

Ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного РМЖ

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз» Ириной Альбертовной Королевой.

– Ирина Альбертовна, какова ситуация с заболеваемостью и смертностью от РМЖ в Российской Федерации?

– В России рак молочной железы (РМЖ) остается самой распространенной онкопатологией у женщин, составляя 21,1% всех случаев злокачественных опухолей. Заболеваемость РМЖ в РФ за 10 лет выросла почти на 30%, в 2018 г. было выявлено 70 376 новых больных. Это означает, что в течение жизни с диагнозом «РМЖ» может столкнуться каждая 8–10-я россиянка. Несомненно, РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба. 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих злокачественных опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет. Это возраст, когда женщина активно работает, у многих есть несовершеннолетние дети. Болезнь женщины наносит двойной удар по обществу и семье. Несмотря на серьезные достижения в лечении РМЖ, эта опухоль по-прежнему занимает первое место в структуре причин онкологической смертности женщин. Причем если рассмотреть эту структуру по возрастам, то РМЖ лидирует во всех возрастных группах начиная с 40-летнего возраста.

Сейчас в РФ ведется большая работа по раннему выявлению злокачественных опухолей, и прежде всего РМЖ, что позволяет провести максимально эффективное радикальное лечение. Так, в 2018 г. 70% новых больных РМЖ имели 1-ю или 2-ю стадию заболевания. Да, в нашей стране много больных РМЖ, в 2018 г. на учете состояло 692 297 больных, но мне кажется еще более важным то, что 60% (421 738) пациенток состоят на учете более 5 лет, ведь это говорит об успешности противоопухолевого лечения.

– Что изменилось в подходах к лечению РМЖ за последние годы? Каковы в общих чертах современные схемы терапии, их плюсы и минусы?

– Серьезным прорывом в изучении этого заболевания стало выделение молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Было установлено, что различные молекулярно-биологические подтипы РМЖ отличаются характером течения заболевания, по-разному поддаются лекарственной терапии и имеют неодинаковый прогноз. Фактически



Ирина Альбертовна Королева

онколог сегодня имеет дело не с одной болезнью, а с четырьмя – настолько сильно различаются подходы к лечению подтипов РМЖ. Молекулярно-генетическая классификация РМЖ, разработанная на основе иммуногистохимического определения четырех маркеров (рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2+/neu, Ki-67), используется для решения вопроса о целесообразности назначения гормональной и химиотерапии. Сегодня определение подтипа РМЖ стало обязательным. Именно на основании подтипа РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-положительный (нелюминальный), трижды негативный) клиницист выбирает как адъювантную терапию раннего РМЖ, так и лекарственную терапию при выявлении отдаленных метастазов.

Для лечения гормоночувствительного РМЖ (люминальные подтипы) используется гормонотерапия и химиотерапия, для HER2-положительных опухолей используется таргетная антиHER2-терапия, для трижды негативного подтипа до недавнего времени использовалась только химиотерапия, но в настоящее время появилась возможность назначения иммуноонкологических препаратов. Клинические рекомендации медицинских профессиональных сообществ (например, RUSSCO) приводят оптимальные режимы терапии в зависимости от подтипа РМЖ. Общемировой тенденцией последних лет стало использование адъювантной химиотерапии у радикально прооперированных пациенток с использованием двух самых активных групп цитостатиков: антрациклинов и таксанов. С одной стороны, это значительно улучшило результаты лечения больных, но, с другой стороны, увеличило токсичность терапии. Особой проблемой является назначение лечения при развитии отдаленных метастазов. В арсенале химиотерапевта сегодня более 10 лекарственных препаратов, которыми можно последовательно проводить лечение метастатического РМЖ. Выявление метастазов перестало быть трагедией для пациентки, поскольку возможно длительно контролировать заболевание, делая его, по сути, хроническим. Именно успехи лекарственной терапии привели к тому, что в последние годы онкологов интересует не только противоопухолевый эффект терапии, не только его длительность, но и качество жизни пациентки. Наши больные хотят работать, ухаживать за детьми, посещать спортзал и т.д.

– В чем заключаются основные трудности терапии РМЖ (осложнения терапии, прогрессирование заболевания)?

– Основная трудность в лечении метастатического РМЖ – выбор режима терапии, максимально эффективного и наименее токсичного на каждом этапе. Пациентке на первом этапе лечения бывает сложно понять, что излечение не наступит, что цель терапии – длительный контроль хронического заболевания. Первая беседа с больной при назначении терапии метастатического РМЖ обычно отнимает много сил, врач и пациентка должны быть настроены на длительную терапию, достижение ответа. Недавно ко мне пришла моя пациентка, которая получает терапию по поводу метастатического РМЖ в течение 11 лет, она вспоминала нашу первую беседу в начале лечения.

Вторая трудность – это нежелательные явления лекарственной терапии, которые нарастают от цикла к циклу и в какой-то момент вынуждают врача отменить успешное лечение. Каждый цитостатический препарат характеризуется определенным спектром нежелательных явлений. Все цитостатики обладают гематологической токсичностью, антрациклины, помимо этого, – дозозависимой кардиотоксичностью, таксаны и винкоалкалоиды – нейротоксичностью, капецитабин – кожной токсичностью и т.д.

– Расскажите, пожалуйста, о современных тенденциях в лечении гормонозависимого РМЖ.

– В настоящее время наблюдается ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного (люминального А и люминального В) метастатического РМЖ. У больных с гормоночувствительным РМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии. Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормоночувствительного метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. Еще недавно при выявлении метастазов во внутренние органы онкологи неизменно назначали химиотерапию даже при гормоночувствительном РМЖ. Сегодня стало понятно, что при метастазах небольшого размера в легкие, печень, не вызывающих клинических симптомов, можно начинать лечение с гормонотерапии, рассчитывая на длительный контроль болезни. Только при так называемом висцеральном кризе, т.е. при метастазах во внутренние органы с выраженной симптоматикой, следует переходить на химиотерапию при гормоночувствительном РМЖ. Возможно последовательное проведение 3 линий гормонотерапии при условии отсутствия висцерального криза, в этом случае пациентка получает амбулаторную пероральную терапию при сохранении удовлетворительного качества жизни. Мы понимаем, что придет время, когда пациентке потребуются назначение химиотерапии, но мы можем максимально отсрочить наступление этого момента. Продолжительность гормонотерапии при метастатическом РМЖ может быть большой. Так, первая линия гормонотерапии ингибиторами ароматазы позволяет

достичь медианы безрецидивной выживаемости 16 месяцев, а новейшая комбинация ингибитора ароматазы и ингибитора CDK4/6 – до 27 мес.

Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный РМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной, либо заблокировать рецепторы эстрогенов (РЭ) в опухоли и/или метастазах. Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен может назначаться на фоне сохраненного менструального цикла. Для назначения всех других гормональных препаратов – ингибиторов ароматазы, фулвестранта, ингибиторов CDK 4/6 – необходима овариальная супрессия. Вопрос в том, каким путем достичь овариальной супрессии.

Уже более 100 лет овариэктомия известна как метод лечения РМЖ. Она применялась для лечения метастатического РМЖ до открытия гормональных рецепторов опухоли и была эффективна примерно у 30% пациенток с метастатическим РМЖ даже без определения гормонального статуса опухоли. С момента открытия рецепторов эстрогенов (РЭ) применение овариальной супрессии (ОС) позволяло добиться лечебного эффекта у 80% больных метастатическим РЭ-позитивным (РЭ+) РМЖ. До наступления менопаузы яичники являются основным источником эстрогенов в организме женщины, кроме этого, часть эстрогенов, но гораздо меньшая, производится путем ароматизации андрогенов в жировой ткани. Медикаментозная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). ГнРГ – главное связующее звено между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. При постоянном применении аналога ГнРГ происходит снижение выделения гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ), что ведет к уменьшению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин до постменопаузального уровня. Этот метод в значительной степени потеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления функции яичников и фертильности. Под термином «овариальная супрессия» (ОС) обычно понимают достижение подавления функции яичников одним из трех методов (хирургическим, лучевым, лекарственным), кроме этого, используют термин «овариальная абляция», который обычно подразумевает хирургическую кастрацию или лучевую терапию, что подчеркивает необратимость воздействия.

– В чем преимущества использования овариальной супрессии при лечении женщин репродуктивного возраста?

– Важнейшее преимущество лекарственной ОС у молодых женщин – ее обратимость. Прекращение введения препарата приводит к восстановлению функции яичников и, следовательно, уменьшает нежелательные последствия преждевременной менопаузы. Аджувантная (профилактическая терапия) назначается после радикального лечения раннего РМЖ на срок 5 лет. Это

означает, что молодым женщинам можно 5 лет проводить лекарственную ОС, а через 5 лет им можно прекратить введение аналогов ГнРГ и обеспечить лучшее качество жизни (без приливов, симптомов климакса) на несколько лет до наступления естественной менопаузы. Обратимость действия представляет интерес для пациенток, желающих сохранить фертильность. Сегодня диагноз «РМЖ» в молодом возрасте не означает, что женщина должна обязательно отказаться от материнства.

В терапии молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГнРГ, подавляющим функцию яичников обратимо. После окончания адъювантной терапии, восстановления менструального цикла при отсутствии признаков прогрессирования пациентка может забеременеть и выносить ребенка. Конечно, ей потребуются совместное наблюдение гинеколога и онколога. Факторами, аргументирующими дополнительное применение овариальной супрессии в пременопаузе, являются возраст моложе 35 лет, метастатическое поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов, сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии. Эти же факторы свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в комбинации с овариальной супрессией. ОС является обязательным условием для назначения ингибиторов ароматазы и антагониста рецепторов эстрогенов фулвестранта. Был проведен метаанализ 4 исследований (n = 506), показавший, что комбинация тамоксифена и аналога ГнРГ превосходит по эффективности монотерапию аналогом ГнРГ. Исследование SOFT показало, что 5-летняя бессобытийная выживаемость пременопаузальных женщин (моложе 35 лет) с высоким риском рецидива РМЖ, получавших адъювантную химиотерапию, при применении тамоксифена в комбинации с овариальной супрессией составила 78,9%, только тамоксифена – 67,7%, эксеместана в сочетании с овариальной супрессией – 83,4%. Лекарственная ОС дает молодым пациенткам с РМЖ дополнительный шанс. В общей когорте пациенток сочетание ОС с тамоксифеном продемонстрировало снижение риска рецидива или рака второй молочной железы на 2% в течение 5 лет в сравнении с монотерапией тамоксифеном. У пациенток более высокого риска (тех, которым проводилась адъювантная химиотерапия) добавление ОС к терапии тамоксифеном снижало риск рецидива или рака второй молочной железы уже на 4,5%, а использование режима «эксеместан + ОС» – на 7,7% по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

– Могли бы Вы несколько подробнее рассказать о механизме действия аналогов ГнРГ?

– Лекарственная ОС достигается путем введения аналогов ГнРГ. Кроме этого, ОС может наступить как следствие системной цитотоксической химиотерапии. Гипоталамус выделяет ГнРГ, который стимулирует вы-

свобождение гипофизарных гонадотропинов (лутеинизирующий [ЛГ] и фолликулостимулирующий [ФСГ]), которые, в свою очередь, стимулируют выработку эстрогенов яичниками. Синтетические аналоги ГнРГ имеют более высокую аффинность (сродство) к рецепторам ГнРГ в гипофизе и более устойчивы, чем эндогенный ГнРГ. При длительном воздействии аналогов ГнРГ на рецепторы ГнРГ гипофиза происходит интернализация рецепторов, приводящая к рефрактерности клеток гипофиза к воздействию эндогенного ГнРГ. Аналоги ГнРГ вызывают первоначальный всплеск гонадотропинов и повышение эстрогена до уровня, который может вызвать опухолевую вспышку, с последующим снижением циркулирующих эстрогенов до уровня, характерного для постменопаузы (в течение 2–3 недель непрерывного использования).

На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие аналогии ГнРГ: гозерелин, бусерелин, лейпрорелин. При сохранной функции яичников в качестве лекарственного метода ее выключения могут быть назначены аналоги ГнРГ: гозерелин 3,6 мг/м² 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг/м² 1 раз в 28 дней, лейпрорелин 3,75 мг/м² 1 раз в 28 дней. Основным преимуществом является их потенциально обратимое действие.

– Каковы особенности и основные преимущества препарата Бусерелин-депо, чем он отличается от других препаратов бусерелина?

– В препарате Бусерелин-депо активное вещество бусерелин заключено в микросферы с различным периодом высвобождения, основу которых составляет биоразлагаемый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. После разведения лиофилизата 0,8%-ным раствором маннита препарат вводится глубоко внутримышечно. После инъекции Бусерелина-депо начинается постепенное высвобождение с поверхности микросфер аналога ГнРГ. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодegradации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ГнРГ, длительно поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови.

Бусерелин – надежный и доступный препарат для проведения ОС. Выбор конкретного лекарственного препарата для ОС в настоящее время основывается чаще всего на экономической целесообразности. Ранее было проведено фармакоэкономическое исследование применения аналогов ГнРГ при раке предстательной железы. Российское фармакоэкономическое исследование применения различных лекарственных средств группы аналогов ГнРГ в лечении гормонозависимого рака предстательной железы выявило преимущество препарата бусерелина (Бусерелин-депо) с позиции анализа «влияния на бюджет», «минимизации затрат» и соотношения «затраты – эффективность». Авторы исследования высказали мнение о приоритетности Бусерелина-депо среди рассмотренных аналогов ГнРГ.



Подготовила Людмила Головина