



Пожелания и предложения по дополнениям просьба
отправлять на корпоративную почту РООМ:
info@breastcancersociety.ru
генеральному директору РООМ Палтуеву Р. М.

www.breastcancersociety.ru
www.breastcancergroup.net

www.bcguidelines.ru
www.abcguidelines.ru

Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2023 (Гормонотерапия мРМЖ)

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем,
связанных со здоровьем: **C50**

Возрастная группа: **взрослые**

Разработчик:
Российское общество онкомаммологов

ВЕРСИЯ 3.0

Гормонотерапия мРМЖ

Метастатический РМЖ люминального типа (ER+, HER2-) – волнообразно протекающее заболевание с высокой частотой метастазирования в кости.

Все пациентки с люминальным РМЖ, не нуждающиеся вначале ХТ (симптомные метастазы, висцеральный криз), должны получать эндокринотерапию в качестве основного метода лекарственной терапии. При прогрессировании на первой линии терапии (при отсутствии признаков висцерального криза) эндокринотерапия может быть продолжена.

Следует учитывать, что выигрыш от назначения эндокринотерапии (ЭТ) у больных РМЖ с низкой экспрессией ER (1–10 %) недостаточно доказан; решение о лечебной тактике (ХТ vs ЭТ) у больных данной группы должно быть строго индивидуальным с учетом всех имеющихся клинических и морфологических факторов.

Критерии висцерального криза*. Висцеральный криз определяется как тяжелая дисфункция органов, которая характеризуется выраженными клиническими симптомами, лабораторными изменениями и быстрым прогрессированием заболевания. Висцеральный криз является клиническим показанием для назначения более быстрой и эффективной терапии (ХТ), поскольку другой вариант лечения при прогрессировании, вероятно, будет невозможен.

Опции эндокринотерапии у пациенток в пременопаузе ограничены использованием ****тамоксифена**, который, как правило, использовался ранее в адъювантных режимах. Кроме того, эффективность терапии ****тамоксифеном** при мРМЖ низка, что делает актуальным выключение функции яичников (лекарственным или хирургическим путем). Дальнейшая эндокринотерапия соответствует таковой при менопаузе.

Важнейшим фактором для выбора эндокринного режима является безрецидивный интервал, согласно которому опухоли делятся на гормоночувствительные и гормонорезистентные.

Критерии гормоночувствительности/ гормонорезистентности*:

Гормоночувствительность люминального РМЖ определяется отсутствием прогрессирования заболевания на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии и в течение 1 года после ее окончания; в такой клинической ситуации возможно повторное назначение ранее использованных эндокринных агентов.

Первичная гормонорезистентность (гормонорефрактерность) – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I–III стадии в течение первых 2 лет адъювантной эндокринотерапии; кроме того, первичной гормонорезистентностью трактуют прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес эндокринотерапии у больных мРМЖ.

Вторичная гормонорезистентность – прогрессирование люминального РМЖ у пациенток с РМЖ I–III стадии на фоне проводимой адъювантной эндокринотерапии после 2 лет от ее начала, а также в течение первого года после ее окончания. Кроме того, вторичной гормонорезистентностью трактуют прогрессирование заболевания у больных с метастатическим люминальным РМЖ в срок после 6 мес от начала эндокринотерапии. У пациенток с гормонорезистентностью требуется смена режима эндокринотерапии.

Прогрессирование заболевания после трех последовательных линий является признаком нечувствительности опухоли к эндокринотерапии и является основанием для перехода на дальнейшую ХТ.

Последовательное применение нескольких линий гормонотерапии: антиэстрогенов (***тамоксифена*, ***фулвестранта*), ингибиторов ароматазы нестероидных (*летрозоло* или ***анастрозола*), стероидных ингибиторов ароматазы (*эксеместана*), прогестинов (*мегестрала*) позволяет относительно долго сохранять высокое качество жизни данной категории больных. Приоритетность и последовательность назначения той или иной линии гормонотерапии рассматриваются индивидуально в каждой конкретной ситуации и зависят от возраста больной, длительности безрецидивного периода, эффективности предшествующей гормонотерапии, сопутствующей патологии и т. д.

Высокая эффективность гормонотерапии в анамнезе позволяет предполагать хороший эффект последующей терапии препаратами гормонального действия. Назначение ***тамоксифена* производится как в менопаузе, так и в репродуктивном периоде, ингибиторы ароматазы применяются только в менопаузе. Больным с гиперэкспрессией HER-2 в периоде постменопаузы предпочтительно назначение ингибиторов ароматазы.

Наряду с ****тамоксифеном** может применяться и *торемифен*, который близок к *тамоксифену* по активности и эффективности при лечении распространенного РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Тамоксифен** и торемифен относятся к соединениям, связывающимся с эстрогенными рецепторами (SERM) и влияющим на их активность в различных тканях по-разному. Проявляя антиэстрогенную активность на уровне эпителия молочных желез, они могут действовать как эстрогены в некоторых других тканях. Эстрогенный и, соответственно, побочный эффект этих соединений неодинаков. ****Тамоксифен** обладает более выраженным эстрогенным действием в отношении эндометрия и развития венозных тромбозов, чем *торемифен* и другие.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Гормонотерапия и комбинированная терапия при мРМЖ

Период менопаузы

Эндокринотерапия у больных в менопаузе должна проводиться на фоне овариальной супрессии (хирургической или лекарственной – путем введения аналогов ГРГ).

I линия – назначение после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб), ****фулвестрант** ± ****рибоциклиб**, ****фулвестрант** ± палбоциклиб (у пациенток, получавших гормонотерапию ранее).

Комментарий: при выборе режима комбинированной ЭТ с CDK4/6 ингибиторами, при возможности, следует отдать предпочтение рибоциклибу в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом ввиду убедительного увеличения общей выживаемости при назначении в качестве первой линии [295], [427], [428], [429]. Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии рибоциклиба: в исследовании

MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (с рибоциклибом) vs 51,4 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило – 24 %; в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (с рибоциклибом) vs 48 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило – 34 %; в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес (с рибоциклибом) vs 51,8 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило – 33 %.

II линия – назначение после овариальной супрессии – ингибиторы ароматазы ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии) **фулвестрант ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии), ингибиторы ароматазы + **эверолимус. **Фулвестрант ± **алпелисиб – для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+).

III линия – после овариальной супрессии ингибиторы ароматазы + **эверолимус, если режим не использовался ранее. Фулвестрант (если не использовался ранее). Абемациклиб в монотерапии – при прогрессировании на фоне ЭТ и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

Хирургическая кастрация целесообразна при прогрессировании опухолевого процесса при персистирующих кистах яичников, а также при недостижении статуса менопаузы по лабораторным данным (по уровню эстрадиола) у больных, получающих аналоги ГРГ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Период постменопаузы

I линия – ингибиторы ароматазы ± ингибиторы циклинзависимых киназ (рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб), **фулвестрант ± **рибоциклиб, **фулвестрант ± палбоциклиб (у пациенток, получавших гормонотерапию ранее).

Комментарий: при выборе режима комбинированной ЭТ с CDK4/6 ингибиторами, при возможности, следует отдать предпочтение рибоциклибу в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом ввиду убедительного увеличения общей выживаемости при назначении в качестве первой линии [295], [427], [428], [429]. Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии рибоциклиба: в исследовании

MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (с рибоциклибом) vs 51,4 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 24 %; в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (с рибоциклибом) vs 48 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 34 %; в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес (с рибоциклибом) vs 51,8 мес (без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 33 % [295], [427], [428], [429].

II линия – ингибиторы ароматазы ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии) **фулвестрант ± CDK4/6 ингибиторы (если не использован режим в первой линии), ингибиторы ароматазы + **эверолимус. **Фулвестрант ± **алпелисиб – для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+).

III линия – ингибиторы ароматазы + **эверолимус, если режим не использовался ранее. Фулвестрант (если не использовался ранее). Абемациклиб в монотерапии – при прогрессировании на фоне ЭТ и одной или нескольких линий ХТ. Прогестины.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Нестероидные антиэстрогены **тамоксифен и торемифен обладают различным по направленности действием в различных тканях. На эпителий молочной железы они действуют как антиэстрогены, на эндометрий – как эстрогены (хотя в последнем случае неблагоприятное влияние **тамоксифена выражено в значительно большей степени). Применение **тамоксифена сопровождается рядом побочных эффектов, среди которых, как правило, описывают железисто-кистозную гиперплазию эндометрия, в редких случаях – развитие рака эндометрия, тромбоэмболии легочных сосудов, стенокардии. У женщин репродуктивного возраста частым осложнением применения **тамоксифена является образование кист яичников, сопровождающееся продукцией больших количеств эстрогенов. Частота образования кист в пременопаузе составляет 34–49 %, а у больных в менопаузе – 1,1 %.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Уровень эстрадиола в сыворотке может, по крайней мере, в течение определенного периода времени достигать 1305–3765 пмоль/л.

Кисты яичников на фоне применения **тамоксифена могут исчезать самостоятельно, но, если этого не происходит, обсуждается применение одновременно с **тамоксифеном агонистов ГТ-РГ, о чем уже говорилось выше.

У большей части женщин, у которых на фоне ХТ наступала менопауза, в последующем при проведении терапии ****тамоксифеном** или ингибиторами ароматазы цикл мог восстанавливаться, что требует постоянного контроля за уровнем эстрогенов и гонадотропинов.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Если ХТ не приводит к выключению менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, у них тем не менее наблюдается снижение овариального резерва. Это фиксируется по изменению таких параметров, как гонадотропины, эстрадиол, антимюллеров гормон, ингибин В и некоторые другие.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

В противоположность нестероидным агонистам эстрогенов стероидный селективный антиэстроген ****фулвестрант** является антагонистом эстрогенов, не обладающим эстрогеноподобной активностью. От нестероидных антиэстрогенов препарат отличают также более высокая связываемость с рецепторами эстрогенов и лучшая переносимость.

К группе агонистов ЛГ-РГ относятся следующие препараты: 1) ****бусерелин** (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней); 2) ****гозерелин** (3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней); 3) ****лейпрорелин** (3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), 4) ****трипторелин**. Широко используются депонированные средства. Торемифен – 60 мг/сутки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Анастрозол** (1 мг один раз в день) = 4,2% полных Рм + 8,4% частичных Рм + 31,1% стабилизации у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Летрозол (2,5 мг/сутки) в сравнении с ****тамоксифеном** (20 мг/сутки) соотв. в группах 453 и 454 больных распространенным РМЖ = медиана времени до прогрессирования – соотв. 9,4 и 6,0 мес, медиана ПЖ – 34 и 30 мес.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Летрозол + рибоциклиб, фулвестрант + рибоциклиб

Результаты трех РКИ III фазы демонстрируют значимый выигрыш в увеличении общей выживаемости при добавлении к эндокринотерапии Рибоциклиба в дозе 600мг в сутки, прием 3 недели, далее 1 неделя перерыв:

- в исследовании MONALEESA 2 у пациенток в менопаузе медиана ОВ составила 63,9 мес (летрозол с рибоциклибом) vs 51,4 мес (летрозол без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 24 %;
- в исследовании MONALEESA 7 у пациенток в пременопаузе медиана ОВ 58,7 мес (ЭТ с рибоциклибом) vs 48 мес (ЭТ без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 34 %;
- в исследовании MONALEESA 3 у пациенток в менопаузе для первой линии терапии медиана ОВ достигла 67,6 мес (фулвестрант с рибоциклибом) vs 51,8 мес (фулвестрант без рибоциклиба), снижение риска смерти составило 33 % [295], [427], [428], [429].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Летрозол + палбоциклиб

Летрозол (2,5 мг/сутки внутрь ежедневно) + палбоциклиб (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали преимущество перед терапией одним летрозолом в значимом увеличении медианы до прогрессирования (PALOMA-1: 20,2 vs 10,2 мес, HR 0,49; PALOMA-2: 24,8 vs 14,5 мес, HR 0,58) и частоты достижения объективного ответа.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Ингибиторы ароматазы + абемациклиб

Абемациклиб ежедневно по 300 мг в сутки (в 2 приема) в комбинации с ИА продемонстрировал эффективность в первой линии (исследование MONARCH-3) в существенном увеличении уровня объективного ответа (59 vs 44 %) и значимом увеличении медианы до прогрессирования (не достигнута vs 14,7 мес, HR 0,54, p <0,05).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Эксеместан (25 мг/сут) в сравнении с ****тамоксифеном** в качестве первой линии терапии распространенного РМЖ у пациенток в периоде постменопаузы = соотв. 44, % и 30 % Рм, медиана ПЖ – соотв. 11 и 7 мес.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Фулвестрант** (500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг) в 1-й и 15-й дни). Медиана ОВ составила 26,4 мес в группе 500 мг и 22,3 мес в группе 250 мг ($p = 0,02$). Существенных отличий по токсичности между группами не зарегистрировано. Исследование CONFIRM: 7,5% пациентов были предпочтены тамоксифеном, 42,5 % – ингибиторами ароматазы после адъювантной терапии, 48,3 % на момент включения были с прогрессией при адъювантной терапии (в инструкции отражено как прогрессия после терапии местно-распространенных форм), 35,9 % – с прогрессией при 1-й линии терапии первично мРМЖ (в инструкции отражено как прогрессирование первично диссеминированных форм) при ER(+)/HER(+)-статусе.

При висцеральных метастазах клинический эффект ****фулвестранта** по разным исследованиям (CONFIRM, 020–021, и др.) достигает 50 %.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

****Фулвестрант** (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) в сравнении с ****анастрозолом** (1 мг внутрь ежедневно) в терапии первой линии мРМЖ [305].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

****Фулвестрант + палбоциклиб**

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + *палбоциклиб* (ингибитор CDK 4/6; внутрь в дозе 125 мг ежедневно в течение 3 нед с недельным перерывом) показали во второй линии значимую клиническую эффективность по сравнению с одним ****фулвестрантом** в рандомизированном исследовании PALOMA-3 (увеличение медианы времени до прогрессирования с 4,6 мес до 9,5 мес; $p < 0,0001$) [306].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

****Фулвестрант + абемациклиб**

Фулвестрант – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + *абемациклиб* по 300 мг/сутки внутрь (в 2 приема ежедневно

до прогрессирования или неприемлемой токсичности) продемонстрировали высокую эффективность во второй линии терапии (исследование MONARCH-2) в отношении объективного ответа (48 vs 21%), медианы ВБП (16,4 vs 9,3 мес, HR 0,55) и медианы ОВ (46,7 vs 37,3 мес, HR 0,757, $p = 0,01$).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

****Фулвестрант + алпелисиб**

Фулвестрант (500 мг в/м 1 раз в мес; в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб (300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды) – режим показан для пациентов с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*) с прогрессированием заболевания вовремя/после проведения режимов ЭТ.

Результаты III фазы рандомизированного исследования SOLAR-1 продемонстрировали преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фулвестрантом у больных с HR+/HER2- распространённым РМЖ с наличием мутации *PIK3CA* в опухоли в увеличении медианы ВБП (11,0 мес vs 5,7 мес; HR 0,65, 95 % ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$), увеличении частоты объективных ответов (26,6% vs 12,8%), в том числе и у пациентов с измеряемыми очагами (35,7% vs 16,2 %). Комбинация алпелисиб + фулвестрант показала значимую эффективность по сравнению с одним фулвестрантом в 1–2 линии терапии, в том числе у пациенток, получавших лечение CDK4/6-ингибиторами.

Монотерапия абемациклибом (400 мг/сутки внутрь в 2 приема ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности) в исследовании II фазы MONARCH-1 продемонстрировала эффективность у пациенток, предлеченных с применением ХТ или гормонотерапии: медиана ВБП составила 6,0 мес, уровень объективного ответа – 20%.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Эксеместан (25 мг/сут) + **эверолимус (10 мг/сут) внутрь ежедневно у больных при резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (летрозолу или **анастрозолу).

У больных с прогрессированием на ИА (BOLERO-2) терапия «эверолимус + эксеместан» привела к значимому увеличению медианы ВБП (7,8 мес vs 3,2 мес, HR 0,45, $p < 0,0001$).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Прогестины, наиболее часто применяемые в гормонотерапии РМЖ, – ****медроксипрогестерон и мегестрол.**

Мегестрол ацетат (40 мг внутрь 4 раза в день) = 4,3 % полных Рм + 7,9 % частичных Рм + 28,5 % стабилизаций у больных распространенным РМЖ в периоде постменопаузы.

Поддерживающая гормонотерапия рекомендуется больным с быстро прогрессирующим, агрессивным ГР+ РМЖ после достижения клинического эффекта от ХТ 1-й линии (контроль заболевания после 4–8 циклов ХТ 1-й линии) и не получавшим гормонотерапию в 1-й линии.

****Фулвестрант** – 500 мг в/м 1 раз в мес (в первый месяц – по 500 мг в 1-й, 15-й и 28-й дни). **Выживаемость без прогрессирования.** Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне фулвестранта в исследовании FANCY составила 16,1 мес. Или поддерживающая гормонотерапия ИА: ****анастрозол** (1 мг/сут 1 раз в день); ****летрозол** (2,5 мг/сутки) + ****эксеместан** (25 мг/сутки).

Результаты ретроспективных исследований поддерживающей гормональной терапии РМЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получивших поддерживающую терапию, при терапии фулвестрантом составила 16,3 мес и более чем в 2 раза превысила медиану ВБП в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию. Различия в ВБП транслировались как различия в ОВ. Медиана ОВ в группе больных, получивших поддерживающую терапию, составила 48,1 мес и была на 18,1 мес больше по сравнению с медианой ОВ в группе больных, не получавших поддерживающую гормонотерапию.

Репринт напечатан при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70. Тел. +7(495)967–12–70. www.novartis.ru

Репринт напечатан при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», ее работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Номер одобрения:
623103.2/Onco/e-print/04.23/1

Общая выживаемость считается «золотым стандартом» для оценки клинической пользы противоопухолевой терапии¹⁻³

Общая выживаемость^{1,2} –

это самая предпочтительная конечная точка
для адекватной оценки выживаемости
при проведении исследований рака молочной железы

~70%
пациентов:

Прожить
как можно
дольше⁴

~60%
ОНКОЛОГОВ:

Продлить
жизнь!⁵



1. US Food and Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Available at: <https://www.fda.gov/media/71195/download> дата последнего доступа: 15.04.2022

2. https://www.ama-europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medical-products-man-revision-5_en.pdf дата последнего доступа 15.04.2022

3. Hurvitz SA. Evaluating options for the treatment of metastatic breast cancer: progression-free survival as an endpoint. Cancer Treat Rev. 2011 Nov;37(7):495-504

4. Pfizer Oncology. «Meaningful goals in the management of mBC». June 2017. (Online-Accessed 20 May 2019).

Available:https://www.breastcancerjournal.com/sites/default/files/section-pdf/mBC_goals_ whitepaper_final_with_date.pdf.

5. Zanotti G, Hunger M, Perkins J, Horblyuk, Martin M. Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2-post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States. BMC Cancer. 2017;17(1):393.

При поддержке ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел. +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

617608/onco/A4/03.23



