЖ. ☺

Литература

1. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 3. P. 209–219.
2. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 30. P. 4594–4600.
3. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.
4. Piccart M.J., de Valeriola D., Dal Lago L. et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond // Breast. 2005. Vol. 14. № 6. P. 439–445.
5. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 9. P. 869–878.
6. Swain S.M., Clark E., Baselga J. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 20. P. 1964–1965.

Clinical Thinking and Clinical Recommendations: Where the Golden Mean in drug Therapy of Metastatic Breast Cancer

M.V. Kopp

Medical University 'Reaviz', Samara

Contact person: Mikhail Valeryevich Kopp, mvkopp@mail.ru

In the article analyzes major changes in drug therapy of metastatic breast cancer that occurred in recent years. The use of clinical recommendations does not contradict the individual breast cancer treatment.

Key words: breast cancer, evidence-based medicine, clinical recommendations

Онкология