

10.21518/2079-701X-2018-19-73-75

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ¹, В.Ю. ЛИФАНОВА^{1,2}, В.С. АПОЛЛОНОВА¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия² Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние годы несколько исследований показало, что ингибиторы ароматазы в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) безопасны и эффективны у пременопаузальных пациентов с гормон-рецептор-позитивным (HR+) раком молочной железы (РМЖ). Австрийское испытание (ABCSG-12) показало сравнимую безрецидивную выживаемость (DFS) после 3-летней адъювантной терапии анастрозолом в комбинации с гозерелином в сравнении с тамоксифеном + гозерелин. Однако комбинированный анализ испытаний SOFT TEXT продемонстрировал, что адъювантная терапия экземестаном в комбинации с аГнРГ трипторелином в сравнении с тамоксифеном в комбинации с овариальной супрессией ассоциируется со значимым улучшением выживаемости (DFS) и увеличением интервала без отдаленного метастазирования. Отличающиеся результаты испытания ABCSG-12 и испытаний SOFT и TEXT могут быть объяснены большей статической силой комбинированного анализа.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы ароматазы, пременопаузальные женщины, агонисты ГнРГ.

V.F. SEMIGLAZOV¹, V.YU. LIFANOVA^{1,2}, V.S. APPOLONOVA¹¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre, the Ministry of Russia, St.Petersburg, Russia² Modern Medical Technology Clinic, St.Petersburg, Russia

ADJUVANT THERAPY IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

In recent years, several studies have indicated that aromatase inhibitors (AI) combined with a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) are safe and effective in premenopausal patients with hormone receptor positive (HR+) breast cancer (BCA). The ABCSG-12 trial has shown a comparable DFS for 3-year adjuvant therapy with anastrozole-goserelin and tamoxifen-goserelin. However a combined analysis of the data from SOFT and TEXT trials demonstrated that compared with tamoxifen plus ovarian suppression, adjuvant endocrine therapy with exemestane plus GnRH agonist (Triptorelin) in premenopausal patients with a significant improved DFS and an extended interval without distant recurrence. The differing results emerging from ABCSG-12 and the TEXT and SOFT trials might be related to higher statistical power in the combined analysis.

Keywords: breast cancer, aromatase inhibitors, premenopausal women, GnRH agonist.

Тамоксифен в течение многих десятилетий остается краеугольным камнем в лечении как раннего, так и метастатического рака молочной железы как в пременопаузе, так и постменопаузальном периоде. Применение ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии у женщин в постменопаузе в течение 5 лет привело к снижению 10-летних показателей смертности от рака молочной железы примерно на 15% по сравнению с тамоксифеном. Таким образом, ингибиторы ароматазы должны быть предпочтительным (ИА) вариантом для пациентов постменопаузального возраста, в то время как выбор оптимальной адъювантной гормонотерапии в пременопаузе по-прежнему остается спорным вопросом.

Поскольку действие ингибиторов ароматазы заключается в ароматизации стероидов в а-цикле, в котором преобразовываются андрогены в эстрогены, происходит уменьшение внеовариальной продукции эстрогенов. Таким образом, применение ингибиторов ароматазы в пременопаузе может стимулировать гипоталамо-гипофизарную систему и индуцировать высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), развитие овариального фолликула и последующее увеличение уровня эстрадиола в плазме. Для осуществления полной блокады и овариального, и периферического синтеза эстрогенов – ингибиторов ароматазы у пременопаузальных женщин

должна быть проведена овариальная супрессия и достигнут уровень гормонов, соответствующий постменопаузальному статусу. Обратимое подавление яичников с помощью аналогов LhRh, возможно, предпочтительнее перманентной супрессии яичников посредством двусторонней овариэктомии или радиоиндуцированной абляции, поскольку консервативное лечение может быть прекращено при развитии непереносимости препаратов.

Химиоиндуцированную аменорею считают независимым фактором улучшения выживаемости, и у 32% женщин моложе 48 лет функция яичников (после развития ХИА) восстанавливается

Исследование SOFT показало, что 5-летняя бессобытийная выживаемость пременопаузальных женщин (моложе 35 лет) с высоким риском рецидива рака молочной железы и получавших адъювантную химиотерапию составила 78,9% при применении Тамоксифена в комбинации с овариальной супрессией и 67,7% – только тамоксифена; при применении экземестана в сочетании с овариальной супрессией – 83,4%.

Овариальная супрессия в исследовании SOFT достигалась путем применения агониста ГнРГ – препарата

трипторелин или диферелин в дозировке 3,75 мг 1 раз в 4 недели или двусторонней овариоэктомии и облучения яичников. Комбинированный анализ исследований SOFT и TEXT и анализ данных только SOFT продемонстрировали улучшение 5-летней бессобытийной выживаемости в группе эксеместана в комбинации с агонистами ГнРГ (диферелин) по сравнению с тамоксифеном в комбинации с агонистами ГнРГ.

Учитывая, что у женщин в постменопаузе существует взаимосвязь между степенью подавления эстрадиола и эффективностью ингибиторов ароматазы, целесообразно рассмотреть частичную супрессию в пременопаузе

В отличие от испытаний SOFT и TEXT, исследование ABCSG-12 не показало существенной разницы показателей бессобытийной выживаемости в группах пациентов в пременопаузе, получавших анастрозол в комбинации с гозерелином или тамоксифен с гозерелином в течение 3 лет с или без золедроновой кислоты. При более длительном наблюдении показатель общей выживаемости был хуже в группе анастрозола плюс гозерелин. Отсутствие улучшения общей выживаемости может быть объяснено неполным подавлением функции яичников агнРГ. В исследовании TABLE (Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate) примерно у 7% из 299 получавших лейпролерин женщин выявлялись эстрогены с пороговым значением 30 пг/мл. Кроме того, Bellet и соавт. (2016) сообщают, что за первый год терапии эксеместаном с трипторелином у 17% пациентов уровень эстрадиола превышал порог в 2,72 пг/мл (10 пмоль/л). На основе этих данных Papakonstantinou и соавт. (2016) считают, что полная овариальная супрессия достигается путем мониторинга уровня эстрадиола поочередно у женщин с начала подавления функции яичников и терапии ингибиторами ароматазы (ИА). Соответствующее лечение должно быть основано на постоянной оценке уровня гормонов, так как агонисты ГнРГ могут привести к неполной овариальной супрессии у некоторых пациентов.

Некоторые схемы химиотерапевтического лечения, используемые в терапии рака молочной железы, могут привести к постоянной или временной аменорее, которая считается одним из эффектов химиотерапии [3, 4]. Химиоиндуцированная аменорея (ХИА) встречается с различной частотой в зависимости от препарата и дозировки. Например, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, являются причиной аменореи у 18–61% женщин моложе 40 лет и у 97% женщин старше 40 лет [5, 6].

Как правило, точное установление состояния стойкой менопаузы после химиотерапии является затруднительным, и пролонгированную аменорею не следует рассматривать как эквивалент постменопаузального статуса. Даже при естественной постменопаузе уровень эстрадиола остается сначала выше, чем в постменопаузе, спустя год после возникновения аменореи. Swain и соавт. считают химиоиндуцированную аменорею независимым

фактором улучшения выживаемости, и у 32% женщин моложе 48 лет функция яичников (после развития ХИА) восстанавливается.

Эти данные подтверждаются в других исследованиях, где наблюдалось снижение бессобытийной выживаемости среди женщин с восстановленной овариальной функцией, поддерживая тем самым опасение по поводу неоптимального подавления яичников. При неполном подавлении яичников с помощью агонистов ГнРГ лечение ингибиторами ароматазы может стимулировать резидуальную функцию яичников, что приводит к увеличению в плазме уровня эстрогена. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, влияет ли на прогноз биохимическое восстановление функции яичников на субклинических уровнях.

Даже при отсутствии менструальной функции другие клинические признаки остаточной функции яичников, такие как болезненность молочных желез, задержка жидкости, дискомфорт в нижней части живота и нижней части позвоночника или большое количество выделений из влагалища, должны приниматься во внимание.

Сообщенные ранее данные подтверждают увеличение уровня ФСГ у больных, получавших агонисты ГнРГ как в монорежиме, так и в комбинации с ингибиторами ароматазы, связанное, возможно, с увеличением в плазме уровня эстрадиола больше, чем при полной хирургической абляции яичников. В каждом случае подавление уровня эстрадиола оказалось меньше желаемого. Учитывая, что у женщин в постменопаузе существует взаимосвязь между степенью подавления эстрадиола и эффективностью ингибиторов ароматазы [8], целесообразно рассмотреть частичную супрессию в пременопаузе. Особенно актуальным является то, что у пациентов в исследовании ABCSG-12, у которых на фоне лечения экспрессировались более высокие уровни ФСГ, чем в общей популяции, безметастатическая выживаемость оказалась значительно ниже [9]. К сожалению, эти парадоксальные результаты не были представлены для отдельных когорт, но они тем не менее поддерживают гипотезу взаимосвязи между уровнем ФСГ и клинической эффективностью агнРГ в комбинации с ингибиторами ароматазы.

У пациентов с люминальным А-подтипом РМЖ низкого риска (I–IIA стадии) может быть назначен тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет безотносительно возраста (как в пременопаузе, так и в постменопаузе).


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 адьювантной химиотерапии. Эти же факторы свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в комбинации с овариальной супрессией.

Расширенная (продленная) гормонотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным

пациентам с метастазами в региональных лимфатических узлах (pN+).

У постменопаузальных пациентов с люминальным А-подтипом РМЖ ингибиторы ароматазы и тамоксифен являются приемлемыми вариантами адъювантной эндо-

кринотерапии. Ингибиторы ароматазы могут использоваться сразу же или после 2–3 лет применения тамоксифена. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

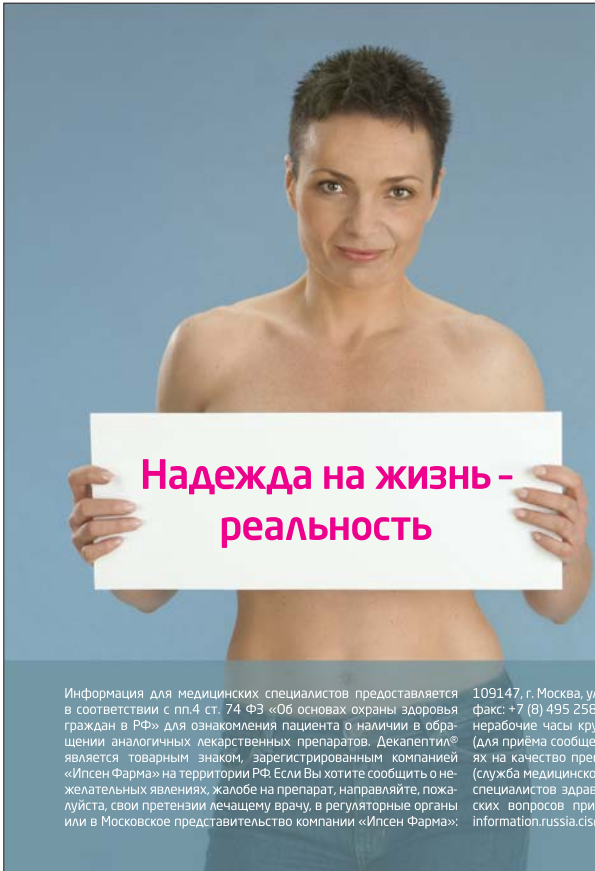
1. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol*, [epub ahead of print on January 4, 2016].
2. Papakostantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for breast Cancer? *J Clin Oncol*, [Epub on March 7, 2016].
3. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: Impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 732: 1-8.
4. Peto R., Davies C., Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379:432-444, 2012.
5. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer*, 1998, 34: 632-640.
6. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol*, 1990, 1: 183-188.
7. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2053-2065.
8. Lønning PE, Johannessen DC, Lien EA et al. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotrophins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995, 52: 491-496.
9. Pfeiler G, Konigsberg R, Filipic L et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) as a surrogate parameter for the effectiveness of endocrine therapy with or without zoledronic acid in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the prospective ABCSG-12 Trial. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl.24s; abstr.577).
10. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Руководство для врачей. М., 2017. /Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. A guide for practitioners. M., 2017.


СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Семиглазов Владимир Федорович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-онколог, заведующий научным отделением – главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Лифанова Виктория Юрьевна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог клиники «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

Аполлонова Вера Сергеевна – врач-онколог клинко-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия






Диферелин®
трипторелин

Результаты крупнейших исследований TEXT и SOFT¹ с участием Диферелина послужили основанием для внесения изменений в ведущие клинические рекомендации по лечению рака молочной железы всего мира – St Gallen, ESMO, NCCN, ASCO².

Добавление Диферелина 3,75 мг к тамоксифену позволяет снизить риск смерти на 41% по сравнению с тамоксифеном в монотерапии у женщин, получивших химиотерапию³.

Добавление Диферелина 3,75 мг к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального рака на 24% и 35% соответственно по сравнению с монотерапией тамоксифеном⁴.

На правах рекламы



IPSEN
Innovation for patient care

**Меньше слов.
Больше дела.**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Декапентил® является товарным знаком, зарегистрированным компанией «Ипсен Фарма» на территории РФ. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»:

109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipсен.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). При возникновении медицинских вопросов пришлите, пожалуйста, информацию: medical.information.russia.cis@ipсен.com.

1. Исследования TEXT и SOFT. 2. CG ESMO 2015, CG ASCO 2016, CG NCCN 2014, St Gallen consensus 2015. Консенсус 14 международной конференции по раку молочной железы, клинические рекомендации Европейского общества онкологов, клинические рекомендации Национальной сети по лечению рака, клинические рекомендации Американского общества клинических онкологов. 3. Fleming G et al. SABCS2017 Abstract GS4-03. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RUS.DIPH.2901.2018.