

Т.Є. Тарасенко, Л.А. Сивак, С.А. Лялькін, Н.О. Верьовкіна,
О.М. Мартинюк, М.В. Бондар

СУЧАСНИЙ СТАН ГОРМОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний інститут раку, Київ, Україна

Одержано 1.08.2022

Прийнято до друку 19.08.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28876

Гормонозалежні, зокрема естроген-рецептор (estrogen receptor — ER)—позитивні, пухлини становлять основну частку неоплазій грудної залози. У цій статті представлено огляд міжнародних рекомендацій щодо ендокринного лікування, що може застосовуватися в різних лініях паліативної терапії при метастатичному гормонозалежному раку грудної залози (РГЗ) як у пацієнток пременопаузального, так і постменопаузального віку. Дія гормонотерапії спрямована на порушення реалізації естроген-опосередкованого сигнального шляху в клітинах-мішенях. Наразі клінічний інтерес представляють три групи препаратів — селективні модулятори ER, інгібітори ароматази та конкурентні антагоністи ER. Наведено сучасні дані щодо вибору ендокринної терапії, враховуючи клінічні показники, попередньо проведене лікування та його ефективність у пацієнток, профіль токсичності та основні очікувані побічні дії препаратів.

Ключові слова: гормонотерапія; рак грудної залози; естрогенові рецептори.

Переважає більшість (70–80%) пухлин грудної залози є гормонозалежними, тому основною метою лікування пацієнток з такими захворюваннями є блокування естрогенового рецепторного шляху препаратами групи гормонотерапії (ГТ) [1, 2]. У більшості випадків ГТ дозволяє досягти стійких та тривалих ремісій. Проте не існує єдиного стандарту для лікування пацієнток з метастатичним раком грудної залози (РГЗ). Міжнародні клінічні протоколи (Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейської спілки медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO)) рекомендують призначати ГТ у 1-й лінії лікування пацієнток з метастатичним РГЗ з наявністю експресії естрогенового рецептора (estrogen receptor — ER) $\geq 1\%$ на пухлинній тканині; враховувати розповсюдженість пухлинного процесу та ефективність попередньої ГТ (якщо вона застосовувалася). Бажано досліджувати експресію ER, прогестеронового рецептора (progesterone receptor — PR), Her2/neu та Ki-67 не тільки на первинній пухлині, а й у метастатичних вогнищах у разі кожного епізоду прогресування захворювання. Проте у клінічній практиці проведення повторних біопсій часто асоціюється з технічними труднощами і ризиками ускладнень, зокрема при метастазах у внутрішні органи та кістки. Тому паліативна терапія при РГЗ базується переважно на клінічних даних пацієнтки (загальний стан, супутня патологія, вік, менструальний статус, попередня відповідь на лікування, особисті вподобання) та біологічних характеристиках архівного матеріалу пухлини (гістопатологічні та імуногістохімічні дані).

Чутливість пухлини до гормонів визначається збереженням у пухлині рецепторів, здатних сприйняти гормональний сигнал та транслюкувати його в ядро. Класична функція ER — це його ядерна функція чи, інакше, геномна активність. ER модулює експресію сотні генів, частина з яких стимулюється, а інша, навпаки, пригнічується.

Методи ендокринної терапії при РГЗ базуються на трьох основних стратегіях: зв'язування естрогену з його рецептором на пухлинній клітині, інгібування ароматази — ферменту, що каталізує біосинтез естрадіолу з андрогенів, та повна блокада ER. Так, інгібування зв'язування естрогену з ER може реалізуватися за допомогою селективних модуляторів естрогенових рецепторів (Selective estrogen-receptor modulator — SERM), які частково блокують рецептори. Їх метаболіти мають естрогенну та антиестрогенну активність.

Представником цієї групи є тамоксифен, який, зв'язуючись з ER, викликає їх деградацію і таким чином блокує ефекти естрогенів. Крім того, тамоксифен може опосередковано пригнічувати активність деяких ростових факторів (бета-фактор росту стромальних фібробластів, трансформувальний фактор росту альфа, інсуліноподібний фактор росту) та ангіогенез, а також пришвидшувати апоптоз. Тамоксифен є стандартом для проведення ад'ювантної ГТ у хворих на РГЗ незалежно від їх менструальної функції. За даними метааналізу Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), застосування тамоксифену забезпечує зниження відносного ризику смерті у пацієнток з ранніми стадіями РГЗ на 32%, а ризику рецидиву захворювання — на 45%. Результати дослідження свідчать, що дія тамоксифену у хворих з метастазами РГЗ є більш вираженою при ураженнях м'яких тканин, кісток, легень. Цікавим є припущення, що відсутність PR на пухлинних клітинах може бути маркером ушкодження ER-сигнального шляху та спричиняти резистентність до тамоксифену. Відмічають, що серед загрозливих для життя хворих ускладнень тривалого застосування препарату є ризик розвитку раку ендометрію (0,3–0,8%), та тромбоемболічних ускладнень (1,9–4,5%). Тому впровадження тамоксифену стимулювало пошуки нових антиестрогенів з подібною або більш високою ефективністю за нижчої токсичності [3, 4].

Депривація росту пухлини відбувається за рахунок інгібування ароматази — мікросомального цитохрому P450, гемопротеїнового ферментного комплексу, який каталізує перетворення андростендіону та тестостерону на естрон та естрадіол відповідно. Інгібітори ароматази (IA) третього покоління представлені двома нестероїдними препаратами — летрозолом та анастрозолом, а також одним стероїдним — екземестаном. Дія IA реалізується шляхом пригнічення перетворення андрогенів на естрогени як на рівні центральної нервової системи, так і на периферії. Ці препарати забезпечують блокаду синтезу естрогенів через стимуляцію, за механізмами негативного зворотного зв'язку, секретії гонадотропінів. Застосування IA при збереженій функції яєчників неодмінно призводить до підвищення оваріальної продукції естрогенів у відповідь на зниження їх концентрації у плазмі за рахунок зменшення синтезу в тканинах. У жінок у період менопаузи інтенсивність синтезу стероїдів в яєчниках знижується, а естрогени переважно продукуються в периферичних

тканинах — жировій, м'язовій, печінці, наднирниках, де відбувається послідовне перетворення стероїдного продукту наднирників андростендіону на естрон та естрадіол. Окрім дії у периферичних тканинах, ароматаза активна безпосередньо в самій пухлинній тканині грудної залози [5]. Тому інгібування цього ферменту може забезпечити повну блокаду естрогенів, які є промоторами клітинного росту при люмінальних підтипах РГЗ.

Під час лікування препаратами групи ІА клінічно значущі побічні явища не очікуються. Найчастішими проявами токсичності є головний біль (7%), нудота (6%), периферичні набряки (6%), відчуття припливів (5%), загальна слабкість (5%), збільшення маси тіла (2%). Розвиток остеопорозу на тлі прийому летрозолу виявляють у 6,9% хворих порівняно з 5,5% у разі застосування плацебо. Проте частота переломів кісток у пацієнтів, які приймають ІА, не відрізняється від такої у здорових людей того самого віку. Негативний вплив на серцево-судинну систему, особливо на метаболізм ліпідів, не доведено [6–10].

Представником групи препаратів з повною блокадою ER (Selective estrogen receptor degrader or downregulator — SERD) є фулвестрант, який призначають наразі тільки при метастатичному РГЗ жінкам у період постменопаузи як у першій лінії лікування, так і за прогресування захворювання на фоні застосування тамоксифену та/чи препаратів групи ІА. Фулвестрант, на відміну від представників інших груп препаратів, що застосовуються при ГТ, зв'язується з обома доменами ER, що призводить до його руйнування. За рівнем афінності фулвестрант споріднений з естрадіолом. Він блокує трофічну дію естрогенів без проявів власної естрогенподібної активності. У клінічному рандомізованому дослідженні FALCON [11] порівняли ефективність лікування у хворих з метастатичним попередньо нелікованим РГЗ за показником часу до прогресування захворювання після прийому фулвестранту чи анастрозолу. Медіана тривалості ремісії у групі фулвестранту становила 16,6 міс проти 13,8 міс у групі анастрозолу (відносний ризик — 0,797, 95% довірчий інтервал 0,637–0,999, $p=0,0486$). Специфічних побічних явищ, відмінних від таких при ГТ, під час лікування SERD-інгібіторами не виявлено.

За результатами дослідження SWOG S0226 [12] було зроблено висновок, що фулвестрант можна призначати також поєднано з нестероїдними ІА. Автори зазначають, що комбінація анастрозолу і фулвестранту в першій лінії терапії при метастатичному люмінальному (HER2/неу-негативному) РГЗ підвищує загальну виживаність майже на 20%, особливо у пацієнок, які не отримували ад'ювантну ГТ. Наразі розробляється ряд пероральних SERD-інгібіторів, що мають потенційно кращі фармакологічні властивості, ніж фулвестрант [11–14].

Наразі розроблено нові комбінації лікування, спрямовані на блокування перехресних сигнальних шляхів, таких як РІЗК (phosphoinositide 3-kinases), mTOR (mammalian target of rapamycin) та інгібування циклінових комплексів, які призводять до посиленої проліферації клітин [15–17]. Абераційна активація шляху РІЗК (включаючи *PIK3CA*, *PTEN* та *AKT1*) викликає резистентність через виснаження ER у доклінічних моделях. Слід зазначити, що на ранніх стадіях РГЗ мутації *PIK3CA*, як правило, асоціюються зі сприятливим прогнозом. Проте у пацієнтів з метастатичними РГЗ активувальні мутації *PIK3CA* потребують додатково блокування, що підвищує ефективність лікування.

Інший перспективний напрям терапії при люмінальному метастатичному РГЗ включає комбінацію інгібіторів циклінальних кіназ (CDK4/6) та ER. Гіперактивація CDK4/6 призводить до ініціації проліферації шляхом гіперфосфорилування білка ретинобластоми pRB з наступним вивільненням раніше блокованих транскрипційних факторів і переходом від фази росту G1 до фази реплікації ДНК

С та клітинної прогресії. При люмінальному РГЗ втрата контролю над CDK4/6 є важливим чинником активації естрогеннезалежних сигнальних шляхів [18].

Таким чином, незважаючи на досягнення в ГТ при метастатичному РГЗ, чіткого алгоритму послідовності призначення декількох (як правило, не менше трьох) ліній лікування немає. І хоча з'являється все більше таргетних препаратів (алпелісіб у разі мутації *PIK3CA*, олапаріб та талозопаріб при герміногенних *BRCA 1/2*-мутаціях, ларотрек-тиніб чи ентректиніб у разі наявності перебудови *NTRK*), пул пацієнтів, яким можливо їх призначити в реальній практиці, невеликий — як через обмеженість проведення геномного секвенування та поодинокі випадки діагностування клінічно значущих мутацій, так і через доступність самих препаратів, що їх блокують. Консенсус Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) 2022 р., як і раніше, залишає експресію ER та статус HER2/неу головними біомаркерами для визначення стратегії лікування пацієнтів з метастатичним РГЗ [19].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Mancuso, M. R., & Massarweh, S. A. (2016). Endocrine therapy and strategies to overcome therapeutic resistance in breast cancer. *Current Problems in Cancer*, 40(2–4), 95–105. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2016.09.001.
- Cairns, J., Ingle, J. N., Dudenkov, T. M., Kaları, K. R., Carlson, E. E., Na, J., ... Wang, L. (2020). Pharmacogenomics of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer and additional mechanisms of anastrozole action. *JCI Insight*, 5(16), e137571. doi: 10.1172/jci.insight.137571.
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., ... Peto, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 378(9793), 771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- Коваленко, Е. И., Кононенко, И. Б., Снеговой, А. В., Гребенникова, О. П., & Манзюк, Л. В. (2018). Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии. *Медицинский совет*, 10, 64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-64-69.
- Kharb, R., Haider, K., Neha, K., & Yar, M. S. (2020). Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Archiv der Pharmazie*, 353(8), e2000081. doi: 10.1002/ardp.202000081.
- Dowsett, M., & Howell, A. (2002). Breast cancer: aromatase inhibitors take on tamoxifen. *Nature Medicine*, 8(12), 1341–1344.
- Mouridsen, H. T. (2006). Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Current Medical Research and Opinion*, 22(8), 1609–1621. doi: 10.1185/030079906X115667.
- Carpenter, R. (2008). Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *European Journal of Surgical Oncology*, 34(7), 746–755. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.011.
- Hadji, P. (2008). Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. *Endocrine-Related Cancer*, 15(1), 73–90. doi: 10.1677/ERC-07-0193.
- Jackisch, C., Kreienberg, R., Blettner, M., Harbeck, N., Lück, H. J., Haidinger, R., ... Hadji, P. (2020). Assessment of Quality of Life in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Participating in the PACT Trial: The Impact of Additional Patient Information Material Packages and Patient Compliance. *Breast Care*, 15(3), 236–245. doi: 10.1159/000500771.
- Robertson, J. F. R., Bondarenko, I. M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasiuk, N., Manikhas, A., ... Ellis, M. J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 388, 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
- Mehta, R. S., Barlow, W. E., Albain, K. S., Vandenberg, T., Dakhil, S. R., Tirumali, N. R., ... Hortobagyi, G. N. (2011). A phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226. *Cancer Research*, 71(24), S1-1. doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS11-S1-1.
- Mehta, R. S., Barlow, W. E., Albain, K. S., Vandenberg, T. A., Dakhil, S. R., Tirumali, N. R., ... Hortobagyi, G. N. (2019). Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380, 1226–1234. doi: 10.1056/NEJMoa1811714.
- Fanning, S. W., & Greene, G. L. (2019). Next-Generation ERα Inhibitors for Endocrine-Resistant ER+ Breast Cancer. *Endocrinology*, 160(4), 759–769. doi: 10.1210/en.2018-01095.
- Drăgănescu, M., & Carmocan, C. (2017). Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 112(4), 413–417. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.413.
- Ignatiadis, M., & Sotiriou, C. (2013). Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(9), 494–506. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.124.
- Augereau, P., Patsouris, A., Bourbouloux, E., Gourmelon, C., Lacourtoisie, S. A., Rigaud, D. B., ... Campone, M. (2017). Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(5), 335–346. doi: 10.1177/1758834017693195.
- Ганьшина, И. П., Филоненко, Д. А., Гордеева, О. О., Лубенникова, Е. В., Колядина, И. В., & Мещеряков, А. А. (2019). Рибоциклиб в лечении гормоно-положительного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*, 10, 72–80. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-72-80.
- Chakravarty, D., Johnson, A., Sklar, J., Lindeman, N. I., Moore, K., Ganesan, S., ... Meric-Bernstam, F. (2022). Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *Journal of Clinical Oncology*, 40(11), 1231–1258. doi: 10.1200/JCO.21.02767.

**CURRENT STATE OF HORMONE THERAPY
IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST
CANCER**

*T. Tarasenko, L. Syvak, S. Lyalkin, N. Verovkina, O. Martynyuk,
M. Bondar*

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. Hormone-dependent, particularly estrogen receptor-positive tumors constitute the predominant part of breast malignancies. This article presents international recommendations for endocrine therapy that can be used in multiple lines of palliative therapy of metastatic hormone-dependent breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women. The disruption of estrogen-mediated signaling pathway implementation within target cells is the main aim of hormonal therapy. Currently, three groups of drugs are clinically significant — selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors and selective estrogen receptor degraders.

The contemporary data of endocrine therapy options are offered here, considering patients clinical indicators, previous treatment and its outcome, drugs toxicity and its most expected adverse effects.

Key words: hormonal therapy; breast cancer; estrogen receptors.

*Адреса для листування:
Тарасенко Тетяна Євгенівна
03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: tarasenko28te@gmail.com*

*Correspondence:
Tarasenko Tetyana
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: tarasenko28te@gmail.com*