

## **РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАДИЯ IV**

---

### **ИЗВЕСТИЕ О ТОМ, ЧТО У ВАС РАК МОЖЕТ ПОТЯЯСТИ**

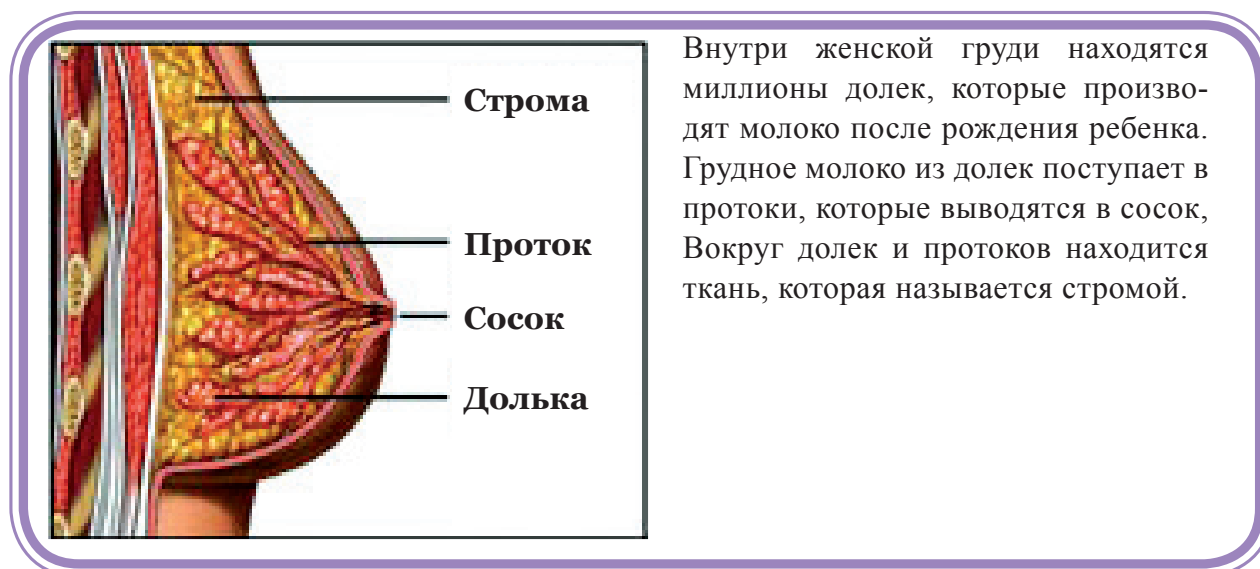
Несмотря на то, что многие люди знают о раке молочной железы, большинство информации для пациентов сосредоточены на ранних стадиях заболевания. Довольно сложно найти качественную информацию о распространенной форме рака груди. Цель данной книги – помочь людям с распространенной (метастатической) формой рака получить лучшее лечение. В ней разъясняется, какие анализы и лечение рекомендованы экспертами при такой форме рака молочной железы.

Настоящая книга для пациентов основана на информации из руководств для докторов, кто лечит рак молочной железы. Эти руководства по лечению предлагают лучшие методы ухода и лечения. В этой книге вся информация нацелена на диагностику и лечение распространенного (метастатического) рака молочной железы.

## ГЛАВА 1. ОСНОВЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### *Женская грудь*

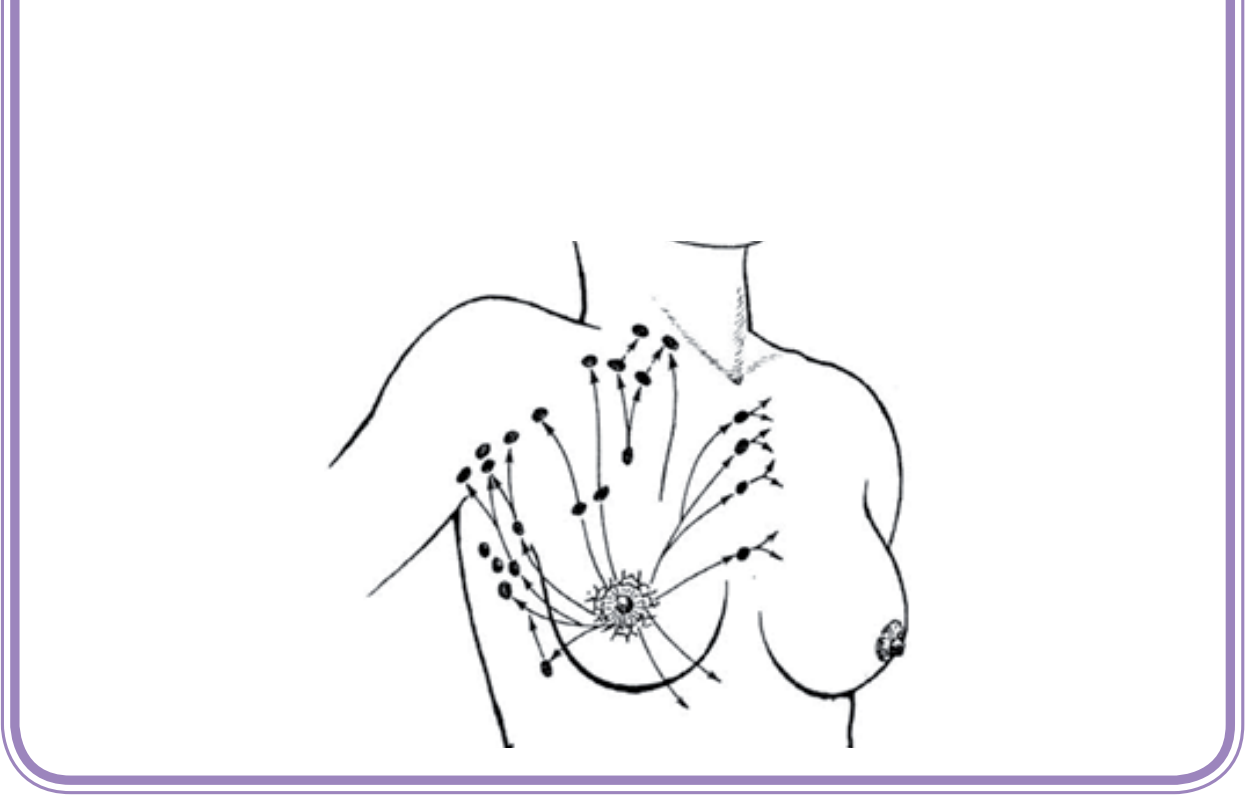
Перед изучением информации о раке молочной железы будет полезным узнать о строении женской груди. Тёмная область кожи в центре груди называется ареолой. Выступающий кончик в середине ареолы называется соском. У девочек под соском находятся маленькие протоки, которые разветвляются в жировые ткани, называемые стромой. Увеличение женских гормонов во время полового созревания у девочек вызывает изменения в их груди. Строма увеличивается, протоки растут и разветвляются подобно ветвям дерева, и на концах протоков формируются дольки. Дольки представляют собой маленькие мешочки, которые производят молоко после рождения ребенка. Грудное молоко собирается из миллионов долек в протоки, соединенные с соском. На Рис. 1 изображена внутренняя структура женской груди.



Внутри женской груди находятся миллионы долек, которые производят молоко после рождения ребенка. Грудное молоко из долек поступает в протоки, которые выводятся в сосок, Вокруг долек и протоков находится ткань, которая называется стромой.

*Рис.1. Строение груди*

Лимфа это прозрачная жидкость, которая питает клетки организма. Она также помогает бороться с бактериями. Лимфа собирается из тканей молочной железы в лимфатические сосуды, в строме. См. Рис. 2. Затем, она движется к лимфатическим узлам молочной железы, большинство которых находятся в подмышечной области. Лимфатические узлы представляют собой небольшие образования, которые фильтруют и удаляют бактерии из лимфы. Узлы, расположенные в подмышечной области называют подмышечными лимфатическими узлами.



*Рис.2. Лимфатические сосуды и узлы молочной железы*

### ***Болезнь клеток***

Тело человека состоит из триллионов клеток. Рак это болезнь клетки. Каждому типу рака дается название от наименования клетки, с которого начался рост опухоли. Так, рак молочной железы начался с клеток молочной железы.

Почти все злокачественные опухоли молочной железы это карциномы. Карциномы это злокачественные опухоли клеток, которые покрывают кожу и поверхностный слой органов. В молочной железе карциномы это рак клеток, которые покрывают или протоки или дольки. Большинство рака молочной железы начинаются с клеток долек.

### ***Распространение рака***

Раковые клетки не функционируют как нормальные клетки и имеют три ключевых отличия от нормальных клеток.

Первое отличие, раковые клетки растут намного быстрее и живут дольше, чем нормальные клетки. Нормальные клетки растут и затем делятся, формируя новые клетки по мере необходимости. Они также умирают, когда стареют или повреждены. В отличие от нормальных клеток, раковые клетки создают новые клетки, в которых нет необходимости, и не умирают, если старятся или повреждаются. Со временем раковые клетки формируют массу, называемую первичной опухолью.

Второе отличие раковой клетки от нормальной клетки состоит в том, что они могут прорасти в окружающую ткань. Если не лечить, то первичная опухоль может прорасти из протока или дольки в строму. Рак молочной железы, при котором раковые клетки проросли в строму, называется «инвазивным».

Третье, в отличие от нормальных клеток, раковые клетки отрываются от опухоли и попадают в кровь или лимфу. Этот процесс называется метастаз. Затем, по сосудам они разносятся в другие места. Достигнув другие места, раковые клетки могут формировать вторичные опухоли и стать большой проблемой для здоровья.

### ***Стадии рака***

Стадия рака устанавливается Вашим врачом для определения распространенности опухоли. Она используется для определения нужных исследований и лечения. Для оценки стадии рака молочной железы используется система Американского объединенного комитета по онкологическим заболеваниям.

Рак молочной железы имеет следующую классификацию стадий: 0, 1(I), 2(II), 3 (III), или 4 (IV). Опухоль молочной железы, ограниченная соском, протоком или дольками, считается стадией 0. При первой и второй стадиях опухоль прорастает в строму, но не доходит до кожи молочной железы или грудной стенки. Некоторые стадии II также распространены в подмышечные лимфоузлы, но не всегда. При стадии III опухоль больше или распространена дальше, чем при I – II стадиях. Тем не менее, при III стадии опухоль не распространилась в отдаленные места, части тела.

### ***Метастатический рак молочной железы***

Метастатический рак молочной железы распространен в отдаленные части тела за пределами молочной железы. Частые отдаленные места включают кости, легкие, мозг и печень. Но это не рак легких, например. Стадия IV рака молочной железы это метастатический рак, который установлен при первом обнаружении (диагностике). Иногда другие стадии рака молочной железы могут распространиться и привести к метастатическому раку молочной железы.

## ГЛАВА 2. ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

1. История болезни
2. Физикальное обследование (температура тела, пульс, артериальное давление, частота дыхания, вес, рост, сердечные тоны, глазное дно, легочное дыхание, клиническая пальпация груди, пальпация (ощупывание живота))
3. Анализы крови
4. Исследования для получения изображений органов (визуальные исследования)
5. Биопсия
6. Лабораторные тесты на рак
7. Обзор

Не все виды метастатического рака одинаковы. Ваш врач - онколог тщательно изучит Ваш случай. Глава 2 описывает тесты, необходимые для изучения вашего заболевания. На основе проведенных исследований, будет назначено подходящее именно для Вас лечение. Это называется персонализированной медициной.

### *История болезни и медицинская карта*

История Вашей болезни включает все болезни и лекарства, которые Вы принимали в вашей жизни. Ваш врач-онколог будет задавать вопросы о перенесенных ранее заболеваниях, биопсии молочных желез, предыдущем лечении лучевой терапией, и о беременности. Если Вы составите список старых и новых лекарств, принимаемых Вами, то это может помочь врачу.

### *Физикальное обследование*

Врачи часто проводят физикальное обследование вместе с заполнением медицинской карты. Физикальное обследование является изучением Вашего организма на признаки заболевания. Для начала, будут измерены Ваши основные функции организма. Эти функции включают в себя температуру, артериальное давление, пульс и дыхание. Также будет измерен Ваш вес.

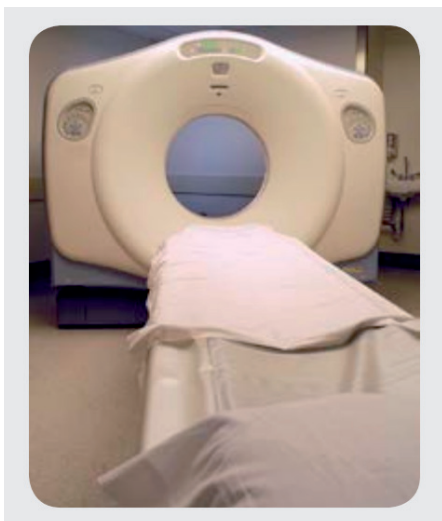
### *Исследования для получения изображений (визуальные исследования)*

Эти исследования позволяют сделать картину (снимки) внутренних органов. Они могут показать, где находится опухоль. Такая информация поможет врачу установить стадию рака. Конкретные виды визуального обследования выявят особенности опухоли и его клеток.

### *Компьютерная томография грудной клетки*

Рекомендуется КТ (Компьютерная томография) грудной клетки. В данном исследовании будет сделано множество снимков частей тела с разных углов с использованием

рентген лучей. Компьютер собирает все рентген изображения для детальной картины. В течение исследования, Вам будет необходимо лежать лицом вверх на столе, которая будет перемещаться через туннель машины. См. **Рис.3**.



**Рис.3.** Изображение внутренних органов может быть получено различными методами исследования. Во время исследования, Вы будете находиться в положении лежа на кушетке, которая будет двигаться внутрь туннеля аппарата. Изображения затем опишет врач.

### ***Рентген исследование костей***

Рекомендуется проведение рентген исследования костей, если есть показания. Длинные и опорные кости, если в них найдены изменения во время ПЭТ /КТ, должны провериться на рентгене. Во время исследования Вам необходимо находиться в лежачем положении на столе, и рентген машина будет посылать небольшое излучение на Вас. Изображения будут описаны врачом.

### ***Биопсия***

Биопсия – это процедура взятия ткани или жидкости из организма для исследования. Методы взятия ткани зависят от места, куда распространился рак. Биопсия показана для уточнения, распространился ли рак в отдаленные участки тела. Если Ваш врач не советует проведение биопсии, то уточните причину.

### ***Результаты патологического исследования***

Все результаты биопсии записываются в отчете патолога. Записи ведутся при каждом заборе ткани и их исследовании на наличие раковых клеток. Результаты патологического исследования играют очень важное значение для планирования лечения.

Нужно сохранить копии Ваших результатов исследований. Просматривайте отчеты с Вашим врачом-онкологом. Ведите записи. Задавайте вопросы, если Вам что-то непонятно. Эта информация может быть сложной.

### ***Исследование рецепторов***

Исследование на гормональный рецептор. У всех женщин присутствуют гормоны эстроген и прогестерон. У некоторых женщин с раком молочной железы, опухолевые клетки

содержат рецепторы для присоединения этих гормонов. После присоединения гормонов, рецепторы проникают в клеточное ядро и вызывают значительный рост количества клеток. См. Рис 4. Тем не менее, рост раковых клеток с гормональными рецепторами обычно медленнее, чем рост без этих рецепторов.

Исследование гормональных рецепторов является очень важным. Существуют лекарства, которые могут быть использованы для остановки влияния гормонов на рост опухоли. Иммуно-гистохимия (ИГХ) – это метод исследования гормональных рецепторов, применяемый патологом.

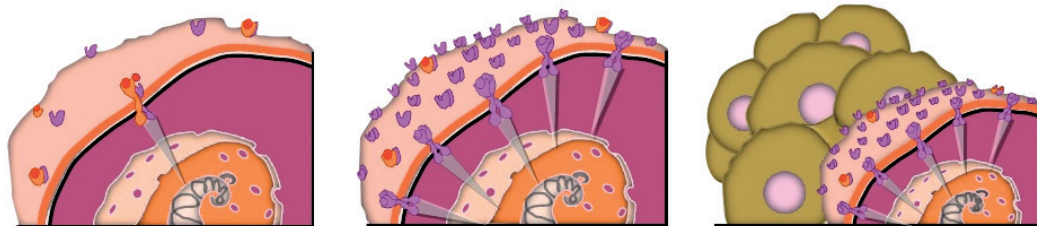
**Исследование на HER2 рецептор.** HER2 (рецептор второго фактора роста человеческий эпидермальный) – это рецептор, расположенный между мембранами клеток молочной железы. Как показано на Рис. 4 она тянется от внутренней части клетки через мембрану кнаружи клетки. Затем активизируясь, она приводит к росту раковых клеток молочной железы и их делению.

Нормальные клетки молочной железы содержат две копии генов, которые производят HER2. В отличие от них, некоторые виды рака молочной железы содержат клетки с более чем 2 копиями. Это приводит к выработке слишком большого количества HER2 рецепторов. Другие же клетки рака молочной железы имеют только две копии гена HER2, но продолжают вырабатывать слишком большое количество HER2 рецепторов.

**При наличии очень большого количества HER2 рецепторов, клетки рака растут и делятся быстро. Однако, есть лекарства, способные остановить этот рост раковых клеток.** Из-за высокой стоимости и побочных действий этих лекарств, очень важно провести анализы на HER2 рецепторы корректно.

ИГХ используется для определения количества HER2 рецепторов. Показатель ИГХ 3+ означает, что раковые клетки содержат большое количество HER2 рецепторов.

#### *Повышенная выработка рецептора HER2 при раке молочной железы*



Нормальное содержание (1x)  
25 000 - 50 000 рецепторов

Повышенная выработка HER2  
(10-100x) до  
2 000 000 рецепторов HER2

Чрезмерное деление клеток

**Рис.4.** Основные рецепторы рака молочной железы

Гормон и HER2 рецепторы помогают росту раковых клеток молочной железы. У некоторых женщин отмечается высокий уровень одного или обоих типов рецепторов. Для того чтобы получить лучшее лечение, важно провести исследование этих рецепторов.

## ГЛАВА 3. НАПРАВЛЕНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ

### *Системное лечение*

Системная терапия влияет на все раковые опухоли в организме.

**Химиотерапевты – это специалисты по системной терапии.**

Метастатическая форма рака, вероятно, не достигнет излечения. Однако, взять его под длительный контроль во многих случаях удается при помощи системной терапии. Химиотерапия обычно проводится циклами – за периодом лечения следует период отдыха. Длительность цикла составляет один или более дней, но обычно это один, два, три или четыре недели.

Цикл означает, что Вы принимаете одно противоопухолевое лекарство или комбинацию, а затем отдых для восстановления вашего организма.

Побочные действия большинства лекарств очень серьезные для получения лечения каждый день. Врачи обычно назначают эти лекарства с перерывами, таким образом, у Вас будет время для отдыха и восстановления перед следующим лечением. Такой подход дает возможность здоровым клеткам восстановиться.

Например, курс лечения комбинацией препаратов АС. В первый день каждого цикла Вам будет вводиться доксорубин (А) и циклофосфамид (С). Затем, Вы не будете принимать никакой химиотерапии 20 дней. Вы будете начинать каждый новый цикл в 21 день от предыдущего цикла. Таких циклов АС пройдете 4 раза.

**Таблица 1. Циклы АС**

АС	отдых	АС	отдых	АС	отдых	АС	завершение
1-й день	20 дней	1-й день	20 дней	1-й день	20 дней	1-й день	

***Системная терапия имеет много типов.***

Системная терапия		
Гормональная терапия	Таргетная терапия	Химиотерапия

***Гормональная терапия*** предотвращает рост рака, вызванный гормонами.

***Таргетная (целевая)*** терапия воздействует на другие молекулы, которые являются ключевыми в росте опухоли. Она отличается от классической химиотерапии, которая воздействует на более широкий спектр клеток.



**Химиотерапия** или «химия» включает лекарства, которые разрывают жизненный цикл раковых клеток. Читая далее эту главу, Вы узнаете больше об этих видах лечения.

Операция и лучевая терапия относятся к местному лечению. Они лечат на одном месте.

**Подход в лечении метастатического рака – это использование одного лечения за другим. Замена одного лечения другим применяется, если лечение стало неэффективным или побочные действия слишком большие. Этот подход длится до тех пор, пока не останется других вариантов лечения или состояние будет слишком ослабленным. Такой подход позволяет многим женщинам контролировать рак в течение длительного периода времени.**

### *Опухоль в костях*

Метастазы в кости происходят при распространении опухоли в них. Это не рак костей, которое начинается в костях. Если раковые клетки распространились в кости, они становятся подверженными к повреждениям: переломам, болевым ощущениям, сдавлению спинного мозга. Может также повысится уровень кальция в крови, называемой гиперкальциемией.

Существует поддерживающая терапия для предупреждения проблем, вызванных метастазами опухоли в кости. Ваш доктор назначит вам золедроновую кислоту (Зомета) – сколько стоит и есть ли в аптеках, деносуаб (Xgeva) – в Кыргызстане нет этого препарата, но возможно он есть за рубежом, или памидронат (Aredia) – нет в продаже в Кыргызстане, возможно, есть за рубежом.

Ваш врач может посоветовать принимать данные препараты с кальцием и витамином Д.

Золедроновая кислота, деносуаб или памидронат могут повредить вашим челюстным костям. Это состояние называется остеопорозом челюсти. Шансы развития остеопороза челюсти выше, если вы принимаете конкретные лекарства, как например, химиотерапия. Плохое состояние зубов или какие-либо стоматологические процедуры могут повысить риск развития остеопороза челюсти. По этой причине, пройдите любые стоматологические процедуры до начала лечения рака.

## **ГОРМОН РЕЦЕПТОР ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РАК**

Большинство раков молочной железы являются гормон рецептор положительными. Женские гормоны способствуют росту гормон рецептор положительной опухоли. Гормональная терапия это стандартное лечение этого вида рака. Она также как и химиотерапия воздействует и её побочные действия не так сильно выражены. Для некоторых женщин показано таргетное лечение гормональной терапией.

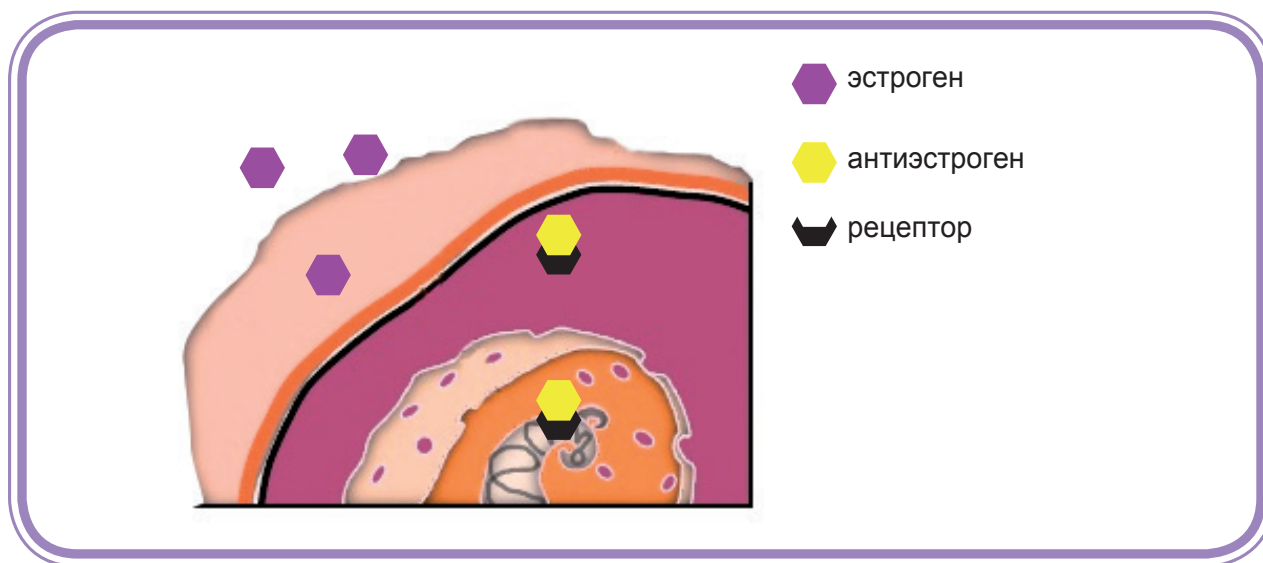
## Гормональная терапия

Гормональная терапия, также называется эндокринной терапией. Главное, не путать гормональную терапию с гормон-заместительной терапией, это два разных понятия. Гормональная терапия применяется для лечения рака, а гормон-заместительная терапия для уменьшения симптомов менопаузы (климакса).

Гормональная терапия воздействует на женские гормоны по одной из двух методов. Одно лечение блокирует работу гормонов, другие снижают уровень гормона в организме. Большинство видов гормональной терапии описаны ниже.

**Ингибиторы ароматазы** снижают уровень эстрогенов в организме. Эти лекарства блокируют белки, которые меняют гормон (андроген) в эстроген. Они не влияют на эстроген, вырабатываемый в яичниках. См. Таблицу 2 – полный список лекарственных средств, действующих на гормон связанный рост опухоли.

**Антиэстрогены** останавливают влияние эстрогена на рост клетки. Селективные (избирательные) модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ) прикрепляются к рецепторам эстрогена и блокируют, не давая возможности эстрогенам прикрепиться. Селективные деструкторы рецепторов эстрогена блокируют и разрушают эстрогеновые рецепторы. См. рис.5.



**Рис.5.** Антиэстрогены. Антиэстрогены – это лекарства, которые останавливают действие эстрогенов на рост опухолевой клетки. Существуют два типа – СМРЭ и СДРЭ. Оба блокируют эстроген и не дают им прикрепиться к рецепторам и таким образом предотвращают их рост. СДРЭ также помогает разрушать рецепторы.

Гормоны могут лечить рак при получении в высоких дозах. Неизвестно каким образом они останавливают рост опухолевых клеток с гормональными рецепторами в молочной железе, и они не часто применяются для лечения.

**Таблица 2. Противоопухолевые лекарства при гормон-связанном росте опухоли**

Тип	Подтип	Генерическое наименование	Торговое наименование	Как воздействует на опухоль	Цена на курс лечения – 12 месяцев
Антиэстрогены	СДРЭ	Фулвестрант	Фаслодекс	Препятствует передаче важных сигналов для роста опухоли	
	СМРЭ	Тамоксифен цитрат	-		4800 сом
		Тамоксифен цитрат	Фарестон		36000 сом
Ингибиторы ароматазы	Нестероидный	Анастрозол	Аримидекс	Снижает уровень эстрогена	-
		Летрозол	Фемара		108000 сом
	Стероидный	Экземестан	Аромазин		43200 сом
Гормоны	Эстроген	Этил эстрадиол	-	Неизвестно	-
	Андроген	Флуоксиместерон	Андрокси		-
	Прогестерон	Мегестрол ацетат	Мегасе		-
Ингибиторы киназ	Ингибиторы циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6	Палбоциклиб	Ибранса	Препятствует передаче важных сигналов для роста опухоли	-
		Рибоциклиб	Кисквали		-
	Эверолимус	Афинитор	Афинитор		-
Подавление работы яичников	Агонист ЛГ	Гозерелин ацетат	Золодекс	Снижает уровень эстрогена	48000 сом
		Леупролид ацетат	Луприд Депо		

\*Эти цены получены из частных аптек в городе Бишкек.

**Абляция яичников** остановит выработку яичниками гормонов навсегда. В большинстве случаев, оба яичника удаляются из организма. Такая операция называется двусторонней овариэктомией. Облучение яичников также останавливает выработку гормонов, но не часто применяется.

**Супрессия яичников** останавливает продукцию гормонов яичниками на время. Она достигается путем применения лекарства, называемых агонистами ЛГ (лютеинизирующий гормон). ЛГ - это гормон, вырабатываемый в головном мозге, который помогает контролировать выработку эстрогена яичниками. ЛГ агонисты останавливают выработку ЛГ, что в свою очередь ведет к снижению или остановке выработки яичниками эстрогена.

**Что ожидать.** Одна гормональная терапия значительно отличается от другой методом ее выполнения и тем, что с вашей стороны требуется. К примеру, хирургическая операция, которую проведут в течение дня или несколько дней лучевой терапии.

Некоторые виды лекарств надо будет вводить инъекционно ежемесячно, тогда как другие лекарства в виде таблеток нужно будет принимать каждый день. Ваши врачи дадут вам больше информации.

У многих женщин гормональная терапия вызывает симптомы менопаузы (климакса). Они могут проявляться приливами жара, выделениями из влагалища или ее сухостью, бессонницей, повышением веса, утончением волос, усталостью, утончением костей, изменчивостью настроения. У всех женщин эти симптомы могут проявляться по-разному.

Тамоксифен также имеет два редко встречающихся, но серьезных побочных эффекта: 1) развитие рака матки; и 2) образование тромбов. Для большинства женщин с раком молочной железы выгоды от приема тамоксифена значительно перевешивают риски. Ингибиторы ароматазы не приводят к раку и очень редко вызывают образование тромбов.

Здесь перечислены не все побочные эффекты гормональной терапии. Пожалуйста, попросите Ваших врачей перечислить все часто встречающиеся и редкие побочные эффекты. Если у Вас есть проявления побочных действий, то сообщите химиотерапевту - должны быть пути как помочь Вам чувствовать себя лучше.

### *Таргетная терапия*

Множество таргетных (целевых) лечений останавливают сигналы, способствующие росту клеток. Среди проводников сигналов есть белковые киназы. Белковые киназы это молекулы, которые двигают химические вещества, называемые фосфатами от одной молекулы к другой.

Таргетная терапия блокирует киназы при гормон позитивных видах рака.

*Таблица 3. Варианты лечения при гормонально связанном росте опухоли*

Гормональная терапия ранее	Какие есть варианты?
Не проводилась в течение последнего года	<p>При быстром росте опухоли возможно сначала нужна химиотерапия</p> <p>Если женщина в пременопаузе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абляция яичников или супрессия+одна из перечисленных для постменопаузы видов лечения</li> <li>• Тамоксифен или торемифен</li> </ul> <p>Если женщина в постменопаузе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол или экземестан)</li> <li>• Антиэстроген (тамоксифен, торемифен или фулвестрант)</li> <li>• Палбоциклиб + летрозол если HER2 отрицательный</li> <li>• Рибоциклиб +летрозол если HER2 отрицательный</li> </ul>

Проводилась в течение последнего года	<p>При быстром росте опухоли возможно сначала нужна химиотерапия</p> <p>Если женщина в пременопаузе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абляция яичников или супрессия+одна из перечисленных для постменопаузы видов лечения</li> <li>• Тамоксифен или торемифен</li> </ul> <p>Если женщина в постменопаузе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол или экземестан)</li> <li>• Антиэстроген (тамоксифен, торемифен или фулвестрант)</li> <li>• Палбоциклиб + летрозол если HER2 отрицательный</li> <li>• Экземестан +Эверолимус</li> <li>• Палбоциклиб+ фулвестрант если HER2 отрицательный</li> <li>• Гормоны (этил эстрадил, флуоксиместерон, или мегестрол ацетат)</li> </ul>
---	---

### **Варианты лечения**

В Таблице 3 перечислены варианты лечения гормон-рецептор позитивных видов рака. Данные варианты основаны на том, получали ли Вы гормональную терапию в течение последнего года или нет. Также они основаны на статусе менопаузы.

Менопауза это точка во времени, когда останавливаются месячные циклы у женщины. Если у женщины перестали идти месячные в течение одного или более года, обычно это расценивается как постменопауза. Если же месячные продолжают идти, то женщина находится в пременопаузе.

Если месячные не наступают, возможно, будет нужным провести анализы крови для подтверждения статуса менопаузы. Будет измерено количество эстрогенов или ФСГ (фолликула-стимулирующий гормон) в крови. Иногда эти анализы невозможно провести из-за приёма конкретных лекарств.

**Сначала химиотерапия.** Иногда рак молочной железы может быстро распространяться во внутренние органы (печень и легкие). В этом случае, в первую очередь будет назначена химиотерапия чтобы быстро взять под контроль рост рака. Химиотерапия работает быстрее, чем гормональная терапия. После химиотерапии, вы можете получить гормональную терапию, которая чаще всего имеет меньше побочных действий.

**Пременопауза.** Яичники являются главным источником эстрогена и прогестерона. Для снижения уровня гормона, рекомендуется абляция или супрессия яичников. Также надо будет принимать гормональную терапию, если женщина в постменопаузе. Такое лечение предотвращает воздействие эстрогена, вырабатываемых в других местах, за пределами яичников. Если Вы уже принимали гормональную терапию в течение последнего года, то вторым вариантом являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена.

**Постменопауза.** В женском организме эстроген вырабатывается в небольших количествах в надпочечниках, печени и жировых отложениях. Для снижения уровня эстрогена используются ингибиторы ароматазы. Это обычно первое, что получает женщина, у которой в прошлом году не было лечения гормонами. Другие варианты это антиэстроген при HER2 негативном раке, палбоциклиб с летрозолом.

Если Вы в течение прошлого года принимали гормональную терапию, то варианты лечения зависят от многих факторов. Они зависят от предыдущего лечения, также зависят было ли ранее проведено лечение метастатического рака. Если развилось прогрессирование рака во время лечения, то варианты лечения для Вас могут включать экземестан с эверолимусом, палбоциклиб с фулвестрантом если HER2 рецептор отрицательный рак и гормоны получаете в высокой дозе.

**Завершение гормональной терапии.** Гормональную терапию рекомендуется принимать до возникновения двух случаев. Остановите прием гормональной терапии, если нет эффекта от 3 полученных подряд циклов. Остановить прием гормональной терапии, если появились симптомы во внутренних органах. В таком случае, будет прописана химиотерапия. Прочитайте раздел о гормон-рецептор отрицательных видах опухоли, и узнайте больше о химиотерапии.

### **Рак грудной железы у мужчин**

Из 100 случаев рака молочной железы один приходится на мужчин. Мужчины с раком грудной железы лечатся почти также как женщины. Одна большая разница состоит в гормональной терапии. Варианты лечения похожи на лечение женщин в постменопаузе. Тем не менее, нужно принимать ингибиторы ароматазы с лечением, которые направлены на подавление выработки тестостеронов в яичках. Ингибиторы ароматазы самостоятельно не могут остановить рост гормон-связанных опухолевых клеток.

## **ГОРМОН-НЕГАТИВНЫЕ ФОРМЫ РАКА**

Для лечения гормон-негативного рака используется химиотерапия и таргетная терапия.

Информация в этом разделе также относится и к гормонально рефракторным ракам, которые не улучшились после трех режимов гормональной терапии. Химиотерапия является следующим вариантом лечения.

### ***Химиотерапия***

Виды химиотерапии отличаются тем, как они лечат опухоль. Некоторые виды убивают раковые клетки, повреждая ДНК или разрушая строение ДНК опухолевых клеток. Четыре вида химиотерапии используются для лечения метастатического рака - перечислены в Таблице 4.

Некоторые химиопрепараты воздействуют, когда клетки находятся в активной фазе роста. См. Рис.6. Во время активной фазы роста, клетки растут и делятся, чтобы создать новую клетку. Химиопрепараты, которые разрушают фазу роста, хорошо воздействуют на растущие и быстро-делящиеся раковые клетки. Другие химиопрепараты действуют на клетки в их любой фазе, роста или покоя.



**Рис.6.** Клетка проходит через множество фаз изменений до деления на 2 клетки. Ученые сгруппировали эти изменения на 7 фаз. Возможно, существуют еще и другие фазы. Некоторые препараты химиотерапии действуют в любой фазе. Другие препараты химиотерапии действуют в одной или двух фазах роста.

**Что ожидать.** До начала химиотерапии, ваш врач может попросить вас остановить прием некоторых лекарств, витаминов или оба сразу, потому как они могут снизить действие химиотерапии или вызвать отрицательное воздействие на организм при сочетании с химиотерапией. Если курите, то важно отказаться от этого.

Большинство видов химиотерапии при метастатическом раке вводятся в вену. Некоторые виды принимаются внутрь. Внутривенные инъекции могут быть в виде длительной капельницы (инфузия), или вводятся струйно. Химиотерапия также может вводиться в организм через иглу, установленную хирургически на передней части груди или руки.

Химиотерапия дается циклами, в котором за днями лечения следуют дни отдыха. Разница длительности циклов зависит от вида лекарства. Получение химиотерапии циклами дает организму возможность восстановиться после очередной химиотерапии.

Возможно, Вам дадут лекарства от тошноты и рвоты. Может быть, еще пропишут лекарства на короткое время для поднятия до нормы количества белых кровяных телец.

Побочные эффекты зависят от вида лекарства, принимаемого количества, длительности лечения и от особенностей организма. В целом, побочные эффекты вызваны разрушением (смертью) быстро растущих клеток. Такие клетки находятся в волосных

фолликулах, кишечнике, ротовой полости и крови. Поэтому, часто встречающиеся побочные действия химиотерапии включают уменьшение количества кровяных клеток, отсутствие чувства голода, тошноту, рвоту, диарею, выпадение волос и сухость во рту.

Другие побочные действия могут быть тревожность, слабость и периферическая невропатия. Периферическая невропатия это онемение или покалывание в ногах или руках. Некоторые виды химиотерапии, такие как антрациклины, могут вызвать поражение сердца.

**Расчет каждого препарата происходит на площадь тела, которая высчитывается по специальной формуле. Требуйте у врача расчёт препарата индивидуально на Вашу площадь тела.**

**Таблица 4. Виды химиотерапии**

Вид	Общее название	Торговое название	Как действуют	Цена за один цикл и количество циклов
Алкилирующие агенты	Карбоплатин	-	Повреждает ДНК структуру раковых клеток	Нет данных
	Цисплатин	Платинол		Нет данных
	Циклофосфамид	-		1500 сом на один цикл - 4 цикла на курс лечения
Антрациклины	Доксорубицин	-	Повреждает и разрушает строение ДНК раковых клеток	10960 сом на один цикл, всего 4 цикла на курс лечения
	Доксорубицин липосомальный для инъекции	Доксил		Не доступен в Кыргызстане
	Эпирубицин	Элленс® (Ellence®)		Нет в продаже
Антиметаболиты	Капецитабин	Кселода	Предотвращает использование «строительных блоков» ДНК	Xxx18000 сом на один цикл – 4 цикла на курс лечения
	Флуороурацил	-		1570 сом на один цикл – всего 6 циклов на курс лечения
	Гемцитабин	Гемзар		Нет в продаже
	Метотрексат			1440 сом – 6 циклов на курс лечения
Ингибиторы микротрубочек	Доцетаксел	Таксотер®	Останавливает клетку от деления на две клетки	24000 сом на один цикл – всего 4 цикла на курс лечения
	Паклитаксел	Таксол® (Taxol®), Абраксан®		6936 сом на один цикл – еженедельно всего 12 циклов на курс лечения
	Винорельбин	Навельбин		Нет в продаже

\*Эти цены получены из частных аптек в городе Бишкек.



Если Вы ещё в пременопаузе, химиотерапия может стать причиной менопаузы. Все равно, независимо от химиотерапии, вам следует контролировать зачатие ребенка. Вы можете забеременеть во время химиотерапии, что может привести к дефектам плода. Если у вас были месячные до начала химиотерапии, то вам следует предпринять меры против зачатия, но только не гормональными контрацептивами (как например, противозачаточные таблетки).

Здесь перечислены не все побочные эффекты. Попросите Вашего врача дополнить этот перечень. Если побочные действия беспокоят Вас, сообщите об этом врачу. Возможно, есть методы для их снижения.

### *Таргетная терапия*

Существует пять видов таргетной терапии для гормон-негативных форм рака молочной железы. Все, кроме одного включают HER2. Как говорилось выше, некоторые виды рака имеют большое количество HER2. Таргетная терапия HER2 направлена на лечение HER2- позитивного рака.

Раковые клетки нуждаются в питании и кислороде для их роста. Раковые клетки снабжаются кровью через кровяные сосуды, которые прорастают в опухоль. ВЕГФ (фактор роста эндотелия сосудов) одна из молекул, которая способствует прорастанию этих сосудов. Таргетная терапия включающая HER2 и ВЕГФ перечислены в **Таблице 5**.

***Лечение Трастузумабом длится один год. Препарат должен быть рассчитан на кг веса обязательно! Лечение несколькими инъекциями НЕ ЭФФЕКТИВНО! Вы должны иметь деньги на весь курс лечения или искать альтернативу этому лечению.***

**Таблица 5. Таргетная терапия**

Тип	Генерическое название	Торговое название	Как воздействует	Цена на курс лечения.
Антитела HER2	Пертузумаб	Пержета	Препятствует выработке важных сигналов для роста опухолевых клеток	Нет в продаже
	Трастузумаб	Герцептин		Стоимость см. в Таблице 6.
Конъюгаты HER2	Адо-трастузумаб эмтанзин	Кадцила	Доставляет клеточно-специфичную химиотерапию	Нет в стране
Ингибиторы HER2	Лапатиниб дитосилат	Тукерб	Останавливает важные сигналы для роста опухолевых клеток	Нет в стране

Антитела факторов роста эндотелия сосудов	Бевастузумаб	Авастин	Препятствует выработке важных сигналов для роста эндотелиев клеток	1 флакон стоит 44000 сом- на 1 цикл 2 флакона = 88000 сом курс лечения длится 6 месяцев и это стоит 528000 сомов
---	--------------	---------	--	--

\*Эти цены получены из частных аптек в городе Бишкек.

Курс лечения Трастузумабом – 12 месяцев без перерыва. Всего на курс лечения (12 месяцев) в среднем нужно 25 флаконов и они вам обойдутся в 625000 сомов.

**Таблица 6. Трастузумаб-информация о дозировке и стоимости**

Генерическое название	ТРАСТУЗУМАБ	ТРАСТУЗУМАБ
Торговое название	Герцептин	Герцептин
Форма выпуска	150 мг во флаконе	600 мг во флаконе
Дозировка	8 мг/кг – первая доза, затем 6 мг/кг каждые 3 недели	600 мг подкожно каждые 3 недели
Для женщины 60 кг 1 цикл	Первая доза 60 х 8 мг = 480 мг, затем 60 кг х 6 мг = 360 мг каждые 3 недели	600 мг подкожно каждые 3 недели
Стоимость 1 фл (начальная)	1 флакон 150 мг - 33 995 сом (цена на 01.09.2018)	1 флакон 600 мг - 58 930 сом
Стоимость 1 фл (25 %скидка для граждан КР)	1 флакон 150 мг - 25 497 сом (цена на 01.09.2018)	с скидкой - 44 525 сом
Стоимость 1 цикла	1 доза = 3 фл =76 491 сом; следующие 9 циклов по 2 флакона = 50 994 сом	1 цикл - 44 525
Стоимость курса лечения	10 циклов- 21 флакон (3+18) х 25 497 сом = 535 437 сом	10 циклов - 44 5250

\*Эти цены получены из частных аптек в городе Бишкек.

HER2 антитела препятствуют воздействию HER2. Работа антител происходит снаружи клетки. HER2 антитела прикрепляются к HER2 и предупреждают выработку сигналов с начала.

Трастузумаб и пертузумаб вводятся в виде инфузий (капельниц). Это занимает около 90 минут при получении первой дозы трастузумаба и 30 минут для последующих доз. У Вас может быть реакция на введение первой дозы трастузумаба в виде симптомов легкой простуды, которые включают жар, озноб, головная боль, боль в мышцах и тошнота. Эти симптомы встречаются значительно реже при введении последующих второй и третьей дозы. Другими побочными эффектами могут быть поражение сердца и редко легких.

## Варианты лечения

Химиотерапия это решение для гормон рецептор негативных видов рака. Очень редко, когда дается гормональная терапия в таком виде рака. Она может быть опробована при распространении опухоли только в кости, только в мягкие ткани или внутренние органы без наличия симптомов. Примерами мягких тканей могут служить мышцы, жировая ткань, и лимфатические сосуды. К внутренним органам можно отнести, например, печень, мозг, и легкие.

**Химиотерапия или таргетная терапия** зависят от статуса HER2. В **Таблице 7** перечислены варианты лечения при HER2- отрицательных формах рака. Эти формы также называют тройным-негативным раком, потому что в них также отсутствуют гормон рецепторы. Лекарство или отдельное действующее вещество группируется вместе с другими такими веществами по их сочетаемости. Эти группы действующих лекарственных веществ составляются на основе того, как оно воздействует на опухоль, побочных действий и режимов терапии. Вы найдете список комбинаций также. Комбинации не лучше от одного отдельного лекарства, и имеют более выраженные побочные действия.

*Таблица 7. Варианты для лечения HER2 – негативного рака*

Предпочтительное отдельное лекарство	Длительность цикла	Другие отдельные лекарства	Длительность цикла
Доксорубин	21 день	Циклофосфамид	28 дней
Пегилированный липосомальный доксорубин	28 дней	Карбоплатин	От 21 до 28 дней
Паклитаксел	21 день	Доцетаксел	21 или 56 дней
Капецитабин	21 день	Альбумин-стабилизированный паклитаксел	21 или 28 дней
Гемцитабин	28 дней	Цисплатин	21 дней
Винорельбин	7 дней	Эпирубицин	21 дней
Эрибулин	21 дней	Иксабепилон	21 дней

Комбинированные режимы	Длительность цикла
CAF/FAC (циклофосфамид/доксорубин/фторурацил)	21 (FAC) или 28 (CAF) дней
FEC (фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид)	28 дней
AC (доксорубин/циклофосфамид)	21 день
EC (эпирубицин/циклофосфамид)	21 день
CMF (циклофосфамид/метотрексат/фторурацил)	28 дней
Доксетаксел/капецитабин	21 день

GT (гемцитабин/карбоплатин)	21 день
Гемцитабин/карбоплатин	21 день
Палитаксл/бевасизумаб	28 дней

**Курс лечения состоит из нескольких циклов**

Режим лечения – это комбинация лекарственных препаратов и их циклов, включая продолжительность лечения.

В **Таблице 8** перечислены варианты лечения HER2-позитивного рака. Там есть два предпочтительных варианта при первичном лечении метастатического рака. Они оба содержат антитела против HER-2 (трастузумаб и пертузумаб) с доцетакселом или же паклитакселом. Эти варианты способствуют максимальному продолжению жизни. Если ни одна из этих вариантов не подходит, возможно будет использоваться адо-трастузумаб для первичного лечения метастатической формы рака. Другие варианты перечислены в Таблице 8.

**Таблица 8.** Варианты для лечения HER2-позитивного рака

Предпочтительные лекарства первой линии	Длительность цикла
Трастузумаб+ пертузумаб+ доцетаксел	21 день
Паклитаксел	21 день
с трастузумабом	7 или 21 дней
И пертузумабом	7 или 21 дней
Другие лекарства	Длительность цикла
Адо-трастузумаб эмтанзин	21 день
Паклитаксел и карбоплатин еженедельно	28 дней
с трастузумабом	7 или 21 день
Паклитаксел и карбоплатин	21 день
с трастузумабом	7 или 21 день
Паклитаксел еженедельно	7 дней
с трастузумабом	7 или 21 день
Паклитаксел	21 день
с трастузумабом	7 или 21 день
Доцетаксел еженедельно	7 дней
с трастузумабом	7 или 21 день
Доцетаксел	21 день
с трастузумабом	7 или 21 день
Винорельбин	21 день

с трастузумабом	7 или 21 день
Капецитабин	21 день
с трастузумабом	7 или 21 день
Режимы после использования трастузумаба	Длительность цикла
Лапатиниб	Ежедневно (не дается по циклам)
с капецитабином	21 день
Капецитабин	21 день
с трастузумабом	7 или 21 день
Лапатиниб	Ежедневно (не дается по циклам)
с трастузумабом	7 или 21 день
Трастузумаб + другие лекарства	Зависит от лекарств

*Перед началом лечения обсудите с вашим врачом и группой поддержки стоимость лечения и не начинайте лечение если у вас не хватает средств. Найдите наиболее подходящий Вам вариант по эффективности и СТОИМОСТИ на полный курс лечения, а не на один цикл.*

**Прекращение химиотерапии.** Химиотерапия может быть неэффективной в двух ситуациях. Она может не помогать, если подряд проведенные три режима (курса) не принесли улучшения. Она может нанести больше вреда чем пользы, если ваше состояние слишком ухудшится. В таком случае, подумайте о прекращении химиотерапии. И нужно только продолжать получать поддерживающую терапию и уход.

## ПРОВЕРКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Ваш доктор будет следить за эффективностью лечения. Опухоль может поддаваться лечению (отвечать на лечение). Она может оставаться без изменения (стабильная болезнь). Она также может продолжать ухудшаться (прогрессировать).

Прогрессирование опухоли происходит потому что лечение не работает. Лекарственная терапия может не работать при первом введении (приеме). Для некоторых же людей, лекарственное лечение сначала помогает, но потом перестает действовать. Это называется резистентностью (устойчивостью) к лечению. Часто происходит устойчивость к гормональной терапии.

Существуют различные виды исследований (анализов) для проверки эффективности лечения. Некоторые из них применяются для оценки статуса опухоли, другие для проверки наличия побочных эффектов. В Таблице 9 даны виды исследований и частота их проведения, рекомендованные экспертами Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN). Частота проведения данных исследований может различаться в зависимости от того, как идет химиотерапия.

Ваш врач будет спрашивать Вас о появлении новых симптомов или ухудшении имеющихся симптомов. Также, Ваш врач будет проводить физикальный осмотр и измерять ваш вес. Общее состояние вашего здоровья будет измеряться в соответствии со шкалой норм. Эти шкалы и критерии используются врачами и исследователями для оценки того, как развивается болезнь пациента, оценивают, как болезнь влияет на повседневные жизненные способности пациента, и определяют соответствующее лечение и прогноз. Обычно используются две шкалы (Eastern Cooperative Oncology Group Performance scale and Karnofsky Performance status). Относительно других шкал, ваш доктор выберет ту, которая подойдет лучше всего для оценки вашего состояния здоровья.

Анализ крови будут нужны для описания трех тестов. Общий анализ крови применяется для определения роста опухоли в костях. Анализ функции печени используется для проверки распространения опухоли в печень или другие органы.

Исследование вашей крови также может включать определение белков, которые показывают действуют ли лекарства против опухоли или нет. Их называют маркерами опухоли. Примерами могут служить СЕА (карцино-эмбриональный антиген), СА 15-3 (антиген рака 15-3) и СФ 27-29 (антиген рака 27.29).

Повышение уровня маркера опухоли один раз не говорит еще о прогрессировании опухоли. Ваш врач проследит за ростом уровня маркеров опухоли в ряде анализов. Маркеры опухоли могут быть более информативными, чем другие исследования как рентген или компьютерная томография особенно при распространении опухоли в кости. Увидеть изменения в костях на рентген снимках сложно.

Существуют три вида исследований для получения картины, чтобы оценить эффективность лечения. Для проверки органов грудной клетки, внутренних органов живота, малого таза и костей рекомендуется компьютерная томография с окрашиванием. Другой вариант для этого – ПЭТ/КТ. Эти виды исследований могут показать рост опухоли или появление новых зон опухоли.

**Таблица 9.** Расписание исследований и анализов

	Перед новым лечением	Во время гормональной терапии	Во время химиотерапии	Признаки прогрессии рака
Симптомы	Да	Каждые 1-3 месяца	Перед каждым циклом	Да
Физикальное обследование	Да	Каждые 1-3 месяца	Перед каждым циклом	Да
Вес	Да	Каждые 1-3 месяца	Перед каждым циклом	Да
Общее состояние	Да	Каждые 1-3 месяца	Перед каждым циклом	Да

Общие анализы крови	Да	Каждые 1-3 месяца	Перед каждым циклом	Да
Анализ функции печени	Да	Каждые 1-3 месяца	Каждые 2-4 цикла	Да
Компьютерная томография	Да	Каждые 2-6 месяца	Каждые 4 цикла	Да
Исследование костей	Да	Каждые 4-6 месяца	Как вариант	Да
ПЭТ/КТ исследование	Как вариант	Как вариант	Как вариант	Как вариант
Маркеры опухоли	Как вариант	Как вариант		Как вариант

## Приложение

Средняя стоимость исследований в частных медицинских центрах г. Бишкек  
(указан не весь перечень)

### *Биохимические исследования*

Печеночные тесты	Стоимость (сом)
Общий билирубин	220
Прямой билирубин	220
Трансаминаза-АЛТ	250
Трансаминаза-АСТ	250
Тимоловая проба	250
Общий белок	220
ГГТ	280
Альбумин	220
Белковые фракции	600
Почечные тесты	
Креатинин	220
Мочевина	220
Остаточный азот	220
Фильтрационная функция почек	400
Мочевая кислота	250

*Визуальные виды исследований*

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)	Стоимость (сом)	Примечания
РКТ органов грудной клетки (костно-хрящевой каркас, легкие, дыхательные пути, вилочковая железа и органы средостения)	3 400	
РКТ органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, селезенка, почки, забрюшинные лимфоузлы)	3 400	
РКТ органов малого таза	3 400	
РКТ шейного отдела позвоночника	3 100	
РКТ грудного отдела	3 100	
РКТ пояснично-крестцового отдела	3 100	
<b>МРТ</b>		
МРТ органов брюшной полости	4 100	
МРТ головного мозга	3 100	
МРТ органов малого таза	4 100	
МРТ шейного отдела позвоночника	3 100	
МРТ грудного отдела	3 100	
МРТ пояснично-крестцового отдела	3 100	
<b>УЗИ</b>		
УЗИ комплексное внутренних органов (печень, желчный пузырь, почки, селезенка, поджелудочная железа)	1600	
УЗИ органов малого таза	700	
УЗИ молочных желез	600	
Сцинтиграфия костей (все тело) + КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника	7000 -9000 рублей	В Бишкеке не проводится, цены взяты в г. Москва
<b>ПЭТ/КТ с фторидом натрия (Позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией)</b>		
Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией <b>одной анатомической зоны</b> с 18F-ФДГ	11000 рублей	<b>В Бишкеке не проводится, цены взяты в г. Москва</b> <b>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»</b>
Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией <b>всего тела</b> с 18F-ФДГ	25000 рублей	
Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией всего тела с 68Ga-DOTATATE и 68Ga-DOTANOC	42000	