

Анастрозол: новый взгляд на возможности применения

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Роль хирургического лечения на современном этапе развития онкологии», проходившей 1-3 февраля в г. Яремче, среди многих других вопросов обсуждались последние достижения в гормональной терапии злокачественных заболеваний. В том числе были озвучены результаты исследований, расширяющих существующие представления о терапевтических возможностях нестероидных ингибиторов ароматазы (ИА) в целом и анастрозола в частности.

На секции, посвященной лечению рака молочной железы (РМЖ), заведующий отделом химиотерапии Львовского регионального онкологического центра, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик проанализировал научные результаты, опубликованные в 2016 г. в наиболее авторитетных мировых изданиях и посвященные гормонотерапии.

Среди наиболее значимых достижений, касающихся адъювантной гормонотерапии, — новые данные о преимуществах анастрозола по сравнению с тамоксифеном в терапии не только инвазивного РМЖ, но и протоковой карциномы *in situ*.

В начале прошлого года в журнале *Lancet* были опубликованы результаты двух соответствующих исследований. В первом из них, рандомизированном исследовании III фазы NSABP B-35, сравнивалась эффективность анастрозола и тамоксифена у женщин в постменопаузе с протоковой карциномой, перенесших лампэктомию в сочетании с лучевой терапией. В данном исследовании приняли участие 3104 пациентки, которые получили терапию анастрозолом или тамоксифеном в течение 5 лет с целью снижения последующего прогрессирования РМЖ. Помимо сравнения эффективности указанных препаратов, в исследовании анализировалось влияние каждого из них на качество жизни (P. Ganz, R. Cecchini, T. Julian et al., 2016).

В ходе исследования NSABP B-35 было установлено, что при длительном наблюдении (медиана 9 лет) анастрозол по сравнению с тамоксифеном обеспечивает преимущества в выживаемости без прогрессирования, особенно у женщин в возрасте <60 лет. Авторы сделали вывод, что, исходя из полученных данных об эффективности препаратов, для пациенток в возрасте <60 лет следует отдавать предпочтение анастрозолу. В случае же если побочные эффекты анастрозола существенно снижают качество жизни женщины, альтернативой является переход на тамоксифен.

Другое рандомизированное исследование — IBIS-II DCIS — было посвящено изучению анастрозола и тамоксифена в профилактике локорегионального и контралатерального РМЖ у женщин в постменопаузе после локальной экцизии протоковой карциномы *in situ*. В нем участвовали 2980 женщин из 236 медицинских центров 14 стран мира (J. Forbes, I. Sestak, A. Howell et al., 2016). При меньшей, чем в предыдущем исследовании, медиане наблюдения (7,2 года) не было выявлено четких различий по эффективности между двумя препаратами. Во время наблюдения были зарегистрированы 144 рецидива РМЖ: 67 в группе анастрозола и 77 в группе тамоксифена. Исследователи отметили, что для того чтобы в полной мере оценить различия в эффективности между исследуемыми препаратами, необходимо более продолжительное наблюдение. Тем не менее существующие на сегодняшний день результаты показывают, что анастрозол представляет собой доступный и эффективный вариант лечения для женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительной протоковой карциномой *in situ*, особенно для женщин с противопоказаниями к тамоксифену.

Продолжительное снижение риска рецидива, достигнутое в предыдущих исследованиях благодаря применению тамоксифена, ИА или их комбинации, вызвало повышенный интерес к изучению разных адъювантных схем. В том числе исследовалась целесообразность продления терапии тамоксифеном в течение 10 лет, терапии тамоксифеном в течение периода до 5 лет с последующим прекращением на ИА в течение 5 лет, а также изначальное применение ИА в течение ≥5 лет.

В октябре прошлого года в *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты продленной адъювантной терапии ИА на период до 10 лет (P. Goss, J. Ingle, K. Pritchard et al., 2016). В данном исследовании приняли участие 1918 женщин в постменопаузе с первичным РМЖ, которые получили от 4,5 до 6 лет адъювантной терапии ИА, большинство — после предшествующей терапии тамоксифеном. Участники были разделены на подгруппы в зависимости от состояния лимфатических узлов, предварительного получения адъювантной химиотерапии, интервала между получением последней дозы ИА и рандомизации и продолжительности предварительной терапии тамоксифеном. Все пациентки имели подтвержденный гормон-рецептор-положительный статус первичной опухоли. Результаты исследования продемонстрировали, что увеличение продолжительности адъювантной терапии ИА приводит к улучшению показателей безрецидивной выживаемости и снижению частоты контралатерального РМЖ, но не влияет на общую выживаемость в анализируемых подгруппах.

Эти и другие научные данные существенно расширили представления специалистов о возможностях адъювантной гормонотерапии РМЖ и способны повлиять на изменение стандартов лечения в будущем.

О возможностях сохранения репродуктивной функции у проходящих лечение женщин с онкологическими заболеваниями, а также о роли ИА в данном процессе рассказала ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, врач-маммолог Клиники репродуктивной медицины «Надія», кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская. Она отметила, что увеличение числа пациенток репродуктивного возраста, излечившихся от рака, а также их настойчивое желание иметь детей — главный стимул для развития методов сохранения фертильности в онкологии. В структуре онкологической заболеваемости женщин наиболее частыми являются РМЖ и опухоли женских половых органов (рак тела, шейки матки и яичников); все чаще у молодых пациенток «уже диагностирован рак, но они еще не рожали».

В зависимости от используемого подхода все современные методы сохранения фертильности можно разделить на две группы. Первая включает методы, направленные на снижение поражения яичников цитотоксическими агентами (химио- и лучевой терапией). К ним относятся овариопексия (выведение хирургическим путем яичника из зоны облучения перед проведением лучевой терапии на область малого таза) и овариальная супрессия, начатая до начала введения цитостатиков, предполагающая использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) во время химиотерапии, что позволяет снизить чувствительность яичников к химиотерапии. К сожалению, данные

методы не гарантируют сохранения фертильности — их эффективность не превышает 50%. Овариопексия снижает риск овариальной недостаточности у женщин, которым проводят лучевую терапию на область органов малого таза (например, при раке шейки матки, лимфомах), однако не исключает повреждающего действия облучения, в связи с тем что яичник может сместиться в поле облучения и нет четкой границы между облучаемым участком и полем вне действия облучения. Подавление оогенеза с использованием ГнРГ способно оказать защитное действие на преморбидные фолликулы, но у многих женщин по окончании химиотерапии все равно развиваются гипогонадные состояния.

Ко второй группе относятся методы, использование которых позволяет сохранить биологический материал пациентки. Их можно условно разделить на 2 подгруппы: методы, при которых используется контролируемая гиперстимуляция яичников (КГЯ), и методы, при которых биологический материал криоконсервируют без предварительной стимуляции яичников.

Важно помнить, что проводить КГЯ у больных с гормонозависимыми опухолями можно только с одновременным применением ИА. Необходимо также заметить, что длительность цикла КГЯ составляет от 2 до 4 недель, и это необходимо учитывать при планировании противоопухолевой терапии. Также не рекомендовано проводить КГЯ перед началом неoadъювантной терапии либо у пациенток, которые подлежат только паллиативному лечению.

К первой группе методов, при которых используют КГЯ, относятся криоконсервация эмбрионов и криоконсервация ооцитов, полученных в циклах КГЯ.

Криоконсервация эмбрионов — самый надежный и результативный метод сохранения биологического материала с целью поддержания фертильности, который рутинно используют в клинической практике. Метод не подходит для пациенток, не имеющих постоянного партнера, а также для пар, которые не хотят криоконсервировать эмбрионы по этическим или религиозным убеждениям.

Криоконсервация ооцитов — метод, предполагающий получение яйцеклеток путем проведения КГЯ и их криоконсервацию без предшествующего оплодотворения. Этот метод подходит для женщин, у которых нет постоянного партнера или для пар, которые не хотят криоконсервировать эмбрионы. Следует отметить, что результативность (т.е. частота наступления беременностей) для циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в которых используют криоконсервированные ооциты, ниже по сравнению с таковыми при использовании криоконсервированных эмбрионов.

Вторая группа методов включает в себя криоконсервирование яичниковой ткани и последующую ее трансплантацию после завершения противоопухолевого лечения, а также криоконсервирование ооцитов, полученных в натуральных циклах (без применения КГЯ или только при использовании ИА в монорежиме в первую фазу менструального цикла).

Криоконсервация ткани яичников с последующей ее трансплантацией применима у женщин в возрасте <35 лет, имеющих высокие шансы на 5-летнюю выживаемость; возможна также у девочек <15 лет даже



Я.В. Шпарик



Ю.А. Тимовская

в случаях, когда им были проведены несколько курсов химиотерапии (не высокочастотных режимов). Недостатки этого метода связаны с риском вовлечения трансплантата в патологический процесс, с ишемическими процессами в ткани яичника, малым количеством нормальных ооцитов.

Криоконсервация ооцитов, полученных в натуральных циклах, — длительный и малорезультативный метод сохранения биологического материала. В одном менструальном цикле без применения сопроводительной терапии можно получить лишь одну яйцеклетку. При использовании ИА в первой половине менструального цикла можно получить несколько яйцеклеток за один цикл. Этот метод подходит для пациенток, которые на данном этапе лечения не нуждаются в цитостатической терапии, но которым в этот период противопоказана беременность в связи с онкологическим заболеванием. Ооциты подвергаются криоконсервации с целью использования в будущем: ко времени отмены противопоказаний для наступления беременности у пациентки высок риск истощения овариального резерва.

Ю.А. Тимовская подчеркнула, что любой протокол стимуляции овуляции вносит отсрочку в начало проведения химио- или лучевой терапии (на область малого таза) приблизительно на 2-4 недели. В таких случаях пациентка должна быть максимально информирована и решение должно приниматься исходя из тяжести основного заболевания совместно с онкологом и репродуктологом.

Главным недостатком криоконсервации эмбрионов и ооцитов является повышение риска рецидива при гормонозависимых опухолях, таких как РМЖ, рак эндометрия или яичника. Он связан с повышением уровня эстрогена во время циклов гормональной стимуляции при использовании ВРТ.

Предотвратить повышение уровня эстрогена можно двумя способами. Первый — получение незрелых ооцитов в естественном цикле. Другим способом, позволяющим избежать высокого уровня эстрадиола, является контролируемая гиперстимуляция яичников с применением ИА (в монорежиме либо в сочетании с низкими дозами гонадотропина). Ингибиторы ароматазы блокируют образование эстрогенов из андрогеновых предшественников, в результате чего уровень эстрадиола в крови определяется ниже, чем при стимуляции даже малыми дозами гонадотропина.

В руководстве Американского общества клинических онкологов (ASCO), посвященном методам сохранения фертильности у онкологических больных, помимо ИА указывается тамоксифен. Впервые этот препарат использовался с целью стимуляции пациенток с РМЖ (в дозе 40-60 мг со 2-3-го дня менструального цикла в течение 5 дней, 6 циклов) в 2002-2003 гг. в Нью-Йорке. По сравнению с натуральными циклами, тамоксифен позволяет получить большее

количество яйцеклеток и эмбрионов, однако без значимого повышения количества беременностей. Начиная с 2006 г. с этой целью активно используются ИА, которые считаются более предпочтительными. Их применение не сопровождается повышением уровня эстрогенов в крови, что очень важно для онкологических больных.

Исследования показали, что ИА, по сравнению с тамоксифеном, увеличивают количество получаемых ооцитов, повышают их качество, что приводит к увеличению количества беременностей.

В циклах ВРТ у онкологических больных можно использовать нестероидные ИА (анастрозол и летрозол). Короткий протокол КГЯ, при котором используют комбинацию ГнРГ с ИА и малыми дозами гонадотропина продолжительностью 2 недели, проводят после операции и перед назначением адъювантной химиотерапии, однако перед неoadъювантной химиотерапией его проведение не показано. Результаты исследования продемонстрировали, что протокол КГЯ с использованием ИА не влияет на исход онкологического заболевания.

Даже при раннем раке яичника, когда удален только один яичник, использование ИА с целью стимуляции остаточной ткани яичника не повышает риск рецидива. Также риск не увеличивается при стимуляции яичников ИА после завершения гормональной терапии рака эндометрия и у больных РМЖ.

Криоконсервация ткани яичника имеет ряд преимуществ перед криоконсервацией ооцитов и эмбрионов. Она не требует стимуляции овуляции, наличия постоянного полового партнера и, главное, отсрочки в проведении противоопухолевой терапии. Получение ткани яичника может быть отдельным хирургическим вмешательством или проводиться в комплексе с онкологической операцией. Криоконсервации подвергается только кортикальный слой. После завершения онкологического лечения ткань яичника подсаживается обратно в организм женщины в полном объеме или по частям, поскольку срок ее жизни в организме не превышает нескольких лет. Применение данного метода нежелательно при раке яичника, гемобластозах, нейробластоме, неходжкинских лимфомах, раке желудка в связи с повышенным риском вовлечения трансплантата в онкологический процесс. При использовании этого метода после приживления трансплантата также проводятся циклы ВРТ, однако возможны и спонтанные беременности.

Как отметила Ю.А. Тимовская, при проведении КГЯ у онкологических больных следует отдавать предпочтение анастрозолу. Этот высокоселективный препарат, который блокирует превращение андрогенов в эстрогены, обладает наименьшим периодом полувыведения среди всех нестероидных и стероидных ИА (41 ч против 48-96 ч для летрозола) и, таким образом, меньше воздействует на ооциты, обеспечивая высокое их качество. Кроме того, анастрозол обладает 100% биодоступностью.

По сравнению с тамоксифеном и летрозолом, анастрозол обладает меньшим количеством побочных эффектов и наилучшей переносимостью, применение этого препарата разрешено больным с венозной тромбоземболией и артериальной гипертензией. Следует помнить, что есть группа пациенток с гормонозависимым (люминальным) типом РМЖ, которым не проводили химиотерапию после операции, а была назначена только антиэстрогенная эндокринотерапия. Пациентки, которым была проведена медикаментозная овариальная кастрация ГнРГ и которые получали в течение 2-3 лет тамоксифен с целью эндокринотерапии РМЖ, могут прекратить прием ГнРГ и перейти с тамоксифена на анастрозол. Это дает

возможность через некоторое время возобновить работу яичников и получить яйцеклетки без стимуляции яичниковой ткани.

Все описанные методы сохранения фертильности у онкологических пациенток доступны в Украине. Главное – перед началом использования методов ВРТ с целью сохранения репродуктивной функции взвесить все риски, оценить эффективность сохранения биологического материала и выбрать ту программу, которая будет оптимальной для каждой конкретной больной.

Ю.А. Тимовская отметила значимость ответственного подхода к выбору ИА, учитывая одновременно экономические параметры и безопасность лечения. В Украине существует много генериков анастрозола, для которых не доказана эффективность и биоэквивалентность оригинальному препарату. Но в таком ответственном вопросе, как сохранение репродуктивной функции, у врача

нет права на ошибку, и качество препарата приобретает особое значение.

Аксастрол® (анастрозол) – европейский генерический ингибитор ароматазы на рынке Украины, который биоэквивалентен оригинальному анастрозолу, что доказано в 2007 г. в рандомизированном открытом перекрестном исследовании биоэквивалентности (исследовательские центры «Анафарм» (Aparfarm), Квебек, Канада, и «Анафарм Европа», С.Л., Барселона, Испания).

Завершая свое выступление, Ю.А. Тимовская подчеркнула, что наличие онкологического заболевания не является абсолютным противопоказанием для реализации репродуктивной функции. Обсуждать

метод сохранения фертильности с пациенткой важно до начала лечения. Применение высокоселективного нестероидного ИА анастрозола (Аксастрол®) в протоколах КГЯ приводит к получению качественных ооцитов, а грамотное использование методов ВРТ не ухудшает отдаленные результаты лечения онкологических больных. Она также подчеркнула, что все обсуждаемые методы сохранения фертильности уже сегодня успешно реализуются в Украине, и подтвердила это примерами из собственной практики. Так, одна из ее пациенток, успешно завершив онкологическое лечение, использовала ранее сохраненный биологический материал и воспользовалась услугами суррогатной матери. По словам Ю.А. Тимовской, для пациентки любой метод сохранения фертильности – это надежда на будущее и мощный стимул к выздоровлению.

Подготовила **Катерина Котенко**

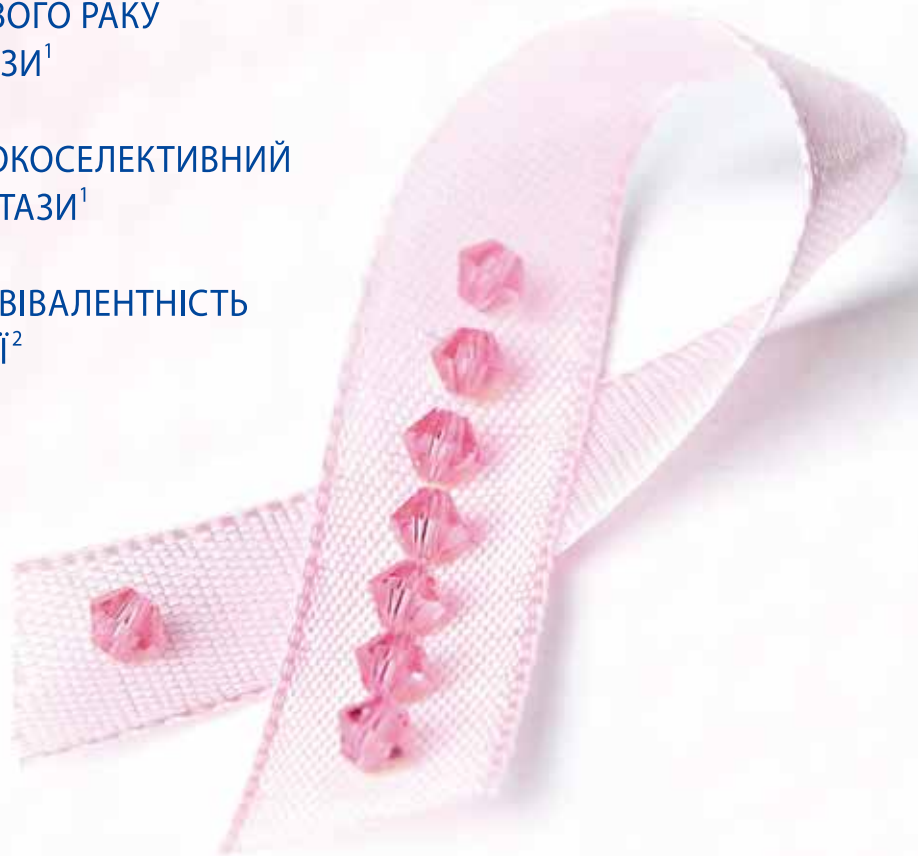


АКСАСТРОЛ®

Anastrozol 1 mg

Інформація для професіоналів
охорони здоров'я

- ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ
ГОРМОНОЧУТЛИВОГО РАКУ
МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹
- ПОТУЖНИЙ ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИЙ
ІНГІБІТОР АРОМАТАЗИ¹
- ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
В КАНАДІ, ІСПАНІЇ²



Життя в Твоїх руках!



Інформація про лікарський засіб Аксастрол® (АТ Гріндекс, Латвія). Р.П. Аксастрол® UA/10542/01/01 з 29.12.2014 по 29.12.2019. **Склад:** діюча речовина: anastrozolium; 1 таблетка містить 1 мг анастрозолу. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02BG03. **Показання.** Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузі. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливість до анастрозолу або до будь-якого компонента препарату; період вагітності або годування груддю. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ремедіка ТОВ, Кіпр. **Заявник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Аксастрол®.

1. Інструкція для медичного застосування Аксастрол®.
2. Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток Анастрозол 1 мг і Арімідекс (етанолний препарат) на здорових добровольцях після прийому дози 1 мг натщесерце. Анафарм (Aparfarm) Квебек, Канада та Анафарм Європа, С.Л. Барселона, Іспанія. 2007 р.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Аксастрол® і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 04.2016.

Представництво «АС «Гріндекс»: Україна, 03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3. Бізнес-центр «Британія», район Голосіївської площі.
Телефон: +38 (044) 498-42-32, Факс: +38 (044) 498-42-30, E-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість