

С.Ю. Скляр, д.м.н., Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

# Гормонотерапия у больных раком молочной железы репродуктивного возраста: современные аспекты лечения

**О**дной из наиболее характерных особенностей распространения злокачественных опухолей среди женщин в экономически развитых странах является значительное увеличение частоты рака молочной железы (РМЖ)

По данным Национального канцер-реестра, в 2008 г. было зарегистрировано 16 507 новых случаев заболевания, общее количество умерших от РМЖ женщин составило 7969. Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ в Украине за последние несколько лет постепенно увеличиваются (табл. 1).

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Общее количество случаев заболевания	15 653	15 183	16 346	16 042	16 195	16 507
Заболеваемость на 100 тыс. женского населения	60,9	59,5	64,5	63,7	64,7	65,7
Общее количество умерших	7869	7565	7891	7826	7743	7969
Смертность на 100 тыс. женского населения	30,6	29,7	31,1	31,1	30,9	31,7

Учитывая количество женщин, заболевших в репродуктивном (38,2%) и работоспособном (39,4%) возрасте, актуальным на сегодня является не только повышение эффективности комплексного лечения больных РМЖ, но и улучшение качества жизни пациенток, перенесших радикальные вмешательства.

Если еще 10 лет назад среди впервые выявленных случаев заболевания доля РМЖ поздних стадий превышала 50%, то за последние 5 лет тенденции изменились: сегодня у более 70% пациенток РМЖ диагностируется на I-II стадиях (табл. 2). На сегодняшний день у большинства

Стадия	2004	2005	2006	2007	2008
I-II	71,7	73,1	72,4	74,1	75,1
III	17,0	16,3	16,9	15,7	15,3
IV	8,2	8,2	7,9	7,7	7,6

женщин при установке диагноза РМЖ первичная опухоль имеет небольшие размеры или определяется рентгенологически. Усовершенствование протоколов полихимиотерапии и гормональной терапии повышает эффективность лечения больных РМЖ и тем самым улучшает их выживаемость.

Актуальными в современной клинической онкологии становятся вопросы ранней реабилитации и разработка методов органосохраняющего и функционально щадящего лечения, что позволяет сократить длительность нетрудоспособности и значительно повысить качество жизни прооперированных пациенток.

За последние 10 лет произошли кардинальные изменения в тактике ведения больных РМЖ. Наличие большого количества пациенток с начальными стадиями РМЖ диктует необходимость развития новых направлений в противоопухолевой терапии, которые за счет более четкого понимания течения заболевания и его прогностических факторов способны решить задачи адекватного назначения неoadъювантной и адъювантной терапии, что позволяет уменьшить объем хирургических вмешательств и повысить роль системного лечения. Широкое внедрение маммографического скрининга позволяет выявлять опухоли малого размера, что, в свою очередь, также создает условия для проведения щадящего лечения и сохранения репродуктивной функции у женщин.

На современном этапе выбор метода лечения определяется стадией опухолевого процесса, клинической формой РМЖ, возрастом и общим состоянием больных, гистологической структурой опухоли (степенью злокачественности, пролиферативной активностью, васкуляризацией), поражением регионарных

лимфатических узлов, уровнем рецепторов гормонов в опухоли и других иммуногистохимических маркеров. Комплексное лечение РМЖ включает местное (хирургическое и лучевое) и системное (химиотерапевтическое и гормональное) воздействие. С учетом понимания злокачественной трансформации ткани молочной железы как системного процесса в организме (Fisher, 1995) системная терапия в современной онкологии играет ключевую роль. Основной целью проведения гормонотерапии является изменение фона, на котором возникает опухолевый процесс, что важно для достижения максимального

эффекта комплексного лечения системного заболевания. Важнейшими факторами индивидуализации адъювантной терапии РМЖ в настоящее время являются показатели, относящиеся к категории клеточных маркеров, — рецепторы стероидных гормонов — белки, связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие таким образом их биологические эффекты (ER — рецепторы эстрогенов и PgR — рецепторы прогестерона). Количественное определение уровней ER и PgR, а не просто выявление их наличия или отсутствия, которым соответствуют целые диапазоны разных уровней чувствительности к гормонам, может оказаться важным для лучшего прогнозирования результатов лечения.

При положительных рецепторах эстрогенов в опухолях эффективность гормонотерапии составляет 70-80%, при отрицательных — 6-10%.

Наличие положительных ER и PgR и эффекта от гормонотерапии свидетельствуют о более благоприятном прогнозе заболевания и ожидаемых лучших отдаленных результатах лечения, что может позволить ставить вопросы сохранения репродуктивной функции у больных репродуктивного возраста.

Подходы к лечению РМЖ основываются на определении категории риска и чувствительности к гормонотерапии (A. Goldhirsch et al., 2009; табл. 3).

Чувствительные к гормонотерапии клетки экспрессируют рецепторы стероидных гормонов (по данным биохимического или иммуногистохимического метода); гормонотерапия с большой степенью вероятности приведет к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Эндокринный компонент терапии должен подбираться в зависимости от состояния менструальной функции.

Чувствительность к гормонотерапии сомнительна — низкие уровни рецепторов стероидных гормонов (по данным иммуногистохимического исследования, <10% положительных клеток); потеря PgR независимо от уровня экспрессии ER; наличие другого рецептора, указывающего на нечувствительность к отдельным видам гормонотерапии (например, гиперэкспрессия HER2/neu); большое количество пораженных метастазами лимфатических узлов; определенный в опухоли высокий уровень активатора плазминогена урокиназного типа, ингибитора активатора плазминогена I типа (uPA/PAI-1) (M.E. Meijer-van Gelder et al., 2004); повышенные маркеры пролиферации. Наличие экспрессии рецепторов стероидных гормонов с той или иной степенью вероятности свидетельствует о чувствительности опухоли к гормонотерапии, поэтому такие больные должны ее получать; части пациентов с сомнительной гормоночувствительностью и промежуточным или высоким риском также требуется назначение химиотерапии. Адъювантная программа для таких больных предусматривает проведение 4-6 курсов химиотерапии в дополнение к гормонотерапии. Эндокринный компонент терапии должен подбираться в зависимости от состояния менструальной функции.

Нечувствительные к гормонотерапии: экспрессия рецепторов стероидных гормонов в клетках не определяется. Гормонотерапия больным из этой группы не назначается.

Гормонотерапия занимает одно из центральных мест в комплексном лечении больных РМЖ. Заболеваемость женщин РМЖ увеличивается начиная с 40 лет и снижается после 70 лет. Указанный период совпадает с гормональными изменениями, происходящими в организме женщины. В результате многочисленных

экспериментальных и клинических исследований было доказано, что нарушение обмена и баланса эстрогенов может приводить к развитию РМЖ. Эстрогены сегодня считаются одними из главных факторов в онкогенезе опухолей молочной железы. Большинство злокачественных опухолей молочной железы для поддержания своего роста нуждаются в эстрогенах и при их отсутствии погибают.

Традиционно стратегия гормонотерапии при РМЖ предусматривает ограничение опухолевых клеток от стимулирующего влияния эстрогенов. Снизить содержание эстрогенов в организме женщины можно несколькими путями, а именно:

— посредством снижения уровня эстрогенов в крови и в самой опухоли с помощью овариэктомии или супрессии яичников аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) — в репродуктивном возрасте и пременопаузе — или с помощью антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы (в постменопаузе);

— вследствие конкурирующего захвата рецепторов эстрогенов антиэстрогенами, например тамоксифеном;

— путем разрушения рецепторов эстрогенов с помощью «чистых» антиэстрогенов, таких как фулвестрант.

**На XI международной конференции по первичному лечению раннего РМЖ (St. Gallen, 2009) назначению гормонотерапии рекомендовано всем больным, у которых опухоль характеризуется даже минимальной эндокринной чувствительностью, определяемой в настоящее время по наличию любого уровня рецепторов эстрогенов (т. е. экспрессия ER и PgR в 1% опухолевых клеток уже ассоциируется с определенной чувствительностью опухоли к гормонотерапии).**

Для женщин менопаузального возраста с чувствительными к гормонотерапии опухолями, у которых адъювантная системная терапия может быть ограничена только гормонотерапией, стандартом адъювантной терапии остается тамоксифен (S. Dellapasqua et al., 2005). Для женщин репродуктивного возраста с чувствительными к гормонотерапии опухолями основным при назначении лечения является угнетение овариальной функции (M. Castiglione-Gertsch et al., 2006). Этот подход оптимален для больных молодого возраста, особенно групп промежуточного и высокого риска, а также для пременопаузальных пациенток группы высокого риска.

Категория риска	Показатели
Низкий	Отсутствие поражения лимфоузлов (pN0) и все нижеследующие критерии: • pT ≤ 2 см • степень злокачественности G1 • отсутствие обширной перитуморальной инвазии • положительные ER и PgR • отсутствие экспрессии HER2/neu • возраст ≥ 35 лет
Промежуточный	Отсутствие поражения лимфоузлов (pN0) и один из нижеследующих критериев: • pT ≥ 2 см • степень злокачественности G2-3 • наличие обширной перитуморальной инвазии • отрицательные ER и PgR • повышенная экспрессия HER2/neu • возраст ≤ 35 лет Наличие поражения 1-3 лимфоузлов и • положительные ER (+) и/или PgR (+) • отсутствие экспрессии HER2/neu
Высокий	Наличие поражения 1-3 лимфоузлов и • отрицательные ER и PgR • повышенная экспрессия HER2/neu Наличие поражения 4 и более лимфоузлов

За время своего существования гормонотерапия РМЖ претерпела значительные изменения. У больных с РМЖ и сохраненной менструальной функцией на протяжении длительного времени основным методом инактивации яичников, вырабатывающих эстрогены, была двусторонняя овариэктомия, позволяющая надежно снизить уровни гонадных эстрогенов. Хотя эффективность овариэктомии достигает 37%, этот метод, как и любая хирургическая операция, сопряжен с риском, связанным с анестезией, кровотечением, послеоперационной инфекцией, и является необратимым. При проведении овариэктомии у больных метастатическим РМЖ риск смерти может достигать 4,5%.

Метод лучевой кастрации (известен с 1922 г.) по мере накопления клинического материала стал вызывать все больше дискуссий. При применении этого метода необходимо учитывать, что терапевтический эффект наступает только через несколько месяцев после достижения необходимой дозы, когда функционирование яичников полностью прекращается. Облучение воздействует только на фолликулярный аппарат, сохраняя интактной гормонопродуцирующую ткань, в результате функция яичников полностью не подавляется. Самочувствие же пациенток, как правило, страдает из-за возникающих постлучевых реакций (склероза сосудов, образования спаек, ухудшения кровоснабжения тазовой области).

Наличие нежелательных побочных реакций при использовании овариэктомии и лучевой кастрации способствовало поиску и более широкому применению лекарственных препаратов, подавляющих функцию яичников. Главным преимуществом лекарственных овариальных абляций является их обратимость, т. е. функция яичников после окончания терапии может восстановиться, что немаловажно в случаях прогнозируемого положительного результата лечения у молодых больных, желающих сохранить репродуктивную функцию.

Сегодня в развитых странах в целях «выключения» функции яичников широко применяется метод фармакологической кастрации, обладающий высокой эффективностью. Лекарственные препараты, способные вызвать химическую овариальную супрессию, появились в 1982 г. и были названы агонистами ГнРГ. Механизм действия этих препаратов основан на подавлении выработки фолликуломультирующего и лютеинизирующего гормонов, снижении концентрации эстрогенов и прогестина в плазме. Использование этой группы препаратов приводит к гиперстимуляции гипофизарно-яичниковой оси с последующим глубоким подавлением секреции гонадотропинов гипофиза и снижением уровня секреции половых стероидов до менопаузальных значений. Было доказано, что эффект воздействия агонистов ГнРГ при лечении РМЖ превосходит таковой овариэктомии и лучевой кастрации.

Наиболее широкое применение в клинической практике адъювантной эндокринной терапии РМЖ у пременопаузальных больных с ER+ опухолями нашли препараты, классическим представителем которых является Золадекс (гозерелин). Впервые Золадекс был использован для подавления функции яичников у женщин с РМЖ в 1990 г. Вначале подкожные инъекции препарата выполнялись ежедневно, затем для удобства использования были созданы депонированные формы Золадекса, которые позволяют вводить лекарственное средство один раз в 28 дней или каждые 3 мес.

В первое многоцентровое исследование по изучению эффективности Золадекса при лечении РМЖ (Blamey et al., 1992) были включены 333 пациентки в возрасте до 41 года с распространенными формами

РМЖ. Объективный эффект лечения составил 36%, медиана ремиссии — 56 нед (максимально до 200 нед), 5-летняя выживаемость — 20%. Было отмечено, что объективный эффект имел место как при наличии, так и при отсутствии эстрогеновых рецепторов в опухоли. На основании результатов этого исследования были сделаны выводы о сопоставимой клинической эффективности применения Золадекса и проведения овариэктомии, при этом препарат характеризовался простотой, удобством применения и обратимостью воздействия.

В последующем многочисленные рандомизированные исследования также подтвердили достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости при включении в комбинацию адъювантной терапии РМЖ агониста ГнРГ Золадекса.

В исследовании ZIPP (Rutqvist et al., 1999), включающем 2631 пациентку, при сравнении различных адъювантных комбинаций лечения РМЖ, а именно: тамоксифен в течение 2 лет, гозерелин 26 мес, тамоксифен + гозерелин и без эндокринной терапии — зарегистрировано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при применении гозерелина (рис. 1).

Аналогичные выводы сделаны и в исследовании ZEBRA (Kaufman et al., 2003). Анализировались результаты лечения 1045 больных N+/N0, ER+ (период наблюдения 7 лет). В группе больных с гормоночувствительными опухолями (73%) эндокринотерапия Золадексом (n=817) оказалась не менее эффективной для достижения безрецидивной выживаемости, чем химиотерапия (n=823) (рис. 2). К тому же Золадекс не ассоциировался с алопецией, тошнотой/рвотой и инфекционными осложнениями, которые отмечались у больных, получавших химиотерапию (соответственно у 43, 56 и 13%).

Обзор ECTSG (2007 г.) включал данные об 11 906 женщинах с РМЖ в возрасте до 50 лет, принявших участие в 16 исследованиях, в которых оценивалась эффективность овариальной абляции/супрессии (ОА/С). Анализ показал различия в безрецидивной выживаемости в группе ОА/С и группе, не получавшей эндокринного лечения (52,2 и 40,8% за 15 лет). Частота смертей от РМЖ была ниже на 5% через 10 лет и на 11% через 20 лет в группах с ОА/С. Было отмечено, что сочетание овариальной супрессии в комбинации с антиэстрогенами у больных РМЖ при положительных ER и PgR так же эффективно, как и проведение химиотерапии (Cuzick et al., 2007).

Оптимальная длительность угнетения функции яичников у больных репродуктивного возраста не известна, но большинство авторов утверждают о целесообразности ее применения в течение не менее 2 лет. Важно знать, что у некоторых больных аналоги ГнРГ в монотерапии не полностью угнетают овариальную функцию (Jimenez-Gordo, 2006), поэтому при использовании этих препаратов часто требуется дополнительное назначение антиэстрогеновой терапии, стандартом которой является тамоксифен.

Таким образом, оптимальным решением достижения эффективного результата при лечении больных РМЖ на современном этапе считается индивидуальный подход с учетом прогностических факторов и иммуногистохимической оценки опухоли (табл. 4). У больных РМЖ с ER+, PgR+ и низким риском прогрессирования при лечении в адъювантном режиме преимущество отдается гормонотерапии, в других случаях применяют химиотерапию (только химиотерапия — при ER-, PgR-, в комбинации с гормонотерапией — при ER±, PgR± и трастузумабом — при HER2/neu (+++)).

На современном этапе при лечении пациенток с РМЖ репродуктивного возраста в качестве стандартов адъювантной

## Общая выживаемость Данные исследования ZIPP trial (n=2700)

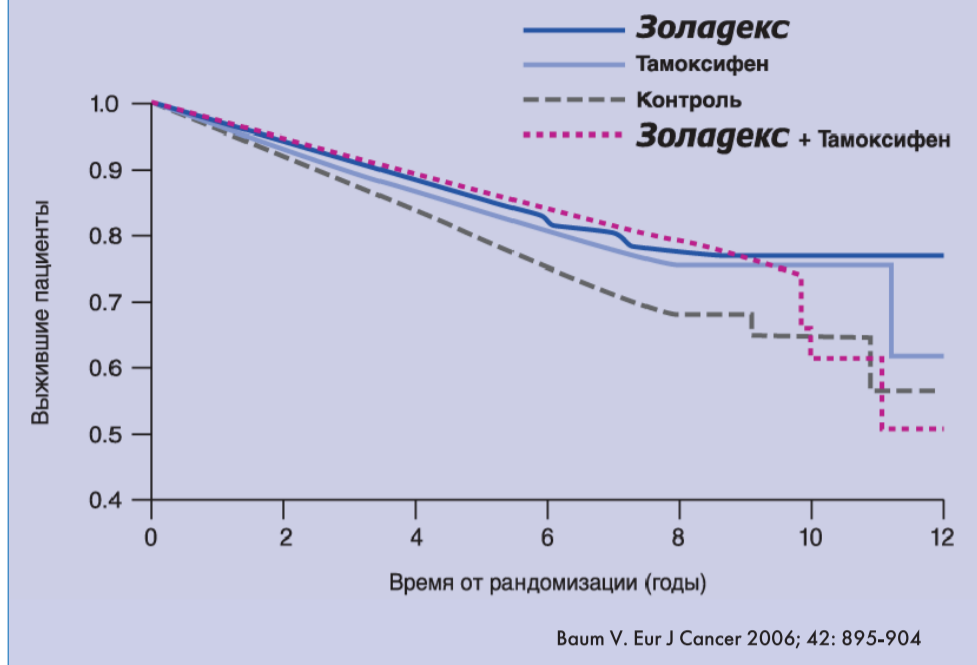


Рис. 1. Результаты исследования ZIPP

## ZEBRA: безрецидивная выживаемость (пациентки с гормоноположительным (PЭ+) раком молочной железы)

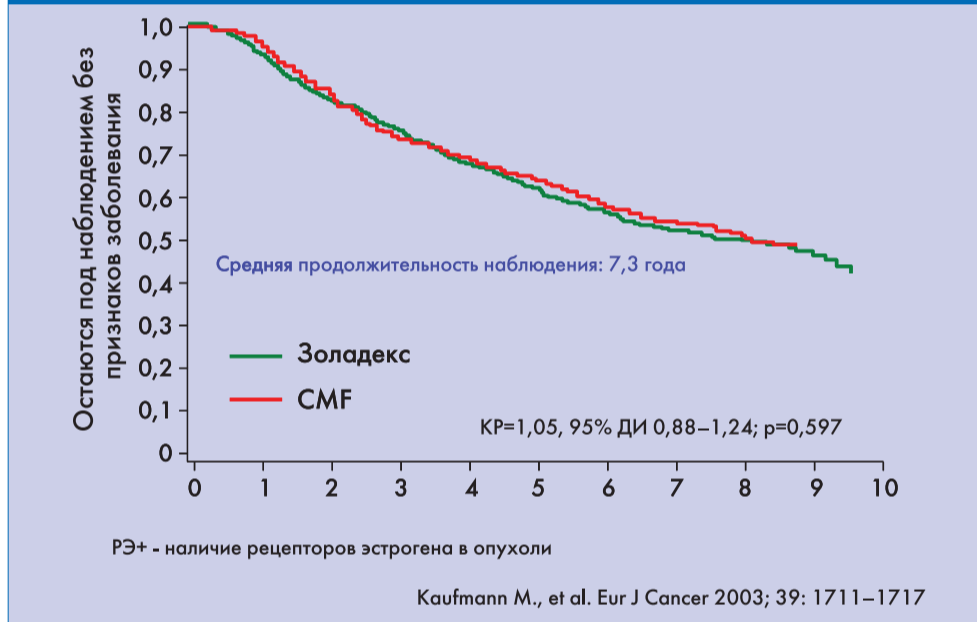


Рис. 2. Результаты исследования ZEBRA

Таблица 4. Схемы адъювантной системной терапии для больных РМЖ

Группа риска	Гормоночувствительные		Относительно гормоночувствительные		Гормонорезистентные
	репродуктивный период	менопауза	репродуктивный период	менопауза	
N(-) Низкий риск	Аналоги ГнРГ + Там	Там или IA. Возможно переключение на IA после Там	Аналоги ГнРГ + Там или ничего	Там; возможно IA или ничего	Нет данных
N(-) и N(+) Средний риск	Аналоги ГнРГ + Там или ХТ + СОФ ± Там возможно ХТ + СОФ ± IA	Там или IA или ХТ + Там или ХТ + IA; IA после 2-3 лет Там	ХТ + Там (± СОФ) или ХТ; возможно ХТ + СОФ + IA	ХТ + Там или ХТ + IA или ХТ + Там с последующим переключением на IA; IA после 2-3 лет Там	ХТ (AC, CMF, ACMF, FEC, CAF).
N(+) Высокий риск	ХТ + Там ± СОФ или СОФ + IA вместо Там	ХТ + Там или ХТ + IA; IA после 2-3 лет Там	ХТ + Там ± СОФ или СОФ + IA вместо Там	ХТ + Там или ХТ + IA; IA после 2-3 лет Там;	ХТ (AC, CEF, CAF, FEC + Тах, TAC)

Примечания: IA — ингибиторы ароматазы; Там — тамоксифен; СОФ — супрессия овариальной функции; ХТ — химиотерапия; CMF — циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил; ACMF — антрациклин, циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил; AC — доксорубин/эпирубицин в сочетании с циклофосфамидом; FEC — 5-фторурацил, эпирубицин та циклофосфамид; CAF — циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил; Тах — таксан; TAC — доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид.

гормонотерапии принято угнетение овариальной функции, в пременопаузальном возрасте — угнетение овариальной функции в сочетании с антиэстрогенами (тамоксифеном). Выбор метода «выключения» овариальной функции индивидуален. Считается, что больным с ER+ и высоким риском прогрессирования и/или с HER2/neu-положительным РМЖ «выключение» овариальной функции целесообразно проводить агонистами ГнРГ на протяжении 2-5 лет

(Maugiac, 2007). При высокочувствительных к гормонотерапии опухолях, низком риске прогрессирования и отсутствии экспрессии HER2/neu эффективным адъювантным лечением может быть применение только гормонотерапии, в то время как у больных с высоким риском рецидива заболевания обязательными является применение химиотерапии, гормонотерапии и при наличии гиперэкспрессии HER2/neu (+++) — таргетной терапии.