

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.75-88>
УДК: УДК 618.19-006.6



Практичні рекомендації щодо лікування хворих на рак грудної залози (повідомлення 2)

Мужичук О.В.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Пономарьов І.М.², ORCID 0000-0003-1816-6634, e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Practical recommendations for the treatment of patients with breast cancer (article 2)

Muzhychuk O.V.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Ponomariov I.M.², ORCID 0000-0003-1816-6634, e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

рак грудної залози, лікування.

Для кореспонденції:

Мужичук Олексій Володимирович
Харківський національний медичний
університет Міністерства охорони
здоров'я України, кафедра онкології;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна,
61022;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Мужичук О.В., Пономарьов І.М., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найбільш розповсюджених злоякісних захворювань у жінок у світі. Останніми роками його частка складає близько 20% від усієї пухлинної патології у жінок. Щорічний стандартизований показник приросту захворюваності в Україні склав 1,8% за останні 10 років. Кумулятивний ризик розвитку РГЗ становить 5,4% при тривалості життя 74 роки.

Лікування хворих на РГЗ має плануватися за участю кількох фахівців, включаючи онкохірурга, радіолога та хіміотерапевта, а також за можливості патоморфолога, що дозволить найкращим чином поєднати локальні та системні методи терапії пухлини.

Мета роботи – систематизувати, узагальнити, представити в наочній формі дані наукових досліджень стосовно сучасних підходів щодо діагностичних заходів, руху хворих та послідовності лікувальних підходів при місцево-поширеному та метастатичному РГЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Стаття охоплює сучасні повнотекстові публікації та протоколи обстеження і лікування хворих на РГЗ, які були отримані з міжнародних та вітчизняних джерел та баз даних (е-каталог Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, Web of Science, Core Collection, PubMed).

Результати. Місцево-поширений первинно-неоперабельний інвазивний рак грудної залози, і зокрема інфільтративно-набрякова форма, є первинно-неоперабельними і вимагають призначення медикаментозної терапії на першому етапі лікування. Передопераційної медикаментозної терапії також потребують тричинегативні та HER2-залежні пухлини. Локальне лікування (хірургічне, променеве) на першому етапі не показано. Основною метою медикаментозної терапії при первинно-неоперабельних формах РГЗ є зменшення розмірів пухлини з метою досягнення операбельного стану.

Передопераційна медикаментозна терапія при первинно-неоперабельних формах РГЗ проводиться за тими ж правилами, що і при первинно-операбельних.

Терапія ізольованих місцевих рецидивів має за мету повне одужання і повинна проводитися аналогічно лікуванню первинної пухлини з підключенням необхідних методів діагностики і лікування (схеми наведені в першому повідомленні).

Лікування розповсюдженого, дисемінованого РГЗ є паліативним і направлено на поліпшення якості життя та збільшення його тривалості. Основним методом лікування метастатичної хвороби є медикаментозна терапія. Єдиного стандарту лікування метастатичного РГЗ не існує. Вибір варіанту медикаментозної терапії здійснюється з урахуванням біологічних маркерів та клініко-анамнестичних особливостей хворого.

За умов застосування індивідуальних підходів до лікування хворих на РГЗ, цілком можливим є збільшення як безрецидивної, так і загальної виживаності, зменшення кількості ускладнень та токсичних проявів, підвищення комплаєнтності

пацієнок та поліпшення якості їх життя. Систематизація та індивідуалізація схем лікування залежно від стадії пухлинного процесу та біологічних властивостей пухлини надає можливість лікарю-практику чітко спланувати та спрогнозувати види та послідовність протипухлинної терапії.

Висновки. Поглиблення наших знань щодо патогенезу РГЗ буде сприяти більш зваженому впровадженню індивідуальних підходів до лікування хворих на цю патологію. Постійний пошук обов'язково приведе до появи нових груп лікарських засобів, які можливо змінять існуючі на сьогодні стандарти лікування. Застосування нових патогенетично виправданих методів біологічної, гормональної, таргетної терапії в сучасних стандартах лікування дозволить підвищити як безрецидивну, так і загальну виживаність хворих.

Для цитування:

Мужичук О.В., Пономарьов І.М. Практичні рекомендації щодо лікування хворих на рак грудної залози (повідомлення 2). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 75–88. DOI <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.75-88>

Key words:

breast cancer, treatment.

For correspondence:

Muzhychuk Oleksiy Volodymyrovych
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Oncology;
4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Muzhychuk O.V., Ponomaryov I.M., 2022

ABSTRACT

Background. Breast cancer is one of the most widespread malignant diseases among women in the world. For the last few years, its rate has constituted about 20% of all tumor diseases in women. The annual standardized morbidity growth rate in Ukraine was 1,8% in the last decade. The cumulative risk of breast cancer development is 5,4% given that the life duration is 74 years.

Treatment of patients with breast cancer. The treatment must be planned by several medical specialists including a surgical oncologist, a radiation therapist, a chemotherapist, and, if possible, a pathologist. This will allow local and systematic tumor therapy methods to be combined in the best way possible.

Purpose – to systematize, generalize, and present the research data on modern approaches to diagnostic measures, movement of patients, and sequence of treatment approaches for locally advanced and metastatic breast cancer from the perspective of the Ukrainian healthcare system.

Materials and methods. The article covers modern full-text publications, screening, and treatment protocols of patients with breast cancer, which were obtained from international and domestic sources and databases (e-catalog of Vernadsky National Library of Ukraine, Web of Science, Core Collection, Pubmed).

Results. Місцево-поширений первинно-неоперабельний інвазивний рак грудної залози РГЗ, в тому числі інфільтративно-набрякова форма є первинно неоперабельними і вимагають призначення медикаментозної терапії на першому етапі лікування.

Locally advanced primarily inoperable invasive breast cancer, including infiltrative-edematous form, is primarily inoperable and requires the prescription of drug therapy at the first stage of the treatment. Triple-negative and HER-2-dependent tumors also require presurgical drug therapy. Local treatment (surgery, radiation therapy) at the first stage is not indicated. The main goal of drug therapy in primarily inoperable forms of breast cancer is the reduction in the size of the tumor in order to achieve an operable condition.

Presurgical drug therapy in primarily inoperable forms of breast cancer is carried out under the same rules as in primarily operable ones.

Therapy of isolated local recurrences is aimed at full recovery and must be performed similarly to the treatment of primary tumor and involve necessary diagnostic and treatment methods (the diagrams are given in article 1).

The treatment of advanced, disseminated breast cancer is palliative and intended to improve the quality of life and increase its duration. The main treatment method for metastatic disease is drug therapy. There is no single treatment standard for metastatic breast cancer. Selection of the drug therapy option is performed taking into account biological markers and clinical-anamnestic features of the patient.

On the condition that individual approaches to the treatment of patients with breast cancer are used, the following improvements are quite possible: an increase in both recurrence-free and overall survival, a decrease in the number of complications and toxic manifestations, better compliance of the patients and improvement of their life quality. Systematization and individualization of treatment regimens, depending on the stage of the tumor process and biological features of the tumor, allow the practicing physician to plan and predict the types and the sequence of antitumor therapy.

Conclusions. The deepening of our knowledge of breast cancer pathogenesis will contribute to the deeper implementation of individual approaches to the treatment of patients with this pathology. Continuous search will certainly lead to the appearance of new groups of drugs which may change the existing standards of treatment. The use of new pathogenetically relevant methods of biological, hormonal, and target therapy in the modern standards of treatment will allow both recurrence-free and overall survival of the patients to be increased.

For citation:

Muzhychuk OV, Ponomaryov IM. Practical Recommendations for the Treatment of Patients with Breast Cancer (article 2). *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):75–88. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.75-88>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням ролі запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U003210, шифр теми: НАМН 04.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been carried out within the scope of the planned research project of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» which is «To develop a complex treatment program for patients with secondary edematous breast cancer with research of the mechanisms of pathogenesis of inflammatory and edematous components of aggressiveness of tumor process», state registration number: 0118U003210, research project code: NAMS 04.18, applied, period for performance: 01.2018–12.2020, head – director of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Science, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Актуальність питання сучасного лікування раку грудної залози (РГЗ) важко переоцінити. Рак грудної залози є одним з найбільш розповсюджених злоякісних захворювань у жінок як в Україні, так і у всьому світі [1–3]. Останніми роками його частка в нашій країні складає близько 20% від усієї пухлинної патології у жінок. У структурі смертності жіночого населення РГЗ також знаходиться на першому місці, складаючи близько 17% [4]. Кількість вперше виявлених випадків місцево-поширеного та метастатичного РГЗ, за яких тривалість життя хворих з моменту встановлення діагнозу є дуже короткою, принаймні в Україні, залишається значною [1]. Розробка та впровадження сучасних методів діагностики із застосуванням імуногістохімічного фенотипування пухлини стимулювало розвиток мультидисциплінарного підходу з формуванням індивідуалізованого комплексного лікування. Значний розвиток онкомамології протягом останніх 20 років призвів до появи нових науковмісних підходів щодо сучасної розробки індивідуальних програм лікування, застосування яких значно покращило результати лікування хворих на РГЗ [5, 6].

У попередньому повідомленні увага була надана діагностичному алгоритму та руху хворих у разі первинно-операбельних варіантів РГЗ [7]. Такого ж докладного висвітлення діагностичних та індивідуальних особливостей лікування потребує і місцево-поширений та метастатичний РГЗ.

Мета роботи – систематизувати, узагальнити, представити в наочній формі дані наукових досліджень стосовно сучасних підходів щодо діагностичних заходів, руху хворих та послідовності лікувальних підходів при місцево-поширеному та метастатичному РГЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

INTRODUCTION

The importance of the matter of modern breast cancer treatment is difficult to overestimate. Breast cancer is one of the most widespread malignant diseases among women both in Ukraine and in the world [1–3]. For the last few years, its rate has constituted about 20% of all tumor diseases in women in our country. Breast cancer also ranks first in the structure of mortality of the female population, constituting about 17% [4]. The number of primarily detected cases of locally advanced and metastatic breast cancer, in which the life duration of the patients from the moment of establishment of the diagnosis is too short, remains significant, at least in Ukraine [1]. Development and implementation of modern diagnostic methods with the use of immunohistochemical phenotyping of the tumor stimulated the development of a multidisciplinary approach with the establishment of individualized complex treatment. In the last 20 years, there has been great progress in breast oncology which has led to the appearance of new science-based approaches to the modern development of individual treatment regimens, the use of which has significantly improved the results of the treatment of patients with breast cancer [5, 6].

In the previous article, the focus was on diagnostic algorithm and movement of the patients with primarily inoperable breast cancer [7]. Locally advanced and metastatic breast cancer require the same detailed coverage of diagnostic and individual peculiarities of treatment.

Purpose of the work – to systematize, generalize, and present the research data on modern approaches to diagnostic measures, movement of patients, and sequence of treatment approaches for locally advanced and metastatic breast cancer from the perspective of the Ukrainian healthcare system.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стаття охоплює сучасні повнотекстові публікації та протоколи обстеження і лікування хворих на РГЗ,

MATERIALS AND METHODS

The article covers modern full-text publications, screening, and treatment protocols of patients with breast

які були отримані з міжнародних та вітчизняних джерел та баз даних (е-каталог Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, Web of Science, Core Collection, PubMed).

cancer, which were obtained from international and domestic sources and databases (e-catalog of Vernadsky National Library of Ukraine, Web of Science, Core Collection, Pubmed).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Місцево-поширений первинно-неоперабельний інвазивний рак грудної залози

Ще до визначення рецепторного статусу пухлини, первинно-неоперабельним є рак грудної залози стадій IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) та IIIC (T1-4N3M0), у тому числі інфільтративно-набрякова форма, що вимагає призначення медикаментозної терапії на першому етапі лікування. Локальне лікування (хірургічне, променеве) на першому етапі не показано. Основною метою медикаментозної терапії при первинно-неоперабельних формах РГЗ є зменшення розмірів пухлини з метою досягнення операбельного стану. Окремо слід додати, що при тричинегативному та HER2-залежному варіантах пухлини, передопераційна медикаментозна терапія є обов'язковою незалежно від стадії.

Первинне обстеження хворих проводиться в стандартному обсязі, включаючи додаткові діагностичні процедури, що дозволяє виключити наявність віддалених метастазів, ймовірність яких у даній категорії хворих значно вище, ніж у хворих з первинно-операбельним процесом. Передопераційна медикаментозна терапія при первинно-неоперабельних формах РГЗ проводиться за тими ж правилами, що і при первинно-операбельних. Тактика лікування місцево-поширеного первинно-неоперабельного РГЗ представлена на рис. 1.

Спостереження після первинного лікування

Спостереження після завершення лікування передбачає огляд і з'ясування скарг кожні 6 міс. протягом перших 3 років, кожні 12 міс. протягом наступних років, включаючи загальний та біохімічний аналізи крові.

Щорічно рекомендується виконувати двобічну (в разі органозберігальних операцій) або контралатеральну мамографію, рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини.

Слід звертати особливу увагу на віддалені небажані ефекти, зокрема остеопороз, особливо у жінок, які тривалий час отримують інгібітори ароматази, а також досягли ранньої менопаузи в результаті протипухлинної терапії. Цій категорії пацієнток показано щорічне виконання денситометрії та профілактичне призначення препаратів кальцію і вітаміну D. Жінки, які отримують тамоксифен, повинні оглядатися гінекологом 1 раз на 6 міс. з УЗД органів малого таза і вимірюванням товщини ендометрія.

Рецидивний та метастатичний рак грудної залози

Обстеження

За наявності клінічних підозр необхідно підтвердження діагнозу за допомогою радіологічних та/або скінтиграфічних методів з виконанням загального і біохімічного аналізів крові.

Locally advanced primarily inoperable invasive breast cancer

Even before the determination of the receptor status of the tumor, IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) and IIIC (T1-4N3M0) stages of breast cancer, including infiltrative-edematous form, are primarily inoperable and require the prescription of drug therapy at the first stage of the treatment. Local treatment (surgery, radiation therapy) at the first stage is not indicated. The main goal of drug therapy in primarily inoperable forms of breast cancer is the reduction in the size of the tumor in order to achieve an operable condition. It should also be noted that presurgical drug therapy is necessary regardless of the stage in triple-negative and HER-2-dependent types of tumors.

Primary standard examination of the patients is performed with additional diagnostic procedures, and it allows the presence of distant metastases to be ruled out, the possibility of which is significantly higher in this category of patients than in patients with the primarily operable process. Presurgical drug therapy in primarily inoperable forms of breast cancer is carried out under the same rules as in primarily operable ones. The treatment strategy for locally advanced primarily inoperable breast cancer is given in Fig 1.

Observation after the primary treatment

Observation after the treatment includes examination and clarification of complaints every 6 months – for the first 3 years, every 12 months – for the next years, including general and biochemical blood tests.

It is recommended to perform bilateral (in cases of organ-preserving surgeries) or contralateral mammography, chest radiography, and abdominal ultrasound imaging annually.

It is necessary to pay particular attention to distant undesirable effects, namely osteoporosis, especially in women who have been receiving aromatase inhibitors for a long period of time, and who have also gone into early menopause due to antitumor therapy. Annual densitometry is indicated for this category of patients, as well as prophylactic prescription of calcium drugs and vitamin D. Women who are receiving tamoxifen must be examined by a gynecologist not less than once in 6 months with pelvic ultrasound imaging and endometrium thickness measurement.

Recurrent and metastatic breast cancer

Examination

If there are clinical suspicions, the diagnosis needs to be confirmed by the means of radiological and/or scintigraphic methods with general and biochemical blood tests.

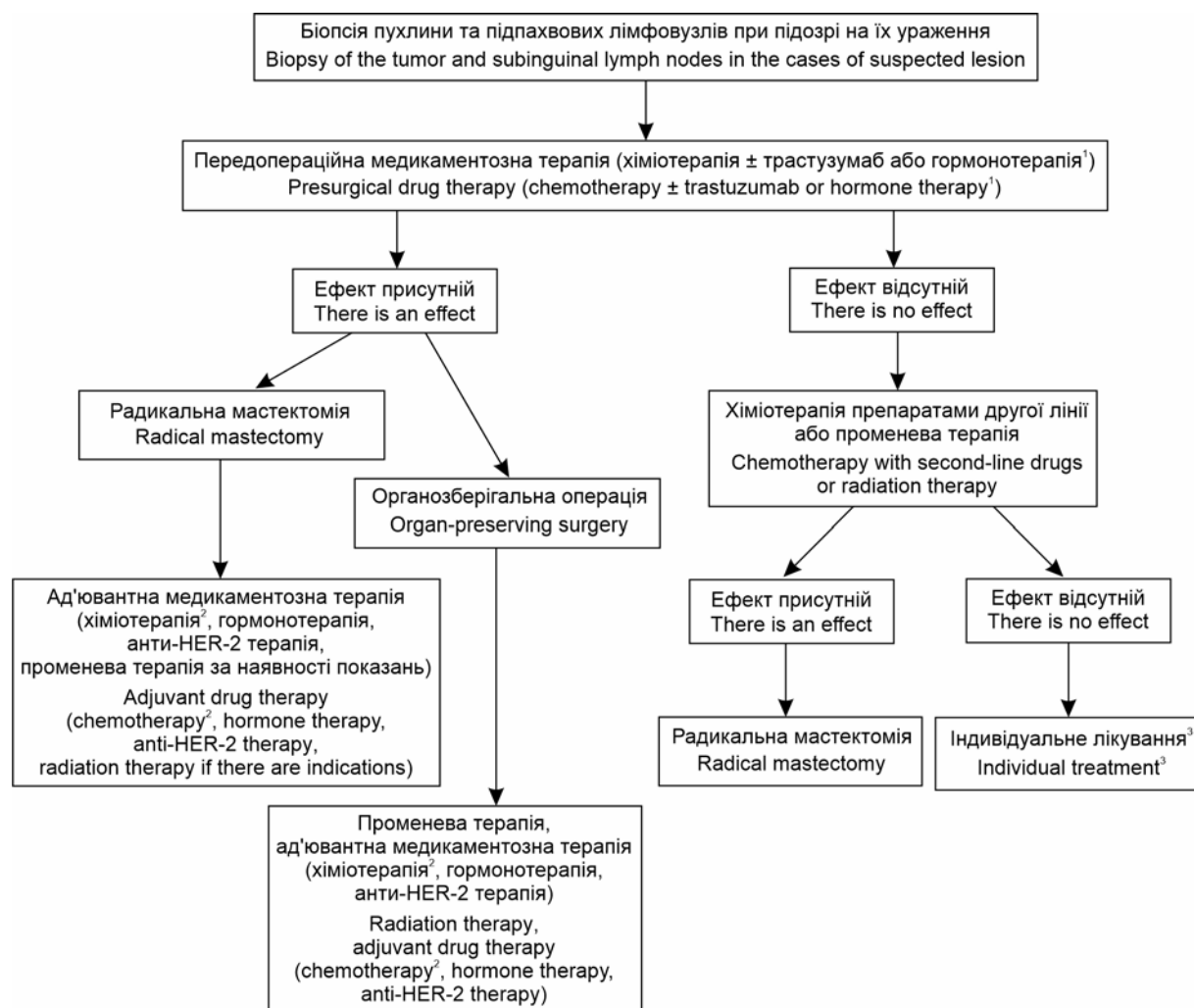


Рис. 1. Тактика лікування місцево-поширеного первинно-неоперабельного РГЗ
Fig 1. The treatment strategy for locally advanced primarily inoperable breast cancer

Примітки:

1. Передопераційна гормонотерапія може бути рекомендована хворим в менопаузі з люмінальним А підтипом РГЗ.
2. Ад'ювантна хіміотерапія не рекомендується хворим, яким у повному обсязі проведено передопераційну хіміотерапію, незалежно від ступеня патоморфологічної відповіді. Якщо на доопераційному етапі хіміотерапія з будь-яких причин не була повністю завершена, рекомендується проведення цих курсів в післяопераційному періоді. Після неоад'ювантної хіміотерапії хворим з тричинегативним РГЗ при наявності залишкової пухлини, за даними патоморфологічного аналізу, показано проведення ад'ювантної хіміотерапії в монорежимі (капецитабін) протягом 6 місяців.
3. Оперативне лікування не показано, якщо в результаті медикаментозної та променевої терапії не досягнуто операбельного стану, за винятком випадків, коли хірургічне лікування може поліпшити якість життя.

Notes:

1. Presurgical hormone therapy can be recommended for patients in menopause with luminal A subtype of breast cancer.
2. Adjuvant chemotherapy is not recommended for patients who underwent full-scale presurgical chemotherapy, regardless of the level of pathomorphological response. If chemotherapy was not completely finished at the presurgical stage for some reason, it is recommended to perform the missed courses in the postsurgical period. After neoadjuvant chemotherapy, mono-mode adjuvant chemotherapy (Capecitabine) over the 6-month period is indicated for patients with triple-negative breast cancer if there is a residual tumor according to the data of pathomorphological analysis.
3. Surgical treatment is not indicated if an operable condition was not achieved after drug and radiation therapy, excluding the cases when surgical treatment can improve life quality.

Морфологічне (гістологічне та імуногістохімічне) дослідження первинної пухлини з визначенням рецепторів естрогену (РЕ), прогестерону (РП), HER2 та індексу проліферативної активності (Ki-67) має виконуватися в усіх випадках вперше виявленого метастатичного РГЗ, а також у всіх можливих випадках у метастатичних вогнищах при прогресуванні після проведеного лікування раннього РГЗ.

Morphological (histological and immunohistochemical) examination of the primary tumor with the determination of the estrogen receptors (ERs), progesterone, HER2, and Ki-67 index of proliferative activity must be performed in all cases of primarily detected metastatic breast cancer, and also in all possible cases in metastatic loci in the progression of the disease after performing treatment of early breast cancer.

Стадіювання та оцінка факторів ризику

Оцінка ступеня поширення хвороби і факторів ризику, що враховуються при плануванні терапії

Staging and assessment of risk factors

The assessment of the advancement of the disease and risk factors, which are taken into account when

метастатичного РГЗ, передбачає виконання таких процедур:

- збір даних анамнезу, особливо щодо первинної пухлини і її лікування, а також уточнення функції яєчників;
- загальний огляд, оцінка загального стану, визначення показників крові (загальний аналіз крові, оцінка функції печінки і нирок, рівень кальцію);
- для виявлення вісцеральних метастазів повинні бути виконані рентгенографія органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини; за показаннями – КТ/МРТ відповідних зон;
- за наявності симптомів сканування кісткової системи з підтвердженням за допомогою рентгенографії, за показаннями – КТ/МРТ;
- КТ/МРТ центральної нервової системи за показаннями.

Лікування

Терапія ізольованих місцевих рецидивів має за мету повне одужання і повинна проводитися аналогічно лікуванню первинної пухлини з підключенням необхідних методів діагностики (зокрема визначення РЕ, РП, HER2 та Ki-67 у рецидивній пухлині) і лікування (схеми наведені в першому повідомленні) [7].

Лікування розповсюдженого, дисемінованого РГЗ є паліативним і направлено на поліпшення якості життя та збільшення його тривалості. Основним методом лікування метастатичної хвороби є медикаментозна терапія. Єдиного стандарту лікування метастатичного РГЗ не існує. Вибір варіанту медикаментозної терапії здійснюється з урахуванням біологічних маркерів (РЕ і РП, HER2, Ki-67) та клініко-анамнестичних особливостей хворого. Лікування метастатичної хвороби зазвичай включає хіміо- та (або) гормонотерапію, які повинні доповнюватися таргетною терапією за показаннями (табл. 1, 2).

Медикаментозна терапія може бути доповнена локальними видами лікування променевим (за наявності метастазів у кістках з больовим синдромом, з агрозою переломів кісток, за ознак компресії спинного мозку та ураженні головного мозку) і хірургічним (за наявності поодиноких обмежених метастатичних осередків у внутрішніх органах у хворих зі сприятливим прогнозом).

У випадках наявності літичних метастазів у кістках, особливо ускладнених больовим синдромом та гіперкальціємією, показано призначення кістково-спрямованих препаратів (бісфосфонати, інгібітори RANK-ліганду).

planning the therapy for metastatic breast cancer, includes the following procedures:

- collection of anamnesis data, especially the data on primary tumor and its treatment, and also clarification of ovarian function;
- general examination, assessment of overall condition, determination of blood values (general blood test, assessment of liver and kidney function, level of calcium);
- it is necessary to perform chest radiography and abdominal ultrasound imaging to detect visceral metastases; if medically required – CT/MRI of the respective zones;
- if there are symptoms – bone scanning with confirmation by the means of radiography, if medically required – CT/MRI;
- CT/MRI of the central nervous system – if medically required.

Treatment

Therapy of isolated local recurrences is aimed at full recovery and must be performed similarly to the treatment of primary tumor and involve necessary diagnostic (in particular, determination of ERs, progesterone, HER2, and Ki-67 index in the recurrent tumor) and treatment methods (the diagrams are given in article 1).

The treatment of advanced, disseminated breast cancer is palliative and intended to improve the quality of life and increase its duration. The main treatment method for metastatic disease is drug therapy. There is no single treatment standard for metastatic breast cancer. Selection of the drug therapy option is performed taking into account biological markers (ERs and progesterone, HER2, Ki-67) and clinical-anamnestic features of the patient. Treatment of metastatic disease usually includes chemotherapy and (or) hormone therapy which must be complemented with target therapy if medically required (Tables 1, 2).

Drug therapy can be complemented with local types of treatment – radiation treatment (if there are metastases in bones with pain syndrome, risk of bone fracture, signs of spinal cord compression, and brain lesion) and surgical treatment (if there are single limited metastatic foci in internal organs with benign prognosis).

In the cases when lytic metastases are present in bones, especially complicated with pain syndrome and hypercalcemia, prescription of bone-targeted drugs (bisphosphonates, RANK-ligand inhibitors) is indicated.

Таблиця 1. Фактори, що враховуються при виборі методу лікування метастатичного РГЗ

Table 1. Factors that are taken into account when selecting the treatment method for metastatic breast cancer

Фактори / Factors	
Пов'язані з особливостями хвороби Factors that are related to the disease features	Пов'язані з особливостями пацієнта Factors that are related to the patient's features
Тривалість безрецидивного періоду Duration of recurrence-free period	Уподобання пацієнта Preferences of the patient
Попереднє лікування та його ефективність Previous treatment and its effectiveness	Вік Age
Біологічні чинники (гормональні рецептори, HER2, Ki-67) Biological factors (hormone receptors, HER2, Ki-67)	Функція яєчників Ovarian function
Поширеність пухлинного процесу (кількість метастазів та їх локалізація) Advancement of the tumoral process (number of metastases and their localization)	Загальний стан і супутня патологія Overall condition and concomitant pathology
Необхідність швидкого досягнення протипухлинного/симптоматичного ефекту The necessity for rapid achievement of antitumor/symptomatic effect	Соціально-економічні і психологічні чинники Socioeconomic and psychological factors

Таблиця 2. Вибір методу медикаментозної терапії дисемінованого РГЗ залежно від особливостей хвороби
Table 2. Selection of the method of drug therapy for disseminated breast cancer depending on the disease features

Клінічні фактори / Clinical factors	Хіміотерапія / Chemotherapy	Гормонотерапія / Hormone therapy
Перебіг захворювання Course of the disease	Агресивний Aggressive	Індолентний Indolent
Симптоми Symptoms	Виражені Marked	Відсутні або виражені слабо Absent or slightly marked
Локалізація метастазів та їх кількість Localization of metastases and their number	Множинне ураження внутрішніх органів з порушенням їх функції (вісцеральний криз) ¹ Multiple lesions of internal organs with impairment of their function (visceral crisis) ¹	Переважає ураження лімфовузлів, м'яких тканин, кісток Predominant lesion of the lymph nodes, soft tissues, bones
Вік, функція яєчників Age, ovarian function	Молодий вік, пременопауза Young age, premenopause	Літній і старечий вік, менопауза Middle and old age, menopause
Рівень РЕ та РП Level of ERs and progesterone	Відсутність рецепторів або їх низький рівень Absence of receptors or their low level	Високий рівень РЕ та РП High level of ERs and progesterone
Безрецидивний період після первинного лікування Recurrence-free period after primary treatment	Короткий (< 12 міс.) Short (< 12 months)	Тривалий (> 12 міс.) Long (> 12 months)
Попередня терапія та її ефективність Previous therapy and its effectiveness	Попередня гормонотерапія, у т.ч. ад'ювантна, неефективна Previous hormone therapy, including adjuvant one, ineffective	Попередня гормонотерапія, у т.ч. ад'ювантна, ефективна Previous hormone therapy, including adjuvant one, effective
HER2 статус пухлини HER2 status of the tumor	Позитивний Positive	Негативний Negative
Рівень Ki-67 Ki-67 level	Високий (> 20%) ² High (>20%) ²	Низький (≤ 20%) ² Low (≤ 20%) ²

Примітка:

1. Під вісцеральним кризом слід вважати множинне метастатичне ураження внутрішніх органів, яке супроводжується клінічними та(або) лабораторними ознаками порушення їх функції, що створює загрозу життю пацієнта і вимагає швидкого досягнення протипухлинного ефекту.
2. Граничний рівень низької проліферативної активності (Ki-67) дорівнює 20%, але може бути нижчим, з урахуванням норм локальної лабораторії.

Notes:

1. Visceral crisis should be understood as multiple metastatic lesions of internal organs which are accompanied by clinical and(or) laboratory signs of the impairment of their function which creates a threat to the patient's life and requires the rapid achievement of antitumor effect.
2. Threshold level of low proliferative activity (Ki-67) is 20% but it can be lower, taking into account the norms of the local laboratory.

Гормонотерапія дисемінованого РГЗ

Гормонотерапія є методом вибору при поширеному гормоночутливому РГЗ (люмінальний А та В підтипи), за винятком варіантів хвороби, що швидко прогресують, за яких необхідне швидке досягнення протипухлинного ефекту, та за випадків з початково низькою експресією РЕ і РП, а також за гормонорезистентних пухлин, що сформувалися під час лікування (табл. 1, 2).

При дисемінованому РГЗ перевага має бути надана застосуванню таргетної терапії інгібіторами циклін-залежних кіназ (CDK4/6) в поєднанні з інгібіторами ароматази або фулвестрантом.

Позитивний HER2-статус не є протипоказанням для гормонотерапії, хоча в цілому свідчить про її меншу потенційну ефективність порівняно з HER2-негативними пухлинами. Вибір варіанту ендокринної терапії має бути індивідуальним і враховувати проведену попередню гормонотерапію, якщо така мала місце (наприклад, ад'ювантна), функцію яєчників, профіль токсичності, супутню патологію і біологічні особливості пухлини.

У теперішній час немає фактів, яке обґрунтовують раціональність комбінованого використання тамоксифену та оваріальної супресії.

Hormone therapy for disseminated breast cancer

Hormone therapy is a treatment of choice for advanced hormone-sensitive breast cancer (luminal A and B subtypes), excluding the types of the disease that progress quickly, in which it is necessary to achieve the rapid antitumor effect, and in cases with initially low expression of ERs and progesterone, and also in cases of hormone-resistant tumors which formed during the treatment (Tables 1, 2).

In cases of disseminated breast cancer, target therapy with the inhibitors of cyclin-dependent kinases (CDK4/6) in combination with aromatase inhibitors or Fulvestrant must be selected.

Positive HER2 status is not a contraindication to hormone therapy, although, in general, it indicates its reduced potential effectiveness compared to HER2-negative tumors. The selection of the type of endocrine therapy must be individual and take into account previous hormone therapy if the patient received it (for example, adjuvant therapy), ovarian function, the profile of toxicity, concomitant pathology, and biological features of the tumor.

To this date, there are no facts that prove the rationality of the combined use of tamoxifen and ovarian suppression.

«Підтримуюча» гормонотерапія, яка призначається безпосередньо після хіміотерапії, тобто за відсутності ознак прогресування, не є стандартним підходом, але може розглядатися як можливий варіант лікування. Одночасне призначення хіміо- та гормонотерапії не рекомендується.

При HER2-позитивних пухлинах показано призначення анти-HER2 терапії. Алгоритм вибору гормонотерапії I лінії представлений на рис. 2.

«Supporting» hormone therapy which is prescribed immediately after chemotherapy, namely when there are no signs of progression, is not a standard approach but can be seen as a possible treatment variant. Simultaneous prescription of chemo- and hormone therapy is not recommended.

Prescription of anti-HER2 therapy is indicated in HER2-positive tumors. The algorithm for the selection of first-line hormone therapy is given in Figure 2.

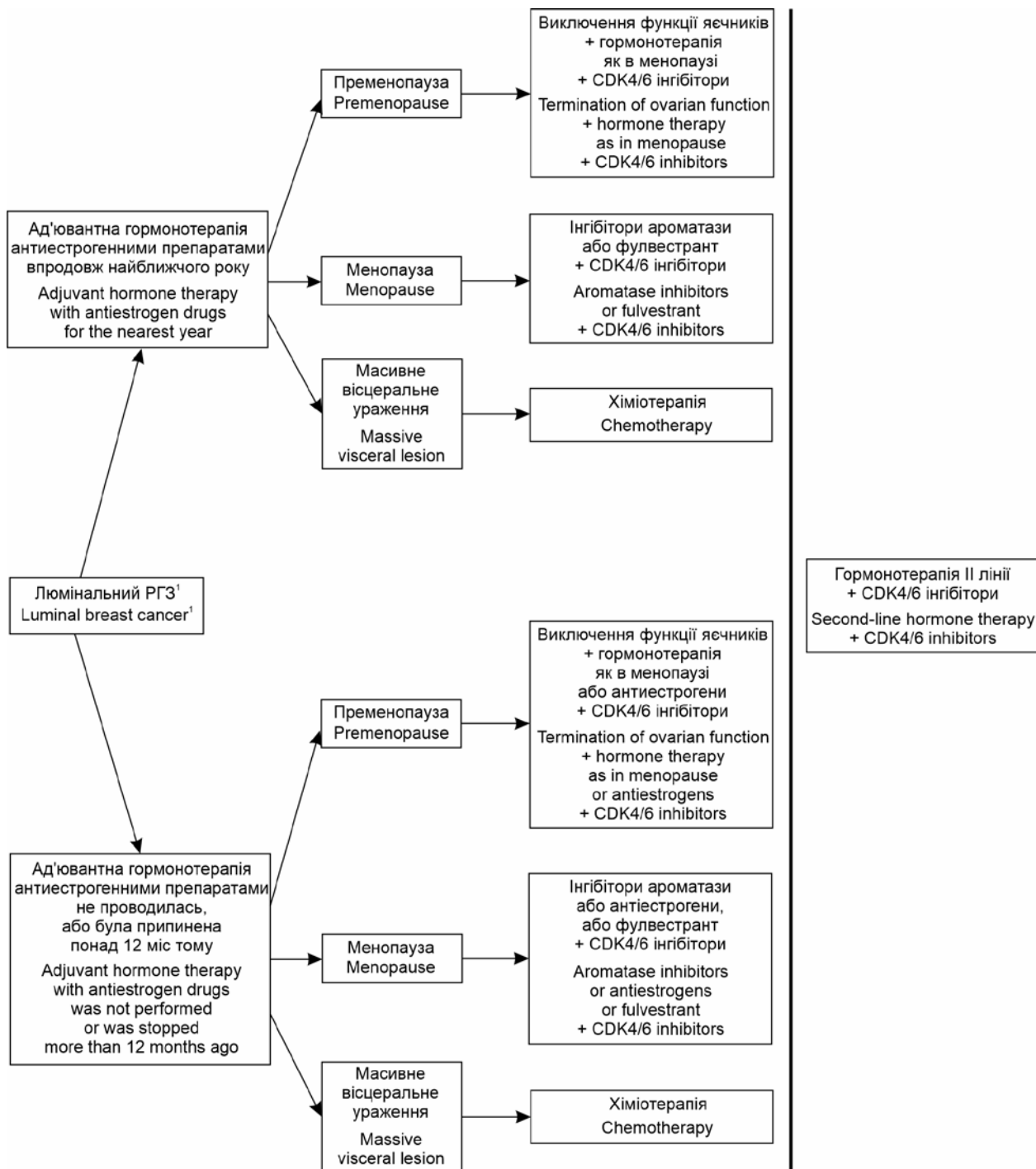


Рис. 2. Алгоритм вибору гормонотерапії I лінії люмінального РГЗ залежно від функції яєчників і особливостей ад'ювантної гормонотерапії

Fig. 2. The algorithm of selection of first-line hormone therapy for luminal breast cancer depending on ovarian function and peculiarities of adjuvant hormone therapy

Примітка:

1. При люмінальному підтипі В з позитивним HER2 статусом лікування необхідно доповнити анти-HER2 терапією.

Note:

1. In luminal subtype B with positive HER2 status treatment should be complemented with anti-HER2 therapy.

Хворі зі збереженою функцією яєчників

Якщо ад'ювантна терапія тамоксифеном не проводилася або після його відміни пройшло більше 1 року:

– тамоксифен 20 мг/доб. ± виключення функції яєчників, або

– виключення функції яєчників + гормонотерапія за аналогією з хворими в менопаузі (інгібітори ароматази (летрозол 2,5 мг/доб. або анастрозол 1 мг/доб. або екземестан 25 мг/доб. в поєднанні з препаратами Са ++ та віт. D) або фулвестрант 500 мг 1 раз на міс.)

Якщо ад'ювантна терапія тамоксифеном проводилася протягом найближчого року:

– виключення функції яєчників + гормонотерапія за аналогією з хворими в менопаузі (інгібітори ароматази (летрозол 2,5 мг/доб. або анастрозол 1 мг/доб. або екземестан 25 мг/доб. в поєднанні з препаратами Са ++ та віт. D), або фулвестрант 500 мг 1 раз на міс.)

Подальші лінії гормонотерапії після виключення функції яєчників не відрізняються від таких у хворих в менопаузі і будуть розглянуті нижче.

Хворі в менопаузі

Якщо ад'ювантна терапія тамоксифеном або інгібіторами ароматази не проводилася або після припинення лікування пройшло більше 1 року:

– інгібітори ароматази (летрозол 2,5 мг/доб. або анастрозол 1 мг/доб. або екземестан 25 мг/доб. в поєднанні з препаратами Са ++ і віт. D), або

– фулвестрант 500 мг в/м в 1-й; 15-й та 29-й дні, потім – кожні 4 тижні, або

– тамоксифен 20 мг/доб.

Якщо ад'ювантна терапія тамоксифеном проводилася протягом найближчого року:

– інгібітори ароматази (летрозол 2,5 мг/доб. або анастрозол 1 мг/доб. або

– екземестан 25 мг/доб. в поєднанні з препаратами Са ++ і віт. D), або

– фулвестрант 500 мг в/м в 1-й; 15-й та 29-й дні, потім – кожні 4 тижні.

Якщо ад'ювантна терапія інгібіторами ароматази проводилася протягом найближчого року:

– тамоксифен 20 мг/доб., або

– фулвестрант 500 мг в/м в 1-й; 15-й та 29-й дні, потім – кожні 4 тижні, або

– інгібітори ароматази зі зміною нестероїдного препарату (летрозол, анастрозол) на стероїдний (екземестан) і навпаки.

Хворі, які приймають тамоксифен, повинні бути проінформовані про неприпустимість одночасного прийому модуляторів активності CYP2D6.

Друга лінія гормонотерапії хворих у менопаузі може включати тамоксифен, препарати третього покоління інгібіторів ароматази (якщо вони не використовувалися раніше), фулвестрант, прогестини залежно від того, які препарати використовувалися раніше (табл. 3).

З метою відновлення чутливості до гормонотерапії при HER2-негативному метастатичному варіанті РГЗ, доцільним є призначення інгібітора m-TOR – еверолімусу в дозі 10 мг/доб. при призначенні гормонотерапії екземестаном. Еверолімус призначають хворим у задовільному загальному стані, з нормальною функцією внутрішніх органів (у тому числі при нормальному рівні глюкози в крові) при наявних ознаках резистентності до нестероїдних інгібіторів ароматази (прогресування під час терапії летрозолом/анастрозолом або в найближчі 12 місяців після завершення прийому цих препаратів).

Patients with preserved ovarian function

If adjuvant therapy with tamoxifen was not performed or more than 1 year passed after its cessation:

– tamoxifen 20 mg per day ± termination of ovarian function or

– termination of ovarian function + hormone therapy similarly to patients in menopause (aromatase inhibitors (letrozole 2,5 mg per day or anastrozole 1 mg per day or exemestane 25 mg per day in combination with Ca++ drugs and vitamin D) or fulvestrant once a month).

If adjuvant therapy with tamoxifen was performed for the nearest year:

– termination of ovarian function + hormone therapy similarly to patients in menopause (aromatase inhibitors (letrozole 2,5 mg per day or anastrozole 1 mg per day or exemestane 25 mg per day in combination with Ca++ drugs and vitamin D) or fulvestrant once a month).

Further lines of hormone therapy after the termination of ovarian function do not differ from such in patients in menopause and are reviewed below.

Patients in menopause

If adjuvant therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors was not performed or more than 1 year passed after its cessation:

– aromatase inhibitors (letrozole 2,5 mg per day or anastrozole 1 mg per day or exemestane 25 mg per day in combination with Ca++ drugs and vitamin D) or

– fulvestrant 500 mg IM on days 1, 15, 29; then – every 4 weeks or

– tamoxifen 20 mg per day.

If adjuvant therapy with tamoxifen was performed for the nearest year:

– aromatase inhibitors (letrozole 2,5 mg per day or anastrozole 1 mg per day or

– exemestane 25 mg per day in combination with Ca++ drugs and vitamin D) or

– fulvestrant 500 mg IM on days 1, 15, 29; then – every 4 weeks.

If adjuvant therapy with aromatase inhibitors was performed for the nearest year:

– tamoxifen 20 mg per day or

– fulvestrant 500 mg IM on days 1, 15, 29; then – every 4 weeks or

– aromatase inhibitor with the crossover from non-steroidal drug (letrozole, anastrozole) to the steroid one (exemestane) and vice versa.

Patients who are taking tamoxifen must be informed about the prohibition of simultaneous intake of the modulators of CYP2D6 activity

The second line of hormone therapy for patients in menopause can include tamoxifen, drugs of the third generation of aromatase inhibitors (if they were not used earlier), fulvestrant, and progestins depending on which drugs were used earlier (Table 3).

Prescription of an mTOR inhibitor – everolimus at a dose of 10 mg per day is relevant for the purpose of recovery of sensitivity to hormone therapy in HER2-negative metastatic type of breast cancer if hormone therapy with exemestane is prescribed. Everolimus is prescribed to patients in overall satisfactory condition, with the normal functioning of internal organs (in particular, with a normal glucose level in blood) when there are signs of resistance to non-steroidal aromatase inhibitors (disease progression during the therapy with letrozole/anastrozole or in the nearest 12 months after the stoppage of intake of these drugs).

Поєднання еверолімусу та екземестану істотно збільшує час до прогресування, не впливаючи при цьому на тривалість життя хворих.

Гормонотерапія I та II ліній метастатичного раку грудної залози повинна включати призначення інгібіторів СДК 4/6, в поєднанні з інгібіторами ароматази або фулвестрантом, в залежності від прийому препаратів попередньої лінії. Призначають палбоцикліб 125 мг/добу протягом 21 доби з перервою протягом наступних 7 днів (режим 3/1), що дозволяє створити повний 28-денний цикл. Лікування палбоциклібом слід продовжувати, поки зберігається клінічна ефективність, або до появи симптомів його неприйнятної токсичної дії. У разі одночасного застосування палбоциклібу з інгібіторами ароматази, останні слід приймати відповідно до звичайних рекомендацій. Під час лікування жінок в пре/перименопаузальному періоді, комбіноване лікування палбоциклібом з інгібіторами ароматази слід поєднувати із застосуванням аналогів гонадотропного гормону (ГРГ-аналогів). При одночасному застосуванні палбоциклібу з фулвестрантом, рекомендована доза останнього складає 500 мг в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, в подальшому – 1 раз на місяць. За аналогічною схемою комбінують інгібітор СДК 4/6 рибозикліб у добовій дозі 600 мг та абемацикліб у стартовій дозі 150 мг 2 рази на добу.

Гормонотерапію дисемінованого РГЗ застосовують до прогресування хвороби або появи ознак неприйнятної токсичності. Прогресування хвороби в результаті трьох послідовних ліній гормонотерапії свідчить про стійкість до даного виду лікування і необхідності призначення хіміотерапії.

A combination of everolimus and exemestane significantly increases the time to progression, at the same time it does not have an impact on the life duration of the patients.

First-line and second-line hormone therapy of metastatic breast cancer must include the prescription of CDK 4/6 inhibitors in combination with aromatase inhibitors or Fulvestrant depending on the intake of the drugs of the previous line. Palbociclib 125 mg per day is prescribed for 21 days with a pause for the next seven days (3/1 schedule) which allows a full 28-day cycle to be created. The treatment with palbociclib should be continued as long as there is clinical effectiveness or until the appearance of symptoms of its unacceptable toxic effect. If palbociclib is used simultaneously with aromatase inhibitors, the latter should be taken according to standard recommendations. During the treatment of women in the pre/perimenopausal period combined treatment of palbociclib with aromatase inhibitors should be complemented with the use of gonadotropin hormone analogs. If palbociclib and fulvestrant are taken simultaneously, the recommended dose of the latter is 500 mg on days 1, 15, 29; then – once a month. According to the same regimen, CDK 4/6 inhibitor ribociclib at a daily dose of 600 mg is combined with abemaciclib at a starter dose of 150 mg 2 times per day.

Hormone therapy for disseminated breast cancer is used before the disease progression or the appearance of signs of toxic effect. Disease progression due to three consecutive lines of hormone therapy indicates resistance to this type of treatment and the necessity for the prescription of chemotherapy.

Таблиця 3. Гормонотерапія, рекомендована при метастатичному РГЗ
Table 3. Hormone therapy which is recommended for metastatic breast cancer

Селективні модулятори рецепторів естрогенів Selective modulators of estrogen receptors	Тамоксифен 20 мг/доб. // Tamoxifen 20 mg/day Тореміфен 60–120 мг/доб. // Toremifene 60–120 mg/day
Антагоністи рецепторів естрогенів Antagonists of estrogen receptors	Гозерелін 3,6 мг п/шк 1 раз на 4 тижні; бусерелін 3,75 мг в/м 1 раз на 4 тижні, лейпрорелін 3,75 мг в/м 1 раз на 4 тижні Goserelin 3,6 mg SC once per 4 weeks; buserelin 3,75 mg IM once per 4 weeks, leuprorelin 3,75 mg IM once per 4 weeks.
ГРГ-аналогі Gonadotropin hormone analogues	Гозерелін 3,6 мг п/шк 1 раз на 4 тижні; бусерелін 3,75 мг в/м 1 раз на 4 тижні, лейпрорелін 3,75 мг в/м 1 раз на 4 тижні Goserelin 3,6 mg SC once per 4 weeks; buserelin 3,75 mg IM once per 4 weeks, leuprorelin 3,75 mg IM once per 4 weeks
Інгібітори ароматази третього покоління Aromatase inhibitors of the third generation	Нестероїдні: анастрозол 1 мг/доб., летрозол 2,5 мг/доб. Non-steroidal: anastrozole 1 mg/day, letrozole 2,5 mg/day Стероїдні: екземестан 25 мг/доб. // Steroidal: exemestane 25 mg/day
Прогестини Progestins	Медроксипрогестерону ацетат 500 мг/доб., мегестролу ацетат 160 мг/доб. Medroxyprogesterone acetate 500 mg/day, megestrol acetate 160 mg/day
Конкурентні антагоністи естрогенових рецепторів Competitive antagonists of estrogen receptors	Фулвестрант 500 мг в/м в 1-й; 15-й та 29-й дні, потім – кожні 4 тижні Fulvestrant 500 mg IM on days 1, 15, 29; then – every 4 weeks

Хіміотерапія дисемінованого РГЗ

Хіміотерапія показана таким категоріям хворих із дисемінованим РГЗ:

- потрійний негативний РГЗ (PE (-), РП (-), HER2 (-));
- HER2-позитивний РГЗ;
- люмінальний РГЗ, що є резистентним до гормонотерапії;
- люмінальний РГЗ з ознаками вісцерального кризу.

Режими хіміотерапії, які застосовуються за РГЗ найчастіше, наведені в табл. 4. На даний час єдиного стандарту хіміотерапії першої лінії дисемінованого РГЗ не існує.

Chemotherapy of disseminated breast cancer

Chemotherapy is indicated for the following categories of patients with disseminated breast cancer:

- triple-negative breast cancer (ERs (-), progesterone (-), HER2 (-));
- HER2-positive breast cancer;
- luminal breast cancer which is resistant to hormone therapy;
- luminal breast cancer with signs of visceral crisis.

Chemotherapy regimens that are used in breast cancer most often are given in Table 4. Presently, there is no single treatment standard of first-line chemotherapy for disseminated breast cancer.

Таблиця 4. Хіміотерапевтичні режими, що рекомендовані при дисемінованому РГЗ
Table 4. Chemotherapeutic regimens which are recommended in disseminated breast cancer

Безантрациклінові / Non-anthracycline regimens
CMF: циклофосфамід 100 мг/м ² per os в 1–14 дні + метотрекат 40 мг/м ² в 1 і 8 дні + 5-фторурацил 600 мг/м ² в 1 і 8 дні кожні 4 тижні CMF: cyclophosphamide 100 mg/m ² per os on days 1–14 + methotrexate 40 mg/m ² on days 1 and 8 + 5-fluorouracil 600 mg/m ² on days 1 and 8 every 4 weeks
капецитабін 2000 мг/м ² per os 1–14 дні кожні 3 тижні capecitabine 2000 mg/m ² per os on days 1–14 every 3 weeks
капецитабін 2000 мг/м ² per os 1–14 дні + вінорелбін 25 мг/м ² в 1 і 8 дні кожні 3 тижні capecitabine 2000 mg/m ² per os on days 1–14 + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1 and 8 every 3 weeks
вінорелбін 25 мг/м ² в 1 і 8 дні кожні 3 тижні vinorelbine 25 mg/m ² on days 1 and 8 every 3 weeks
Метрономний режим: циклофосфамід 50 мг/доб. per os щодня + метотрекат по 2,5 мг per os × 2 рази на добу × двічі на тиждень Metronomic regimen: cyclophosphamide 50 mg/day per os every day + methotrexate at a dose of 2,5 mg per os × 2 times per day × 2 times per week
етопозид 100 мг/доб. per os 1–10 дні кожні 3 тижні etoposide 100 mg/day per os on days 1–10 every 3 weeks
Антрациклінові / Anthracycline regimens
АС: доксорубіцин 60 мг/м ² + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в кожні 3 тижні AC: doxorubicin 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² IV every 3 weeks
ЕС: епірубіцин 75 мг/м ² в 1 день + циклофосфамід 600 мг/м ² в 1 день кожні 3 тижні EC: epirubicin 75 mg/m ² on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m ² on day 1 every 3 weeks
FAC: 5-фторурацил 500 мг/м ² + доксорубіцин 50 мг/м ² + циклофосфамід 500 мг/м ² в/в кожні 3 тижні FAC: 5-fluorouracil 500 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 mg/m ² IV every 3 weeks
FEC: 5-фторурацил 500 мг/м ² в 1 день + епірубіцин 50–100 мг/м ² в 1 день + циклофосфамід 500 мг/м ² в 1 день кожні 3 тижні FEC: 5-fluorouracil 500 mg/m ² on day 1 + epirubicin 50–100 mg/m ² on day 1 + cyclophosphamide 500 mg/m ² on day 1 every 3 weeks
CAF: циклофосфамід 100 мг/м ² per os 1–14 дні + доксорубіцин 30 мг/м ² в 1 і 8 дні, 5-фторурацил 500 мг/м ² в 1 і 8 дні кожні 4 тижні CAF: cyclophosphamide 100 mg/m ² per os on days 1–14 + doxorubicin 30 mg/m ² on days 1 and 8, 5-fluorouracil 500 mg/m ² on days 1 and 8 every 4 weeks
ліпосомальний доксорубіцин 50 мг/м ² 1 раз на 4 тижні (за протипоказань до призначення традиційних антрациклінів) liposomal doxorubicin 50 mg/m ² once per 4 weeks (if there are contraindications to the prescription of traditional anthracyclines)
доксорубіцин 60–75 мг/м ² кожні 3 тижні, або 20 мг/м ² щотижня doxorubicin 60–75 mg/m ² every 3 weeks, or 20 mg/m ² every week
епірубіцин 60–90 мг/м ² кожні 3 тижні epirubicin 60–90 mg/m ² every 3 weeks
Таксани / Taxanes
паклітаксел 80 мг/м ² щотижня paclitaxel 80 mg/m ² every week
доцетаксел 75 мг/м ² кожні 3 тижні docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks
паклітаксел 80 мг/м ² + карбоплатин AUC2 щотижня paclitaxel 80 mg/m ² + AUC2 carboplatin every week
альбумін-зв'язаний паклітаксел 100–150 мг/м ² в 1, 8 і 15 дні або 260 мг/м ² в 1 день кожні 3 тижні albumin-bound paclitaxel 100–150 mg/m ² on days 1, 8, and 15 or 260 mg/m ² on day 1 every 3 weeks
доцетаксел 75 мг/м ² в 1 день + капецитабін 2 г/м ² 1–14 дні кожні 3 тижні docetaxel 75 mg/m ² on day 1 + capecitabine 2 g/m ² on days 1–14 every 3 weeks
Режими з анти-HER2 препаратами / Regimens with anti-HER2 drugs
паклітаксел 80 мг/м ² в 1, 8, 15 дні кожні 4 тижні + карбоплатин AUC2 в 1, 8, 15 дні кожні 4 тижні + трастузумаб 2 мг/кг* щотижня paclitaxel 80 mg/m ² on days 1, 8 and 15 every 4 weeks + AUC2 carboplatin on days 1, 8 and 15 every 4 weeks + trastuzumab 2 mg/kg* every week
доцетаксел 75 мг/м ² + трастузумаб 6 мг/кг** кожні 3 тижні docetaxel 75 mg/m ² + trastuzumab 6 mg/kg** every 3 weeks
капецитабін 2000 мг/м ² per os 1–14 дні кожні 3 тижні + лапатиніб 1250 мг/доб. per os щодня capecitabine 2000 mg/m ² per os on days 1–14 every 3 weeks + lapatinib 1250 mg/day per os every day

Примітка:

*навантажувальна доза 4 мг/кг;

**навантажувальна доза 8 мг/кг

Note:

*4 mg/kg loading dose;

**8 mg/kg loading dose

Вибір режиму має бути індивідуальним і враховувати особливості пухлини, стану хворого, а також ефективність ад'ювантної або неoad'ювантної хіміотерапії, якщо таку проводили. Якщо хворим раніше не призначали антрацикліни, то в I лінії терапії слід віддати перевагу саме їм. У більшості випадків послідовне використання цитостатиків має таку ж ефективність щодо термінів життя, як і за проведення комбінованої хіміотерапії. При цьому монотерапія асоціюється з меншою токсичністю і кращою якістю життя. Хіміотерапія з використанням однієї і тієї ж комбінації препаратів може тривати до прогресування хвороби, або до розвитку неприйнятної чи дозолімітуючої токсичності, і повинна підбиратися індивідуально для кожного пацієнта. Тривала стабілізація хвороби за мінімальної токсичності розцінюється як позитивний ефект лікування і не є підставою для припинення або зміни терапії.

Не існує також стандартних підходів до проведення другої і подальших ліній терапії, так само як і будь-яких даних, які б свідчили про переваги того чи іншого препарату або режиму. Продовження хіміотерапії після третьої лінії може обговорюватися для хворих, які знаходяться в задовільному загальному стані за умови відповіді на попередні лінії хіміотерапії. Високодозова хіміотерапія поза рамками клінічних досліджень не рекомендується.

Анти-HER2 терапія

Хворі з HER2-позитивним РГЗ повинні отримувати анти-HER2 терапію в поєднанні з хіміо- або гормонотерапією (за люмінальних пухлин). В якості першої лінії слід застосовувати трастузумаб, якщо він не призначався з ад'ювантною метою. В комбінації з трастузумабом та доцетакселом також може бути призначений пертузумаб, або застосовують комбіновані препарати трастузумабу та пертузумабу, і трастузумабу та емтанзину. Останній є комбінацією антитіла до HER2-рецептора та інгібітора полімеризації білка тубуліну. Під час лікування обов'язковим є контроль скорочувальної функції міокарда. При першому епізоді прогресування на фоні лікування трастузумабом можливе продовження лікування цим же препаратом зі зміною хіміотерапевтичного режиму або перехід на лапатиніб. Стандартні режими анти-HER2 терапії представлені в табл. 5.

Оцінка ефективності

Оцінку ефекту рекомендується проводити після кожних 3 міс. гормонотерапії і кожних 3 курсів хіміотерапії. Ефективність оцінюється на підставі даних загального огляду, з'ясування скарг, результатів інструментальних та лабораторних методів обстеження, які виявили патологію на етапі початкової діагностики. Інтервали між обстеженнями можуть бути змінені в залежності від клінічної ситуації. При підозрі на прогресування хвороби за клінічними даними необхідно виконати уточнюючі обстеження, в тому числі з оцінкою зон, які не обстежували до початку терапії.

Спостереження

Спостереження з приводу повернення хвороби після лікування аналогічно такому при первинному РГЗ.

Selection of the regimen must be individual and take into account features of the tumor, the patient, and also the effectiveness of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy if it was performed. On the condition that patients were not prescribed anthracyclines earlier, they should be chosen in the first line of therapy. In most cases, sequential use of cytostatics has the same effectiveness regarding the lifespan as combined chemotherapy. Moreover, monotherapy is associated with lesser toxicity and better life quality. Chemotherapy with the use of the same combination of drugs can be performed till the disease progression, or till the development of unacceptable or dose-limiting toxicity, and it must be selected individually for every patient. Long-term stabilization of the disease with minimal toxicity is viewed as a positive effect of the treatment and is not a reason for stopping or changing the therapy.

Also, there are no standard approaches to performing the second and next lines of therapy, as well as no data that prove the advantages of one or another drug or regimen. Continuation of chemotherapy after the third line can be discussed for patients which are in overall satisfactory condition if there was a response to the previous lines of chemotherapy. High-dose chemotherapy beyond clinical studies is not recommended.

Anti-her2 therapy

Patients with HER2-positive breast cancer must receive anti-HER2 therapy in combination with chemotherapy or hormone therapy (in luminal tumors). Trastuzumab should be used as the first line if it was not prescribed for the adjuvant purpose. Pertuzumab may also be prescribed in combination with trastuzumab and docetaxel, or combined drugs of trastuzumab and pertuzumab and trastuzumab and emtansine. The latter is a combination of antibody to HER2-receptor and inhibitor of polymerization of tubulin protein. Control of myocardial contractile function is obligatory during the treatment. In the first episode of progression in the course of the treatment with trastuzumab continuation of the treatment with the same drug is possible with the change of chemotherapeutic regimen or crossover to lapatinib. Standard regimens of anti-HER2 therapy are given in Table 5.

Assessment of effectiveness

The effect is recommended to be assessed after every 3 months of hormone therapy and every 3 courses of chemotherapy. Effectiveness is assessed based on data of general examination, clarification of complaints, and results of instrumental and laboratory methods of examination which detected pathology at the stage of initial diagnostics. Intervals between examinations can be changed depending on the clinical situation. On suspicion of disease progression by the clinical data, it is necessary to perform clarifying examinations, including the assessment of the zones which were not examined before the start of the therapy.

Examination

Examination regarding the return of the disease after the treatment is similar to the one in primary breast cancer.

Таблиця 5. Стандартні режими використання анти-HER2 препаратів
Table 5. Standard regimens of the use of anti-HER2 drugs

Трастузумаб Trastuzumab	8 мг/кг (навантажувальна доза) в/в, далі – 6 мг/кг в/в 1 раз на 3 тижні 8 mg/kg (loading dose) IV, then – 6 mg/kg IV once per 3 weeks
	4 мг/кг (навантажувальна доза) в/в, далі – 2 мг/кг в/в щотижня 4 mg/kg (loading dose) IV, then – 2 mg/kg IV every week
	Підшкірна форма: 600 мг на введення, кожні 3 тижні Subcutaneous form: 600 mg per administration, every 3 weeks
Пертузумаб Pertuzumab	840 мг (навантажувальна доза) в/в, протягом 60 хв., далі – кожні 3 тижні – 420 мг протягом 30–60 хв. 840 mg (loading dose) IV, over a span of 60 minutes, then – every 3 weeks – 420 mg over a span of 30–60 minutes
Трастузумаб-емтанзин Trastuzumab-emtansine	3,6 мг/кг в/в, в 1-й день – 1 раз на 3 тижні 3,6 mg/kg IV, on day 1 – once per 3 weeks
Лапатиніб Lapatinib	1250 мг/доб. per os щодня в комбінації з капецитабіном 2000 мг/м ² /доб. per os 1–14 дні кожні 3 тижні 1250 mg/day per os every day in combination with capecitabine 2000 mg/m ² /day per os on days 1–14 every 3 weeks
	1500 мг/доб. per os щодня в комбінації з інгібіторами ароматази (летрозол 2,5 мг/доб. per os щодня) 1500 mg/day per os every day in combination with aromatase inhibitors (letrozole 2,5 mg/day per os every day)
	1000 мг/доб. per os щодня в комбінації з трастузумабом 2 мг/кг в/в щотижня (навантажувальна доза 4 мг/кг в/в) або 6 мг/кг в/в 1 раз на 3 тижні. (Навантажувальна доза 8 мг/кг в/в)
	1000 mg/day per os every day in combination with trastuzumab 2 mg/kg IV every week (4 mg/kg loading dose, IV) or 6 mg/kg, IV once per 3 weeks (8 mg/kg loading dose, IV)

Хворі з дисемінованим процесом повинні бути обстежені з частотою, яка дозволяє проводити максимально можливе паліативне лікування, що забезпечує контроль симптомів, найкращу якість і максимальні терміни життя.

Patients with the disseminated process must be examined frequently enough so that maximally palliative treatment, which ensures control of the symptoms, the best quality, and maximal duration of life, can be performed.

ВИСНОВКИ

Поглиблення наших знань щодо патогенезу РГЗ буде сприяти більш зваженому впровадженню індивідуальних підходів до лікування хворих на цю патологію. Постійний пошук обов'язково приведе до появи нових груп лікарських засобів, які можливо змінять існуючі на сьогодні стандарти лікування. Застосування нових патогенетично виправданих методів біологічної, гормональної, таргетної терапії в сучасних стандартах лікування дозволить підвищити як безрецидивну, так і загальну виживаність хворих.

CONCLUSIONS

The deepening of our knowledge of breast cancer pathogenesis will contribute to the deeper implementation of individual approaches to the treatment of patients with this pathology. Continuous search will certainly lead to the appearance of new groups of drugs which may change the existing standards of treatment. The use of new pathogenetically relevant methods of biological, hormonal, and target therapy in the modern standards of treatment will allow both recurrence-free and overall survival of the patients to be increased.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Национальный Канцерреестр Украины. URL: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovidb0/index.htm>
2. Jemal A. et al. Global Cancer Statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011. Vol. 61. P. 69–90.
3. NCCN guidelines. URL: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Смоланка И.И., Орел В.Э., Досенко И.В., Лобода А.Д., Рыспаева Д.Э. Эффективность применения неoadjuвантной химиотерапии в комбинации с магнитотермией в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным раком молочной железы. *Евразийский онкологический журнал*. 2018. Т. 6, № 2. С. 577–586.
5. Piccart M., Blamey R., Buchanan M., Cataliotti L., Costa A. et al. Brussels Statement on Breast Cancer. *European journal of cancer*. 2001. Vol. 37. P. 1335–1337.
6. Jassem J., Buchanan M., Jdnicke F., Baum M., Cataliotti L. et al. The Hamburg statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. *European journal of cancer*. 2004. Vol. 40. P. 1810–1811.
7. Мужичук О.В., Пономарьов І.М. Практичні рекомендації щодо лікування хворих на рак грудної залози (повідомлення 1). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020.60-66>

REFERENCES

1. National Cancer Register of Ukraine. (In Russian). URL: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovidb0/index.htm>
2. Jemal A. et al. Global Cancer Statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011. Vol. 61. P. 69–90. (In English).
3. NCCN guidelines. (In English). URL: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Smolanka II, Orel VE, Dosenko IV, Loboda AD, Ryspaeva DE. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in combination with magnetotherapy in the complex treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Eurasian journal of oncology*. 2018;6(2):577–86. (In Russian).
5. Piccart M, Blamey R, Buchanan M, Cataliotti L, Costa A et al. Brussels Statement on Breast Cancer. *European journal of cancer*. 2001;37:1335–7. (In English).
6. Jassem J, Buchanan M, Jdnicke F, Baum M, Cataliotti L et al. The Hamburg statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. *European journal of cancer*. 2004;40:1810–1. (In English).
7. Muzhichuk OV, Ponomaryov IM. Practical recommendations for the treatment of patients with breast cancer (message 1). *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2020. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020.60-66>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

На підставі аналізу сучасних даних, залишається актуальним питання індивідуалізації методів лікування хворих на РГЗ. Важливе значення має подальше вивчення можливостей застосування нових груп препаратів, залежно від відомих та перспективних молекулярно-біологічних властивостей пухлини, що сприятиме вибору оптимальної схеми лікування.

Based on analysis of modern data, the matter of individualization of methods of treatment of patients with breast cancer remains topical. It is of great importance to further study the possibilities of the use of new drug groups, depending on the known and probable molecular-biological features of the tumor, because it will contribute to the selection of the appropriate treatment regimen.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

тел. +38 (050) 583-05-26

Внесок автора: обґрунтування мети та завдань, загальне керівництво, формулювання висновків, написання основного тексту статті.

Пономарьов Ігор Миколайович – доктор медичних наук, завідувач відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

тел. +38 (050) 300-56-97

Внесок автора: корегування виконаної роботи, написання основного тексту статті.

Muzhychuk Oleksiy Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Oncology of Kharkiv National Medical University; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

tel.: +38 (050) 583-05-26

Author's contribution: interpretation of the purpose and aims, general management, drawing conclusions, writing the main body of the article.

Ponomariov Ihor Mykolayovych – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of Oncosurgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

tel.: +38 (050) 300-56-97

Author's contribution: writing the main body of the article, correction of the work.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.11.2022

Отримано після рецензування
Received after review
30.11.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
08.12.2022

Опубліковано
Published
10.12.2022