

АСПЕКТЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ



Алимходжаева Лола Тельмановна, Хасанов Комилжон Суннатуллаевич
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ БИОЛОГИК ТУРЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛИБ ГОРМОНАЛ ДАВОЛАШ АСПЕКТЛАРИ

Алимходжаева Лола Тельмановна, Хасанов Комилжон Суннатуллаевич
Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ASPECTS OF HORMONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN CONSIDERATION OF BIOLOGICAL SUBTYPES

Alimkhodzhaeva Lola Telmanovna, Khasanov Komiljon Sunnatullaevich
Republican Specialized Scientific and Practical medical center of oncology and radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: doclola_71@mail.ru

Резюме. Сут беzi саратонини гормонга сезгир ва Her2neo амплификацияланган турининг қисқа муддатли прогнози гормонга сезгир бўлмаган ва Erb-B2 гиперэкспрессияли турига нисбатан яхшироқлиги аниқланди. Сут беzi саратонининг гормон-сезгир люминал А турида гормон терапия ягона тизимли даво бўлиб жисмоний ҳолати қониқарли бўлган беморларда қўлланилиши керак.

Калит сўзлар: кўкрак саратони, таргет, тизимли кимётерапия, гормон терапия, люминал А тури, люминал Б тури, HER2 оқсилли.

Abstract. Patients with the hormone-sensitive and Her2neu amplified tumor subtype have a better short-term prognosis than those with the hormone-negative and Erb-B2 overexpressing subtype. In the hormone-positive Luminal A subtype of breast cancer (BC), hormone therapy is the only systemic therapy that is beneficial and should be used in patients who are in good physical shape.

Key words: breast cancer, targeted, systemic chemotherapy, hormone therapy, luminal A subtype, luminal B subtype, HER2 protein.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием и занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у женщин. Несмотря на то, что распространенность опухолевого процесса является наиважнейшим критерием прогноза и выбора тактики лечения, далеко не всегда выявляется ее корреляция с эффективностью лечения и исходом болезни. В последнее время в перечень критериев прогноза включен ряд молекулярных маркеров опухолевых клеток [5, 12, 13].

Среди больных 65 лет и старше большинство опухолей характеризуются положительной экспрессией стероидных гормонов рецепторов (ER+) и HER2 негативным (HER2-) статусом – это

опухоли люминального А подтипа, которые характеризуются благоприятным клиническим течением и исходом, более поздним возрастом возникновения, высокой степенью дифференцировки, низким пролиферативным индексом Ki67, относительно благоприятным прогнозом в сравнении с гормонотрицательными опухолями. Так же, для этого типа характерен низкий уровень рецидивов и большая продолжительность жизни [4, 15]. Хорошо отвечает на лечение гормонами как в неоадьювантной так адьювантном режиме и как правило, на неоадьювантную химиотерапию. Как известно, люминальный А подтип характеризуется низкой пролиферативной активностью, и как следствие, низкой чувствительностью к адью-

вантной химиотерапии, поэтому основными методами лечения является хирургический метод, гормонотерапия с лучевой терапией или без. Различные исследования среди больных старше 70 лет с гормончувствительными опухолями показали, что Тамоксифен снижает ежегодный риск рецидива рака молочной железы примерно в 2 раза и ежегодную вероятность смерти от рака молочной железы на 37%, вне зависимости от состояния лимфоузлов. Тамоксифен хорошо переносится пожилыми пациентками и доступен из-за низкой цены. Он так же может поддерживать или повышать плотность костной ткани и снижать уровень холестерина у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде [6].

Тем не менее, существует примерно 1%-ый риск возникновения рака эндометрия и венозного тромбоза при 5 - летнем применении. Среди пожилых пациенток рекомендации проводить ежегодное обследование малого таза и брать мазок по Папаниколау может иметь некоторые сложности. Были проведены ряд крупных клинических исследований, в которых сравнивались Тамоксифен и ингибиторы ароматазы (ИА), и было обнаружено небольшое преимущество в частоте рецидивов в группе ИА. Тем не менее, в вопросе общей выживаемости в сравнении с Тамоксифеном преимущества незначительны. Хотя существуют много стратегий относительно эндокринной терапии, применение Тамоксифена и переход через 3 года на ингибиторы ароматазы показало повышение выживаемости примерно на 1% и представляется собой наилучшую стратегию [6, 10].

Люминальный В подтип – гормончувствительный, отличается агрессивностью в сравнении с Люминальным А подтипом, для него характерна низкая дифференцировка, высокий пролиферативный индекс Ki67%, большой размер опухоли, вовлечение лимфоузлов, более ранний возраст возникновения. Встречается до 20% случаев рака молочной железы после 65 лет. Имеет худший прогноз и большую вероятность рецидивов в сравнении с Люминальным А. При Her2 амплифицированности (до 10% опухолей) может быть нечувствительным к гормонотерапии, в отличие от таргетной терапии Трастузумабом [10, 12].

Помимо возможной сверхэкспрессии Her2neu при Люминальном В подтипе также наблюдается высокая степень гистологической злокачественности G3. Эндокринная терапия является основой адъювантного лечения пожилых больных люминальным В подтипом РМЖ. Основной проблемой в лечении пожилых с Люминальным В подтипом является определение для кого из них химиотерапия потенциально принесет больше пользы.

Для больных с T1 и T2 и отсутствием поражения лимфатических узлов, гормончувствитель-

ными опухолями, проходящих адъювантную эндокринную терапию, ценность химиотерапии может быть определена с помощью прогностических тестов таких как Oncotype DX, MammaPrint и др. [14, 15]. Данный анализ содержит информацию о том, что максимальная польза от химиотерапии в этой группе наблюдается среди больных с высокими показателями риска рецидива, и минимальная польза среди пациенток с низкими показателями риска рецидива, включая женщин с 1-3 пораженными лимфоузлами [2, 11, 13]. Авторы полагают, что для пациенток со средними показателями риска рецидива ценность химиотерапии по снижению смертности от рака молочной железы может быть оценена с помощью сайта www.adjuvantonline.com. Ценность химиотерапии для пожилых с T1 и T2 опухолями без поражения лимфоузлов с низкими показателями риска рецидива, также оценивается в рандомизированных клинических исследованиях. Аналогичное исследование осуществляется в отношении больных с 1-3 пораженными лимфоузлами. 13-я международная конференция по раку молочной железы в St.Gallen рекомендовала применение таксанов и антрациклинов при люминальном В подтипе, несмотря на то, что так и не смогла определить предпочтительный режим химиотерапии [1].

Решение о применении химиотерапии и трастузумаба у пожилых должно быть индивидуальным, особенно для больных, находящихся в плохой физической форме. В большинстве случаев добавление трастузумаба к химиотерапии улучшило выживаемость по сравнению с одной химиотерапией. Пожилые пациентки показали хорошую переносимость трастузумаба, но необходимо внимательное наблюдение. По мере увеличения возраста существует возрастающий риск, что трастузумаб может вызвать сердечную недостаточность. Больные с заболеваниями сердца и диабетом с большой долей риска могут подвергнуться развитию кардиотоксичности, и возросший риск может быть в большей мере связан с превалированием коморбидности, а не с возрастом [13].

Появление новых таргетных препаратов, например, Лапатиниб, Нератиниб, с более мелкой молекулой, направленной против рецепторов HER2neu, может также повысить лечебный эффект и снизить побочные явления при добавлении к химиотерапии у пожилых больных. Erb-B2 сверхэкспрессирующий подтип – гормонотрицательный, характерен высоким пролиферативным индексом Ki67%, низкой дифференцировкой, большим размером опухоли, вовлечением лимфоузлов, высокой вероятностью негативного исхода заболевания [7].

Очень сложно принять решение о назначении химиотерапии пожилой женщине. Этому ре-

шению должно предшествовать рассмотрение влияния этого лечения на улучшение выживаемости, и изучение потенциальной токсичности, которая может привести к потере функциональности и снижению качества жизни. После принятия решения о назначении химиотерапии перед онкологом встает второй сложный выбор - какой режим химиотерапии выбрать. Adjuvant! Online напрямую сравнивает выживаемость при различных режимах химиотерапии. Он разделяет режимы на первый, второй и третий (наиболее агрессивный), учитывая пользу от лечения. Режим второго поколения, состоящий из 4 циклов ТС, эффективнее 4 циклов АС, был оценен на большом количестве пожилых больных и показал общую хорошую переносимость. Для находящихся в хорошей форме больных с высоким риском рецидива лечение режимом третьего поколения улучшает выживаемость на несколько процентов по сравнению с режимами первого и второго поколения [9, 10].

Для больных с низким риском рецидива авторы предлагают рассмотреть режим второго поколения, такой как ТС для избегания потенциальной антрациклиновой сердечной и гематологической токсичности. Для пациенток с высоким риском необходимо рассматривать режим третьего поколения, если согласно оценкам имеет место улучшение 5-летней выживаемости на несколько процентов. Антрациклин- и таксансодержащие режимы третьего поколения следует применять в отношении больных с высокой функциональностью и минимальными сопутствующими заболеваниями.

Протеин HER2 является уникальной и полезной мишенью для медикаментозного лечения. Встречается в 15-25 % всех случаев РМЖ, однако с возрастом эти показатели значительно ниже. Больные с HER2 положительными опухолями получают наибольшую пользу от комбинации химиотерапии и трастузумаба. По причине того, что сердечная токсичность является основным побочным эффектом трастузумаба, и частота сердечных заболеваний возрастает с возрастом, пожилые пациентки находятся в зоне риска по поводу сердечной токсичности и требуют внимательного мониторинга. Измерение фракции выброса левого желудочка до начала терапии и каждые 2 месяца в ходе лечения должно стать нормой. Комбинация режимов трастузумаба с доцетакселом, карбоплатином и трастузумабом, сходна по эффективности с трастузумабом и антрациклин содержащей химиотерапией, однако ассоциируется с меньшей сердечной токсичностью и настоятельно рекомендуется для лечения пожилых пациенток [8].

Большинство больных с трижды негативным РМЖ в сравнении с другими биологически подтипами рецидивируют гораздо раньше (обычно в течение 5 лет), а так же имеют значи-

тельно худшую выживаемость. Базально-подобный подтип- наиболее агрессивный тип опухоли, встречается около 15% случаев [13]. Отмечается более ранний возраст возникновения в сравнении с другими подтипами, низкая дифференцировка, высокий пролиферативный индекс Ki67%, относительно большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов, ядерный плеоморфизм, некрозы, большая вероятность развития местно-распространенных и метастатических форм. В ретроспективном исследовании CancerandLeukaemiaGroup B (CALGB) обнаружено, что пожилые и молодые больные имели аналогичное снижение смертности от рака молочной железы и рецидивов при проведении химиотерапии содержавшие большее число цитостатиков, или более высокие дозы агентов. Это большая ретроспективная оценка почти 6500 пациентов содержит доказательства того, что возраст не должен быть препятствием для интенсивных режимов химиотерапии, если пациенты находятся в добром здравии [13, 15].

Мета-анализ EBCTCG так же показал, что химиотерапия в целом обладает такой же эффективностью у больных старше 65 лет, как и у более молодых женщин. Токсичность химиотерапии по сравнению с эндокринной терапией гораздо выше и может привести к снижению физической активности и качества жизни. Паллиативные меры без химиотерапии могут быть разумным выбором для ослабленных пожилых больных [3, 8]. Конкретный выбор режима химиотерапии зависит от нескольких факторов, индивидуальных особенностей пациента, врача и предпочтений больной и наличие лекарственных средств. Последовательное лечение одним цитостатическим агентом может быть более предпочтительно для пожилых ослабленных больных, учитывая потенциальное снижение риска токсичности. Однако, исследование CALGB 49907 показало более низкие результаты при монокимиотерапии у пожилых по сравнению с комбинированными режимами. Два ретроспективных исследования SEER показали, что адьювантная химиотерапия улучшает общую выживаемость у пожилых больных в возрасте ≥ 70 лет с гормонотрицательным подтипом. Проспективное рандомизированное исследование, проведенное CALGB обнаружило, что стандартная химиотерапия CMF или АС превосходила использование капецитабина в качестве адьювантной химиотерапии у пожилых в возрасте ≥ 65 лет с РМЖ на ранней стадии [13, 14]. Самый значительный эффект был у гормонотрицательных подтипов.

Несмотря на то, что они добились снижения токсичности по сравнению с стандартной терапией, безрецидивная и общая выживаемость была выше в группе стандартной химиотерапии. После трех фаз исследований с участием 510 больных с

раком молочной железы I- III стадии Jones S. и соавт. сравнили эффективность ТС против АС в подгруппе анализа пожилых ≥ 65 лет и молодых женщин. Было установлено, что ТС связан с более благоприятной безрецидивной, и общей выживаемостью, чем АС в обеих возрастных группах, в том числе больных с гормонотрицательными или Her2-отрицательными опухолями [12]. Химиотерапия по схеме ТС хорошо переносится с низким уровнем развития нейтропении (около 8%) у пожилых пациентов. Некоторые исследования показали, что при высоких темпах развития фебрильной нейтропении при химиотерапии по схеме ТС возможно профилактическое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, как это было предложено Европейской организацией по исследованию и лечению рака в 2011 году, но не во всех случаях [8]. Эти данные подтверждают, что пожилые сохраненные больные с трижды негативным РМЖ имеют показания для лечения самыми современными режимами химиотерапии.

Литература:

1. Abe O. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. / Abe R, Enomoto K. // Lancet 2005. -V.365. -P 1687-1717
2. Albain K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. /Anderson S, Arriagada R. // Lancet 2012. -V.379.-P 432-444
3. Burstein H J. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. / Prestrud A.A, Seidenfeld J. // J Clin.Oncol 2010.-V. 28.-P 3784-3796
4. Christman K. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. / Muss H.B, Case L.D. //ThePiedmontOncologyAssociationexperience. JAMA 2012.-V. 268.-P 57-62
5. Diab S.G. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. /Elledge R.M, Clark G.M. //JNatlCancerInst 2000. -V. 92. -P 550-556
6. Dowsett M. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. /Cuzick J, Wale C. // JClinOncol 2010.-V.28.-P 1829-1834

7. Foulkes W. Triple-negativebreastcancer. /Smith I, Reis J.// NEnglJMed 2010.-V.363.-P 1938-1948
8. Freyer G. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. /Campone M, Peron J.// CritRevOncolHematol 2011.-V.80.-P 466-473
9. Geyer C. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. /Forster J, Lindquist D. //NEnglJMed 2006.-V.355.-P 2733-2743
- 10.Gregor M. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older breast cancer patients. /Zhang N, Niu J. //ASCO Meeting Abstract. JClinOncol 2012.-V.30. -P 135
- 11.Jones S. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. / Holmes F, O'Shaughnessy J. // JClinOncol 2009. -V. 27. -P 1177-1183
- 12.Muss H. Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. /Berry D, Cirincione C.// NEnglJMed 2010. -V. 360.-P 2055-2065
- 13.Paik S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. / Tang G, Shak S. // JClinOncol 2006. -V.24.-P 3726-3734
- 14.Partridge A. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104. / Archer L, Kornblith A. // JClinOncol 2010. -V. 28.-P. 2418-2422
- 15.Ravdin P. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. / Siminoff L, Davis G. // JClinOncol 2001. -V.19. -P. 980-991

АСПЕКТЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ

Алимходжаева Л.Т., Хасанов К.С.

Резюме. Пациенты с гормоночувствительным и Her2неи амплифицированным подтипом опухоли имеют лучший краткосрочный прогноз, чем больные с гормонотрицательными и Erb-B2 сверхэкспрессирующим подтипом. При гормоноположительном Люминальном А подтипе рака молочной железы (РМЖ) гормонотерапия является единственной системной терапией, приносящей пользу и должна применяться у больных, находящихся в хорошей физической форме.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная, системная химиотерапия, гормонотерапия, люминальный А подтип, люминальный В подтип, протеин HER2.