

Практичні аспекти застосування ендокринології раку грудної залози в період пре- та постменопаузи

27 серпня 2020 р. відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Онкологія: нові обмеження чи нові можливості», у рамках якої пройшла Таврійська онкологічна школа. Захід проходив онлайн на базі електронно-освітньої платформи сайту Херсонського обласного онкологічного диспансеру. У ході конференції було розглянуто актуальні питання діагностики та лікування гормон-чутливого метастатичного/поширеного раку грудної залози, зокрема особливостей застосування ендокринної терапії у жінок із різним менопаузальним статусом.

Олексій Сергійович Зотов, доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, представив увазі учасників заходу доповідь на тему «Ендокринологія поширеного раку грудної залози в постменопаузі. Чи завжди практика відповідає стандартам?»



На початку лектор докладно висвітлив тему законодавчого закріплення стандартів у сфері охорони здоров'я. Зокрема, у ст. 14. «Система стандартів у сфері охорони здоров'я» Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» зазначено, що систему стандартів у сфері охорони здоров'я складають державні соціальні нормативи та галузеві стандарти.

Галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я є:

- стандарт медичної допомоги (медичний стандарт) — сукупність норм, правил і нормативів, а також показники (індикатори) якості надання медичної допомоги відповідного виду, які розробляються з урахуванням сучасного рівня розвитку медичної науки і практики;
- клінічний протокол — уніфікований документ, який визначає вимоги до діагностичних, лікувальних, профілактичних та реабілітаційних методів надання медичної допомоги та їх послідовність;
- інші норми, правила та нормативи, передбачені законами, які регулюють діяльність у сфері охорони здоров'я.

Дотримання стандартів медичної допомоги (медичних стандартів), клінічних протоколів, табелів матеріально-технічного оснащення є обов'язковим для всіх закладів охорони здоров'я, а також для фізичних осіб — підприємців, що проводять господарську діяльність з медичної практики.

У цьому контексті слід зазначити, що клінічні рекомендації є інформаційною підтримкою для лікаря для забезпечення умов ведення якісної клінічної практики. У той же час вони не дають відповіді на всі клінічні питання і не гарантують успішного результату в кожному випадку. Остаточне рішення про вибір діагностичних методів і тактики лікування завжди залежить від стану і побажань конкретного пацієнта, обставин, клінічної думки колективу фахівців. Впровадження сучасних клінічних рекомендацій, створених на основі доказової медицини, є одним з найважливіших інструментів забезпечення якісної медичної допомоги. При цьому впровадження ефективних медичних технологій є особливо важливим в умовах дефіциту ресурсів національних систем охорони здоров'я, що має місце і в Україні. Крім того, використання міжнародних

клінічних протоколів у рутинній медичній практиці прискорить інтеграцію України в європейський медичний простір.

Впровадження клінічних рекомендацій і стандартів у сфері охорони здоров'я почалося близько 15 років тому. А в 2016 р. було прийнято Наказ МОЗ України № 1422, який дозволяє використовувати в рутинній клінічній практиці провідні міжнародні рекомендації. Саме тому в ході своєї доповіді лектор посилався переважно на провідні міжнародні рекомендації найавторитетніших онкологічних організацій у світі.

Також на початку лекції доповідач уточнив деякі термінологічні питання, зокрема щодо визначення «поширений рак грудної залози (РГЗ)». Це поняття в першу чергу включає метастатичний РГЗ, що не вимагає подальших роз'яснень. А ось визначення поняття місцево-поширеного РГЗ іноді може бути причиною дискусії. Сюди належить РГЗ з метастатичними конгломератами в пахвовій ділянці, які викликають лімфатичний набряк руки, з дисемінацією пухлини по шкірі залози, з фіксацією пухлини до грудної стінки, первинні і вторинні набряково-інфільтративні форми, усі гострі форми — бешихоподібна, маститоподібна, панцирна. До місцево-поширеного РГЗ відносять пухлини III (T3N1M0, T0-3N2-3M0 і T4N0-3M0) і IV стадії у всіх випадках, коли єдиним віддаленим метастазом є ураження іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлів.

Наскільки великою є група пацієнтів, у яких діагностовано місцево-поширений РГЗ? За даними Національного канцер-реєстру (2017–2018 рр.), у 2018 р. серед пацієнтів з вперше діагностованим РГЗ у 8,2% виявляють IV стадію. Крім того, у значній частині хворих з III стадією, частка яких налічує 15%, також діагностують місцево-поширений РГЗ. Поряд із цим слід врахувати групу хворих, у яких після лікування сталося прогресування захворювання. Таким чином, за оцінками О.С. Зотова, на частку місцево-поширеного РГЗ припадає 20–25% усіх випадків РГЗ в Україні. При цьому лікування саме цієї досить великої групи пацієнтів часто викликає труднощі.

Що ж ми маємо в арсеналі лікування гормон-залежного розповсюдженого РГЗ? Ендокринну терапію (ЕТ), хіміотерапію (ХТ) та таргетну терапію. Якщо порівнювати ЕТ та ХТ, то кожна з них має позитивні й негативні сторони. Так, для ХТ характерна висока швидкість настання ефекту і результативність навіть у тих випадках, коли не виявлено певні онкомаркери. Якщо ж говорити про лікування саме гормон-позитивного розповсюдженого РГЗ, то препаратами першої лінії є ліки, призначені для ЕТ. О.С. Зотов підкреслив значно більш сприятливий профіль безпеки ЕТ у порівнянні з ХТ. У свою чергу, ЕТ зазвичай застосовується амбулаторно і тяжкі ускладнення для такого виду лікування зазвичай відмічають нечасто. Так, клінічні дані щодо безпеки та переносимості підтверджують, що ЕТ має мінімальний профіль токсичності в порівнянні з ХТ.

Останнім часом, обираючи між ХТ та ЕТ, лікарі-онкологи, все частіше схиляються до останньої в якості ефективного методу медикаментозного лікування гормонопозитивного РГЗ. Поряд з позитивними результатами лікування із застосуванням ЕТ, цьому сприяли такі недоліки ХТ, як токсичність, велика кількість побічних ефектів, погіршення якості життя пацієнтів, які її отримують. ЕТ не поступається за ефективністю ХТ, а в ряді

випадків навіть перевершує останню. Про це свідчать дані досліджень, відповідно до яких результати лікування пацієнтів з поширеним гормонопозитивним РГЗ, які отримували гормональну терапію в якості першої лінії, були кращими порівняно з такими у пацієнтів, що отримували ХТ в якості першої лінії терапії. За даними Південно-східного нідерландського консорціуму з РГЗ, виживаність без прогресування (ВБП) у пацієток з гормон-позитивним метастатичним РГЗ при застосуванні в якості першої лінії паліативної ендокринної терапії (ПЕТ), становила 13,3 міс, що більш ніж в 2 рази перевищує аналогічний показник при застосуванні ХТ у якості першої лінії. Загальна виживаність (ЗВ) при застосуванні ПЕТ становила 36,9 міс, що в 2 рази перевищує аналогічний показник для ХТ (Lobbezo DJA et al., 2016). Такі результати можуть пояснюватися більш низьким рівнем відповіді гормон-чутливих пухлин на ХТ у порівнянні з гормон-негативними пухлинами.

У 2003 р. було проведено великий Кокранівський огляд рандомізованих клінічних досліджень, присвячений порівнянню ЕТ і ХТ в лікуванні гормон-чутливого метастатичного РГЗ, у ході якого виконано систематичний пошук і оцінку всіх наявних даних, отриманих у рамках досліджень, у яких порівнювали вплив тільки ХТ і тільки гормонотерапії. Лікування могло означати або в складі першої лінії терапії, або після початкової ХТ або гормонотерапії. Згідно з отриманими результатами, хоча більшість авторів схиляються до вищої ефективності ЕТ, різниця між ефективністю ХТ і ЕТ є статистично недостовірною. Так, показники ЗВ у пацієнтів, які отримували ЕТ або ХТ, були подібними з деякою перевагою ефекту ЕТ. Частота об'єктивних відповідей при метастатичному РГЗ становила 35% при ХТ і 28% при ЕТ. При цьому в найбільшому дослідженні (Taylor, 1986) відмінностей за частотою відповідей між ХТ і ЕТ показано не було. Одним з важливих обмежень вказаного Кокранівського огляду було те, що у частини пацієнтів був невідомий гормональний статус і у багатьох хворих, включених у дослідження, пухлини не були гормон-чутливими, що могло позначитися на отриманих результатах.

Автори даного огляду прийшли до висновку, що у жінок з гормон-чутливим метастатичним РГЗ рекомендується починати лікування з гормонотерапії. Огляд було повторно проведено в 2010 р., при цьому ніяких нових досліджень виявлено не було. Із цієї причини автори повторно опублікували висновки свого огляду за 2003 р.

О.С. Зотов представив увазі присутніх нові рекомендації Національної загальної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), версія 5.2020, в частині вибору терапії метастатичного/поширеного РГЗ. Вони включають схему вибору терапії. На першому етапі проводиться встановлення статусу пацієнтки щодо рецепторів естрогенів/прогестеронів пухлини, на другому — визначення менопаузального статусу, і нарешті — виявлення резистентності чи чутливості до ЕТ. Однак часто застосування зазначеної схеми пов'язане з певними труднощами. Тому лектор представив покрокову стратегію вибору ЕТ поширеного РГЗ, засновану на рекомендаціях NCCN.

Точне стадіювання репродуктивного віку є важливим з клінічної та наукової точок зору. Особливо це важливо під час вибору ЕТ. Жінка може перебувати на трьох етапах відносно свого репродуктивного здоров'я: пременопаузі, перименопаузі або постменопаузі. Згідно з визначенням Міжнародного товариства менопаузи (International Menopause Society), менопауза — це останній менструальний цикл жінки. Менопауза — природна і неминуча подія, що настає в середньому у віці 51 року (у жінок європейської раси), з деякими расовими і регіональними варіаціями. Менопауза у віці до 40 років є передчасною. Пременопауза — це період життя жінки, коли при нормальному менструальному циклі відбувається зміна тривалості циклу, зміни передменструальних симптомів і виникає періодичний біль. У свою чергу перименопауза — це період життя, коли більшість жінок має нерегулярний менструальний

цикл перед менопаузою. У цей період, який триває 4–8 років, з'являються перші симптоми наближення менопаузи: «припливи», нічне підвищене потовиділення, проблеми зі сном. Постменопауза — період, що починається через рік після останньої менструації.

Таким чином, під час вибору ЕТ лікарю необхідно встановити, чи знаходиться жінка в постменопаузі, чи ні. При цьому з онкологічної точки зору критерії вступу жінки в період постменопаузи є ще більш строгими. Так, критеріями настання постменопаузи відповідно до рекомендацій NCCN є: двостороння оваріектомія, вік >60 років, або вік <60 років і аменорея >12 міс за умови відсутності ХТ, призначення тамоксифену, тореміфену, препаратів оваріальної супресії. В останньому випадку потрібне підтвердження наявності менопаузальних рівнів естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону. Аменорея у жінок, які отримують оваріальну супресію агоністами/антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону, не є підтвердженням менопаузи і вимагає моніторингу рівня естрадіолу і фолікулостимулюючого гормону.

Важливим є визначення, чи є у пацієнта резистентність до проведеного раніше ендокринного лікування. У цьому випадку можливі дві ситуації: хворий уже отримував лікування і настало прогресування захворювання, або патологію було діагностовано вже на IV стадії і до цього пацієнт лікування не отримував. Якщо рецидивування захворювання настає під час проведення ад'ювантної ЕТ або протягом 1 року після її закінчення, то ми можемо говорити про резистентність до ЕТ. Якщо йдеться про ЕТ в якості першої лінії терапії поширеного РГЗ, то в такому разі про резистентність слід говорити, якщо прогресування було відзначено протягом 6 міс після початку терапії. Основоположним принципом терапії поширеного РГЗ, підтвердженим і останніми рекомендаціями 5th ESO-ESMO International Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5) є те, що перевага в методі лікування гормон-залежного метастатичного РГЗ віддається застосуванню ЕТ, навіть якщо є вісцеральні метастази. ХТ слід застосовувати в якості резервного методу лікування, якщо доведена ендокринорезистентність і пацієнт більше не реагує на ЕТ або в разі швидкого прогресування захворювання, що вимагає більш швидких результатів.

У стратегії вибору терапії поширеного РГЗ, відповідно до рекомендацій NCCN, визначено ЕТ як кращий варіант лікування для пацієток з метастатичним РГЗ з експресією рецепторів до естрогенів (estrogen receptors — ER), та негативним статусом епідермального фактора росту (HER2) у разі відсутності симптомів захворювання, обмеженої кількості метастатичних вогнищ, тривалого безрецидивного інтервалу після закінчення попередньої лінії гормонотерапії і у пацієнок старшого віку.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства з клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) ЕТ, а не ХТ має бути запропонована пацієткам з ER(+) РГЗ у якості стандартного лікування 1-ї лінії, за винятком швидкого розвитку у пацієнок вісцерального рецидиву при ад'ювантній ЕТ.

Одним із серйозних кроків до відміни гормонотерапії у пацієнтки, та призначення ХТ, є наявність вісцерального кризу. Визначення вісцерального кризу було дано ще на конференції Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) в 2014 р. і включено до відповідних рекомендацій. Вісцеральним кризом не є просто наявність вісцеральних метастазів, як солітарних, так і олігометастазів. Вісцеральні метастази, які не впливають на загальний стан хворого, не розглядаються як вісцеральний криз. Вісцеральний криз — це серйозне порушення функції внутрішніх органів, за якого є клінічні симптоми, дані лабораторних досліджень свідчать про швидке погіршення стану пацієнта. Це є показанням до призначення терапії з більш швидким настанням ефекту, особливо з огляду на ймовірність того, що зміни терапію в разі прогресування буде неможливо. Таким чином, вісцеральний криз визначається як виражене порушення функції органів, що оцінюється, виходячи з клінічних симптомів, а також ре-

зультатів лабораторних аналізів на тлі швидкого прогресування захворювання.

Вказані рекомендації підтримує ABC 5 і більшість провідних міжнародних клінічних настанов щодо лікування РГЗ, але, на жаль, у реальному житті більшість пацієнток продовжують отримувати ХТ в якості 1-ї лінії терапії, незважаючи на її нижчу ефективність. Перевагу ж слід віддавати застосуванню ЕТ, навіть якщо є вісцеральні метастази.

На четвертому етапі проводиться визначення конкретних лікарських засобів і методики ЕТ. Існує 4 групи лікарських засобів, які застосовуються під час проведення ЕТ:

- повні блокатори ER;
- модулятори ER;
- агоністи гіпоталамічних рилізінг-факторів;
- інгібітори ароматази.

Засоби конкурентної ендокринної фармакотерапії об'єднують дві групи лікарських засобів: селективні модулятори ER (Selective estrogen-receptor modulator — SERM), які частково блокують рецептори, їх метаболіти володіють естрогенною і антиестрогенною активністю, представником цієї групи є тамоксифен та тореміфен, і відносно нову групу лікарських засобів — повні блокатори ER (Selective estrogen receptor degrader or downregulator — SERD), до яких відноситься фулвестрант (Фазлодекс). Препарати цієї групи, зв'язуючись з рецептором естрогенів викликають його деградацію, і, таким чином, блокують ефекти естрогенів. Фулвестрант на відміну від представників інших груп препаратів, що застосовуються при ЕТ, зв'язується з обома доменами рецепторів естрогенів, що призводить до його руйнування.

Розробка інгібіторів ароматази дещо поліпшила результати лікування гормон-залежного РГЗ. Так, показано, що інгібітори ароматази забезпечують більшу ВБП порівняно з тамоксифеном. Відмінності в медіані ВБП в дослідженнях становили близько 4 міс. Однак ці переваги не призвели до значних відмінностей у ЗВ.

Ефективність фулвестранту (Фазлодексу) в порівнянні з інгібіторами ароматази в якості першої лінії терапії у пацієнтів з гормон-чутливим місцево-поширеним/метастатичним РГЗ була вивчена в ряді досліджень. У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні II фази FIRST вивчалася ефективність і профіль безпеки фулвестранту в дозі 500 мг у порівнянні з анастрозолом 1 мг в якості першої лінії терапії у жінок в період постменопаузи з гормон-чутливим місцево-поширеним/метастатичним РГЗ. Згідно з отриманими результатами, при застосуванні фулвестранту ВБП збільшувалася більш ніж на 10 міс у порівнянні із застосуванням анастрозолу. Так, медіана часу до прогресування становила 23,4 міс для фулвестранту порівняно з 13,1 міс для анастрозолу.

В іншому дослідженні була вивчена ефективність фулвестранту (Фазлодексу) 500 мг у якості першої лінії терапії в порівнянні з анастрозолом. Дослідження FALCON — рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження III фази, у якому взяли участь жінки в період постменопаузи з гормон-чутливим місцево-поширеним або метастатичним РГЗ, які раніше не отримували ЕТ. Згідно з отриманими результатами, застосування фулвестранту асоціювалося зі статистично значущим поліпшенням ВБП порівняно з анастрозолом. Так, медіана ВБП становила 16,6 міс при застосуванні фулвестранту і 13,8 міс — у групі, що одержувала анастрозол. При цьому медіана ВБП в підгрупі пацієнтів без вісцеральних метастазів становила 22,3 міс при застосуванні фулвестранту і 13,8 міс — у групі, що отримувала анастрозол. Таким чином, завдяки результатам дослідження FALCON, анастрозол втрачає свої позиції лідера, а фулвестрант є більш клінічно ефективним препаратом першої лінії терапії метастатичного гормон-рецептор позитивного РГЗ.

Отримані результати знайшли своє відображення в провідних міжнародних рекомендаціях. Так, рекомендації NCCN називають фулвестрант у якості одного з можливих препаратів першої лінії терапії для пацієнтів з гормон-чутливим поширеним

РГЗ. Фулвестрант також може бути призначений у якості другої лінії терапії у разі якщо було відзначено прогресування при застосуванні інших препаратів, призначених для проведення ЕТ.

Таким чином, препаратами вибору в якості першої лінії терапії метастатичного ER(+) РГЗ за відсутності проявів вісцерального кризу є засоби ЕТ. При недостатній ефективності першої лінії ЕТ і відсутності явищ вісцерального кризу доцільним є перехід на другу (а згодом і третю) лінії ЕТ. Поліхіміотерапію слід починати, коли методи ЕТ себе вичерпали або у разі появи вісцерального кризу.

У продовження заходу доповідь на тему «Розповсюджений РГЗ: розбір клінічних випадків в пре- та постменопаузі» представила **Ольга Федорівна Лигирда**, кандидат медичних наук, онкомамолог, завідувач клінічного відділення Українського лікувально-діагностичного мамологічного центру, Національний інститут раку.

У третини жінок у світі РГЗ вперше виявляють у віці до 50 років, і у більшості пацієнток він є гормон-рецептор позитивним. Залишається відкритим питання, чи є вік варіабельним фактором ризику, або він стабільний у рамках підгруп (наприклад у пременопаузальній підгрупі — у жінок віком молодше 50 років, або серед дуже молодих жінок — молодше 35 років). Імовірність розвитку РГЗ зростає на 0,04% щорічно, а у жінок 30–39 років і старше 80 років — більш ніж на 10% на рік.

Ольга Федорівна представила перший клінічний випадок для обговорення. Так, за медичною допомогою звернулася пацієнтка А., 36 років. Результати патогістологічного дослідження: інфільтруюча карцинома. Результати імуногістохімії показали люмінальний тип А з наступними рівнями ER(+) 78,5%, рецепторів до прогестерону (progesterone receptor — PR) 68,4%, HER2/neu(–), Ki 67 — 12,6%. Було встановлено діагноз карцинома правої грудної залози pT4bN1M0 (перехід в набряково-інфільтративну форму), стадія IIb, клінічна група II. Із анамнезу відомо, що пацієнтці було призначено комплексне лікування: неoad'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) за схемою АС (доксорубіцин, карбоплатин) (4 курси) з переходом на таксани (4 курси). Відмічено часткову регресію (на 40%). Потім пацієнтці була проведена радикальна мастектомія за Маденом праворуч у зв'язку з тим, що раніше виявлено перехід пухлини в набряково-інфільтративну форму. Результати остаточного патогістологічного дослідження: інфільтративна карцинома грудної залози після НПХТ з помірно вираженим лікувальним патоморфозом, скірозний тип росту. У 3 з 9 досліджених лімфовузлів було виявлено метастази карциноми. Післяопераційне імуногістохімічне дослідження показало люмінальний А тип пухлини, ER(+) 78,5%, PR(+) 68,4%, HER2/neu(–), Ki 67 — 12,6%. У післяопераційний період пацієнтці було призначено курс дистанційної променевої терапії на післяопераційний рубець і шляхи лімфовідтоку.

Оскільки було виявлено РГЗ люмінального типу, пацієнтці необхідно було в ад'ювантному режимі призначити оптимальну медикаментозну терапію. У цьому випадку лікар опиняється перед вибором, що призначити: антиестрогени (тамоксифен, тореміфен), агоністи лютеїнізованого гормону — рилізінг-гормону (ЛГРГ) ± антиестрогени (тамоксифен, тореміфен) або агоністи ЛГРГ + інгібітори ароматази?

У цьому випадку була рекомендована ад'ювантна ЕТ із застосуванням агоніста ЛГРГ — гозереліну (Золадекс)



у дозі 10,8 мг 1 раз на 3 міс та інгібітора ароматази летрозолу у дозі 2,5 мг/добу тривало, при цьому контролюючи гормональний статус пацієнтки: рівні фолікулоstimулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, антимюллерового гормону. Також була рекомендована терапія супроводу: вітамін D₃, препарати кальцію (з контролем лабораторних показників), золедронова кислота 4 мг в/в крапельно 1 раз в 6 міс.

Чому було рекомендовано агоніст ЛГРГ гозерелін (Золадекс 10,8 мг) та інгібітор ароматази летрозол у дозі 2,5 мг/добу? Проведення лише однієї ХТ не може бути визнано достатнім для лікування гормон-чутливого РГЗ люмінального типу у жінок віком молодше 40 років. У цьому випадку аменорея не є прогностичним маркером ефективності лікування. Цитотоксична терапія забезпечує досягнення аменореї тільки у частини хворих. Через деякий час після завершення ХТ у більшості пацієнток молодого віку репродуктивна (менструальна) функція відновлюється, що не є прийнятним у лікуванні даного захворювання. Методи пригнічення функції яєчників включають променеве «вимкнення» яєчників (зараз не застосовується), оваріоектомію і призначення агоністів ЛГРГ (Золадекс). Оваріоектомію пов'язана з розвитком ускладнень після наркозу або під час операції. Вона призводить до необоротного «вимкнення» яєчників, що може стати причиною розвитку психологічної травми та віддалених ускладнень (остеопороз, підвищення частоти інфарктів міокарда та ін.). Оваріоектомія застосовується у разі наявності гінекологічної патології, яка сама по собі вимагає оперативного лікування.

Найефективніший сучасний метод «вимкнення» яєчників — застосування агоністів ЛГРГ. Основні побічні ефекти при застосуванні цього методу обумовлені зниженням рівня естрогенів. Раніше препарат вводився 1 раз на місяць, тепер доступна форма випуску для введення 1 раз на 3 міс. Застосування агоністів ЛГРГ дозволяє тимчасово «вимкнути» яєчники, при цьому нормалізація менструальної функції у молодих жінок не погіршує прогноз перебігу захворювання і дозволяє повернутися до фізіологічного циклу.

Далі Ольга Федорівна навела рекомендації NCCN 5.2020 щодо терапії інвазивного РГЗ в частині вибору препаратів для проведення ад'ювантної ЕТ. Для пацієнток в період пременопаузи є дві опції:

- тамоксифен протягом 5 років ± оваріальна супресія або абляція;
- інгібітори ароматази протягом 5 років + оваріальна супресія або абляція.

На думку О.Ф. Лигирди, з практичної точки зору, другий варіант — застосування інгібіторів ароматази протягом 5 років + оваріальна супресія або абляція — більш прийнятний, оскільки має меншу кількість побічних ефектів. Так, при застосуванні тамоксифену може розвиватися така побічна реакція, як гіперплазія ендометрію, яка, за оцінками Ольги Федорівни, відзначається у 60–70% пацієнток з РГЗ української популяції.

Далі, коли пацієнтка переходить в період постменопаузи, є такі варіанти лікування:

- інгібітори ароматази протягом 5 років;
- тамоксифен упродовж 5 років до завершення 10 років лікування.

Згідно з рекомендаціями, складеними за підсумками конференції «16th St. Gallen International Breast Cancer Conference Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus», яка проходила 20–23 березня 2019 р. у Відні (Австрія), при системній терапії ER(+), Her2(–) РГЗ III стадії, перевага надається інгібіторам ароматази як початкової терапії в поєднанні з оваріальною супресією. Рекомендована розширена терапія.

Довгострокові дані демонструють, що оваріальна супресія в поєднанні з інгібіторами ароматази або тамоксифеном може знизити ймовірність розвитку рецидиву в порівнянні з моно-

терапією тамоксифеном у пацієнток в період пременопаузи з РГЗ на ранній стадії.

Раніше показаннями для проведення оваріальної супресії були більш жорсткими. Тепер же, згідно з консенсусом «16th St. Gallen International Breast Cancer Conference» вони включають:

- метастази в 2 і більше регіонарних лімфовузлах;
- вік <35 років;
- висока ступінь злоякісності пухлини;
- несприятливі генні сигнатури.

Оваріальна супресія рекомендується терміном на 5 років. Комбінований аналіз клінічних досліджень SOFT та TEXT показав, що застосування оваріальної супресії агоністами ЛГРГ разом з інгібіторами ароматази збільшує 8-річну ЗВ та ВБП у порівнянні із застосуванням тільки тамоксифену у пацієнток з РГЗ у період пременопаузи.

Багато фахівців задають питанням, у якому дозуванні найкраще призначати гозерелін (Золадекс). У цьому контексті доповідч навела результати багатоцентрового рандомізованого дослідження, у якому порівнювалася клінічна ефективність щомісячного введення гозереліну в дозі 3,6 мг і введення 1 раз на 3 міс гозереліну в дозі 10,8 мг для лікування пацієнток з раннім ER(+) РГЗ. Так, було показано, що з точки зору зниження концентрації естрадіолу до постменопаузального рівня, введення гозереліну в дозі 10,8 мг 1 раз в 3 міс було зіставним з введенням 3,6 мг гозереліну 1 раз на місяць у пацієнток в період пременопаузи з раннім ER(+) РГЗ. В іншому мультицентровому рандомізованому відкритому дослідженні III фази порівнювалася ефективність та профіль безпеки щомісячного введення гозереліну (Золадексу) в дозі 3,6 мг і введення 1 раз на 3 міс гозереліну (Золадексу) в дозі 10,8 мг для лікування пацієнток з ER(+) розповсюдженим РГЗ. Показано, що через 4 тиж застосування гозереліну в дозі 10,8 мг, у 67 (61,5%) пацієнток були відсутні ознаки прогресування захворювання та не зафіксовано смерть, а в групі введення гозереліну в дозі 3,6 мг — у 68 хворих (60,2%). Таким чином, Золадекс у дозі 10,8 мг, що застосовується 1 раз на 3 міс, можна порівняти за клінічною ефективністю з щомісячним введенням Золадексу в дозі 3,6 мг у пацієнток з поширеним РГЗ.

Згідно з рекомендаціями ABC 4, молодим жінкам з гормон-чутливим метастатичним РГЗ рекомендується проводити оваріальну супресію або абляцію, а потім призначати таке ж саме лікування, як і пацієнткам в період постменопаузи. Заміна тамоксифену на інгібітори ароматази може бути розглянута у пацієнток з високим ризиком; якщо застосовуються інгібітори ароматази, то в комбінації з оваріальною супресією з регулярним контролем рівня естрогену. Для пацієнток в період пременопаузи, яким для лікування обрано ЕТ, кращою буде комбінація ЕТ з оваріальною супресією або абляцією. Кілька нових рандомізованих досліджень (222 і 170 пацієнток) з використанням 3-місячного режиму введення агоністів ЛГРГ з тамоксифеном продемонстрували подібні профілі фармакодинаміки і безпеки; таким чином, це може бути валідною опцією у певних пацієнток.

Канадська настанова щодо застосування ад'ювантної гормонотерапії рекомендує призначення оваріальної супресії, Золадексу (гозереліну) 3,6 мг 1 раз на місяць, або 10,8 мг 1 раз на 3 міс, протягом 5 років, та інгібіторів ароматази у жінок з раннім РГЗ високого ризику.

Повертаючись до першого клінічного випадку, слід зазначити, у пацієнтки при контрольному обстеженні виявлено карциному лівої грудної залози T2N0M1, стадія IV, клінічна група II, з метастазами в кістки скелета (L4). Згідно з патогістологічним висновком було встановлено інфільтративну карциному грудної залози, G2. Результати імуногістохімії показали: ER(+) 98%, PR(+) 64,0%, Her2/neu (–), Ki 67 — 14%. З урахуванням попередньої терапії пацієнтці було призначено препарат I лінії гормонотерапії метастатичного РГЗ — фулвестрант (Фазлодекс), а також біфосфонати 1 раз на 28 днів, вітамін D₃, препарати кальцію (під контролем лабораторних показників) і дистанційну променеву терапію на зону розвитку

метастазів — ураження кісток скелета (L4). Результати лікування пухлини були наступними: пацієнтка перебуває під динамічним наглядом, відзначено часткову регресію пухлини (35%), даних про прогресування процесу не виявлено, остеосцинтиграфія кісток скелета показала позитивну динаміку.

Згідно з рекомендаціями ABC 4, оптимальну послідовність ЕТ не визначено. Це залежить від того, які препарати використовувалися при (нео)ад'ювантній ЕТ або в якості першої лінії терапії поширеного гормонопозитивного РГЗ, тяжкості захворювання, побажань пацієнта, доступності лікування. Можливі варіанти терапії (для пацієнок в період пре- і перименопаузи — разом з оваріальною супресією/абляцією, для чоловіків — переважно з агоністом ЛГРГ) для пацієнок в період постменопаузи включають інгібітори ароматази, тамоксифен, фулвестрант, фулвестрант+інгібітор CDK 4/6, інгібітор ароматази+інгібітор CDK 4/6, інгібітори ароматази/тамоксифен + еверолімус. У наступних лініях терапії можна рекомендувати також мегестрол ацетат і естрадіол, а також повторення раніше застосованих препаратів.

Ольга Федорівна представила ще один клінічний випадок, на прикладі якого розглядалися підходи до лікування гормон-чутливого метастатичного РГЗ. Це може бути первинний (*de novo*) РГЗ або прогресування раніше лікованої онкопатології (продлонгація раннього РГЗ). При цьому клінічний перебіг захворювання залежить від віку пацієнтки, менструальної функції, локалізації та кількості метастазів, а також можливості хворі виконувати рекомендації лікаря. У пацієнтки (57 років) діагностовано карциному лівої грудної залози рТ1сN0M0, стадія I, клінічна група II. Було призначено комбіноване лікування: радикальну мастектомію за Маденом зліва. Патогістологічний висновок показав інфільтруючу залозисту карциному грудної залози, G2. У 10 досліджених лімфовузлах метастазів карциноми не виявлено. Результати імуногістохімічного дослідження показали карциному люмінального А типу з ER(+), PR(+), 45%, HER2/neu(—), Ki 67 — 12%. Пацієнтці було рекомендовано проведення ад'ювантної ЕТ (інгібітори ароматази — летрозол 2,5 мг/добу тривало), а також золедронову кислоту 4 мг в/в крапельно 1 раз на 6 міс, вітамін D₃, препарати кальцію (під контролем лабораторних показників).

Через 8 років, за результатами проведення комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, органів черевної порожнини, органів малого таза виявлено вогнище склерозу Th 4. Остеосцинтиграфія кісток скелета показала осередкове метастатичне ураження кісток скелета. Рентгенографія грудної клітки і сканування за допомогою комп'ютерної томографії показала плевральний випіт у верхній третині лівої половини грудної клітки та 2 вогнища в верхній частині лівої легені (1,2 і 1,5 см). За результатами цитологічного дослідження виявлено злийкісні клітини з рецепторами ER(+) та HER2/neu(—). Відмічено наявність супутньої патології — артеріальної гіпертензії II стадії. Пацієнтці було рекомендовано фулвестрант (Фазлодекс) у дозі 500 мг, біфосфонати кожні 28 днів, вітамін D₃, препарати кальцію (під контролем лабораторних показників).

Чому було рекомендовано фулвестрант (Фазлодекс) у дозі 500 мг? Під час вибору терапії, яка оптимальним чином підійшла б конкретній пацієнтці, необхідно враховувати безліч чинників, зокрема: інтервал без проявів захворювання після ад'ювантної терапії, вік, наявність супутніх захворювань, поширеність пухлини і характер прогресування. Таким чином, вибір лікування має бути заснований на характеристиках як пацієнтки, так і пухлини.

У реальній практиці багато онкологів у такому випадку продовжують призначати ХТ і тільки 13–26% пацієнок отримують більше однієї лінії ЕТ з приводу поширеного гормоночутливого РГЗ. Лише 3–7% хворих отримують більше двох ліній ЕТ з приводу поширеного РГЗ. У ході дослідження голландських учених було відмічено часте застосування ХТ у пацієнок гормоночутливим РГЗ. У реальній клінічній практиці близько чверті хворих з гормон-чутливим метастатичним РГЗ отримують ХТ в якості

першої лінії лікування. Необхідно відзначити, що для РГЗ люмінального типу А характерним є метастазування з ураженням кісток, м'яких тканин, легені. Метастазування в головний мозок, печінку — це все-таки прерогатива агресивних форм РГЗ — тричі негативного, HER(+) раку. Тому кожного разу, коли перед лікарем стоїть вибір, яку терапію призначити, необхідно враховувати ці основні моменти.

Чи можна поставити знак рівності між вісцеральними метастазами і вісцеральним кризом? У реальній клінічній практиці гормонотерапія не завжди використовується при метастатичному РГЗ в належному обсязі. Однією з основних помилок серед онкологів є змішування понять вісцеральних метастазів і вісцерального кризу як показання до ХТ. Це призводить до того, що в разі будь-якого залучення внутрішніх органів можливість призначення гормональної терапії навіть не розглядається.

Вісцеральний криз визначається як виражене порушення функції органів, що оцінюється, виходячи з клінічних ознак і симптомів, а також результатів лабораторних аналізів на тлі швидкого прогресування захворювання. Вісцеральний криз — це не просто наявність вісцеральних метастазів, а серйозне порушення функції внутрішніх органів, за якого є клінічні показання до терапії з більш швидким настанням ефекту.

Який вид лікування є ефективнішим у якості першої лінії терапії пацієнок з гормон-чутливим метастатичним РГЗ? Згідно з результатами дослідження, у якому порівнювалася ефективність ХТ і ЕТ в якості першої лінії терапії при гормон-чутливому, HER2(—) метастатичному РГЗ, проведеного Південно-східним нідерландським консорціумом, застосування ХТ в якості першої лінії терапії асоціюється з гіршими результатами лікування щодо ВБП і ЗВ в порівнянні з ЕТ. Це може пояснюватися нижчим рівнем відповіді гормон-чутливих пухлин на ХТ у порівнянні з гормон-негативними пухлинами.

Рекомендації NCCN щодо вибору системної ЕТ у пацієнок з поширеним HR(+) HER2(—) РГЗ в період постменопаузи включають призначення фулвестранту в якості першої лінії терапії. Згідно з результатами досліджень, ендокринна монотерапія Фазлодексом характеризується вищою ефективністю в порівнянні з монотерапією інгібіторами ароматази третього покоління в лікуванні пацієнок з поширеним гормон-чутливим HER2(—) РГЗ. Результати дослідження FIRST показали, що призначення Фазлодексу збільшує ВБП і ЗВ на 10,3 і 5,7 міс відповідно в порівнянні з анастрозолом у пацієнок в період постменопаузи з поширеним гормон-чутливим РГЗ першої лінії терапії.

Повертаючись до другого клінічного випадку, Ольга Федорівна зазначила, що через 1 рік після призначення лікування із застосуванням фулвестранту (Фазлодекс), пацієнтка перебуває під динамічним наглядом онколога. КТ органів грудної порожнини, органів черевної порожнини, органів малого таза показало регрес вогнищ у лівій легені на 25%, відсутність плеврального випоту, стабілізацію розмірів вогнища в Th 4. Згідно з результатами остеосцинтиграфії кісток скелета відзначена позитивна динаміка.

Таким чином, результати досліджень демонструють, що оваріальна супресія у поєднанні з інгібіторами ароматази або тамоксифеном може знизити ймовірність рецидиву в порівнянні з монотерапією тамоксифеном у пацієнок в період пременопаузи з РГЗ на ранній стадії. Молодим жінкам з гормон-чутливим метастатичним РГЗ рекомендується проводити оваріальну супресію або абляцію, а потім призначати лікування таке ж, як і пацієнткам у постменопаузі. ХТ в якості першої лінії лікування пацієнок з гормон-чутливим метастатичним РГЗ асоціюється з гіршими результатами щодо ВБП і ЗВ. ЕТ є кращим вибором терапії при поширеному люмінальному РГЗ, за винятком пацієнок з вісцеральним кризом та первинною гормонорезистентністю. Ендокринна монотерапія Фазлодексом характеризується вищою ефективністю в порівнянні з монотерапією інгібіторами ароматази третього покоління при терапії пацієнок з поширеним гормон-чутливим HER2(—) РГЗ.

Євгенія Гончарук