В.Є. Жильчук

Рівненський обласний онкологічний диспансер, Рівне, Україна

Ключові слова: *рак молочної залози, рецептори стероїдних гормонів, Her2/neu, гормонотерапія, супресія овариальної функції, Аромазин, ефективність.*

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ГОРМОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕНСТРУАЛЬНОГО СТАТУСУ, ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ ТА Her2/neu

Резюме. *Показано, що за умов застосування індивідуалізованих схем поліхіміотерапії, гормоно- та біотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ) T1-2N0-2M0 стадії можливо досягти задовільних показників 3-річної безрецидивної та загальної виживаності незалежно від експресії Her2/neu. У хворих у пременопаузальний період із гормоночутливим Her2/neu$^+$ РМЗ методом вибору супресії овариальної функції є застосування гозереліну. У пацієнток у постменопаузальний період з Her2/neu$^-$ РМЗ не встановлено суттєвої переваги гормонотерапії тамоксифеном (5 років) порівняно із застосуванням тамоксифену (2 роки) з конверсією на інгібітори ароматази (3 роки). У пацієнток у постменопаузальний період з Her2/neu$^+$ РМЗ ефективним та безпечним було 5-річне застосування інгібіторів ароматази.*

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) належить до гормонозалежних пухлин, така залежність проявляється приблизно у ⅓ хворих, пухлини яких експресують рецептори статевих стероїдних гормонів. Саме у цих хворих можна очікувати позитивної відповіді на гормонотерапію (ГТ) (до 60–65% випадків) [1, 2], у той час як при відсутності експресії, насамперед, рецепторів естрогенів (РЕ) на пухлинних клітинах ефективність ГТ низька (10% випадків) [3]. Уявлення про те, що зміна гормонального балансу може вплинути на перебіг пухлинного процесу в хворих на РМЗ, склалося багато десятиріч тому і зумовило застосування таких методів, як видалення яєчників, вплив на надниркові залози, гіпофіз тощо [4–9]. Ситуація принципово змінилася після того, як у практику сучасної медицини увійшли препарати для ГТ: антиестрогени, інгібітори ароматази (ІА), суперагоністи рилізинг-гормону лютеїнізуючого гормону (РГ ЛГ) гіпофіза тощо [10–12]. Сьогодні застосовуються різні схеми ГТ при РМЗ, але всі вони спрямовані на усунунення (зменшення) впливу стероїдних гормонів (естрогенів) на пухлинні клітини [13–15]. Питання про оптимізацію схем ГТ, про застосування тих чи інших препаратів у конкретних клінічних ситуаціях, а також про зв'язок між ГТ й іншими методами лікування (зокрема з поліхіміотерапією (ПХТ), біотерапією (БТ)) все ще залишаються остаточно не вирішеними.

Мета — дослідити деякі деталі оптимізації ГТ у хворих на РМЗ, виходячи, зокрема, з пошуку шляхів її індивідуалізації.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження були проведені за участю 117 хворих на гормоночутливий РМЗ T1-2N0-2M0 стадії як у пре-, так і в постменопаузальний період. Усім хворим була проведена радикальна мастектомія або радикальна органозберігаюча операція. У випадку виконання мастектомії у передопераційний період проводили курс великофракційної телегаматерапії (ТГТ) (47 хворих). Післяопераційну ТГТ проводили після органозберігаючих операцій (51 хвора) на молочну залозу, а також на зони регіонарного метастазування. В ад'ювантному режимі у всіх хворих була проведена ПХТ за такими схемами: АТ — 6; FEC/FAC — 39; CDDP + гемцитабін — 18; ЕС — 6; CMF — 39; ТС — 2; CAF — 7 хворих (табл. 1). 9 пацієнток, у пухлинних клітинах яких було виявлено експресію Her2/neu, отримували трастузумаб за схемою 8 мг/кг маси тіла внутрішньовенно крапельно в 200 мл фізичного розчину хлориду натрію протягом 3 год; такі введення проводили через кожну 21-шу добу 6 разів, знизивши дозу препарату з 8 до 6 мг/кг (підтримувальна доза). У всіх хворих у пременопаузальний період супресували овариальну функцію: у 20 пацієнток було виконано овариоектомію, у 17 — застосовували гозерелін (3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 діб протягом 18–24 міс).

Варіанти та схеми ГТ, які застосовували в лікуванні, залежали від варіантів сполучення в пухлинних клітинах рецепторів стероїдних гормонів (РЕ та РП), а також Her2/neu (рис. 1). Зокрема, у хворих у постменопаузальний період, у пухлинних клітинах

Таблиця 1

Ефективність індивідуалізованих схем лікування хворих на РМЗ Т1-2N0-2M0 стадії

Рецепторний статус пухлин												
РЕ (+) РП (+) (n = 18) РЕ (+) РП (–) (n = 16) Her2/neu (+) (n = 48) РЕ (–) РП (+) (n = 14)						РЕ (+) РП (+) (n = 24) РЕ (+) РП (–) (n = 26) Her2/neu (–) (n = 69) РЕ (–) РП (+) (n = 19)						
Функція яєчників												
Постменопаузальний період (n = 27)		Пременопаузальний період (n = 21)				Постменопаузальний період (n = 38)			Пременопаузальний період (n = 31)			
Стадія захворювання												
Т1-2N1-2 (n = 16)	Т1-2N0 (n = 11)	Т1-2N1-2 (n = 13)		Т1-2N0 (n = 8)		Т1-2N0 (n =20)		Т1-2N0 (n = 18)	Т1-2N1-2 (n = 19)		Т1-2N0 (n = 12)	
Овариальна супресія												
Не проводили		Гозерелін (n = 5)	Овариоектомія (n = 4)	Гозерелін (n = 2)	Овариоектомія (n = 3)	Не проводили			Гозерелін (n = 6)	Овариоектомія (n = 8)	Гозерелін (n = 4)	Овариоектомія (n = 5)
ПХТ												
FEC/FAC (n = 13); AT (n = 6); CDDP + гемцитабін (n = 8); EC (n = 6); TC (n = 2); CMF (n = 13); трастузумаб (n = 9)						FEC/FAC (n = 26); CDDP + гемцитабін (n = 10); CMF (n = 26); CAF (n = 7)						
ГТ												
Там5												
Не застосовували (n = 0)						n = 13		n = 9	n = 11		n = 8	
Там2 → ІА3												
Не застосовували (n = 0)						n = 7		n = 9	n = 8		n = 4	
ІА5												
n = 16	n = 11	Не застосовували (n = 0)				Не застосовували (n = 0)						
Прогресування захворювання												
n = 4	n = 0	n = 0	n = 0	n = 2	n = 2	n = 2	n = 4	n = 2	n = 0	n = 1	n = 1	n = 1
Померли												
n = 2	n = 0	n = 0	n = 0	n = 1	n = 1	n = 1	n = 3	n = 1	n = 0	n = 0	n = 1	n = 0
3-річна виживаність, %												
Безрецидивна 83,3 ± 3,3; загальна 91,7 ± 3,1						Безрецидивна 84,1 ± 3,0; загальна 91,3 ± 2,5						

яких була відсутня експресія Her2/neu, ГТ проводили шляхом застосування тамоксифену (Там) та ІА Аромазином за однією із двох схем: Там по 20 мг щоденно протягом 5 років; Там по 20 мг щоденно протягом 2 років з конверсією на Аромазин по 25 мг щоденно протягом 3 років. У тієї частини хворих в менопаузальний період, які мали Her2/neu$^+$-пухлини, ГТ полягала у застосуванні Аромазину по 25 мг щоденно протягом 5 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи результати досліджень (див. табл. 1), перш за все слід зауважити, що всім хворим було завершено курси ПХТ у повному обсязі за індивідуалізованими протоколами. Токсичні дії цитостатиків у вищезгаданих схемах не виходили за межі загальновідомих проявів побічних дій на ті чи інші органи та системи. Щодо БТ препаратом трастузумаб, який застосовували поєднано з ПХТ за схемою CMF у 9 пацієнток, то у 6 хворих було констатовано порушення функції серця, яке відповідало I–II ступеню тяжкості і не стало підставою для відміни препарату.

Було порівняно ефективність лікування двох груп хворих: тих, що мали Her2/neu$^+$-пухлини, і тих, що мали Her2/neu$^-$ РМЗ. Встановлено, що 3-річна безрецидивна і загальна виживаність хворих обох груп були практично однакові (див. табл. 1), що певною мірою нівелює загальновідомі уявлення, що експресія Her2/neu є незадовільним прогностич-

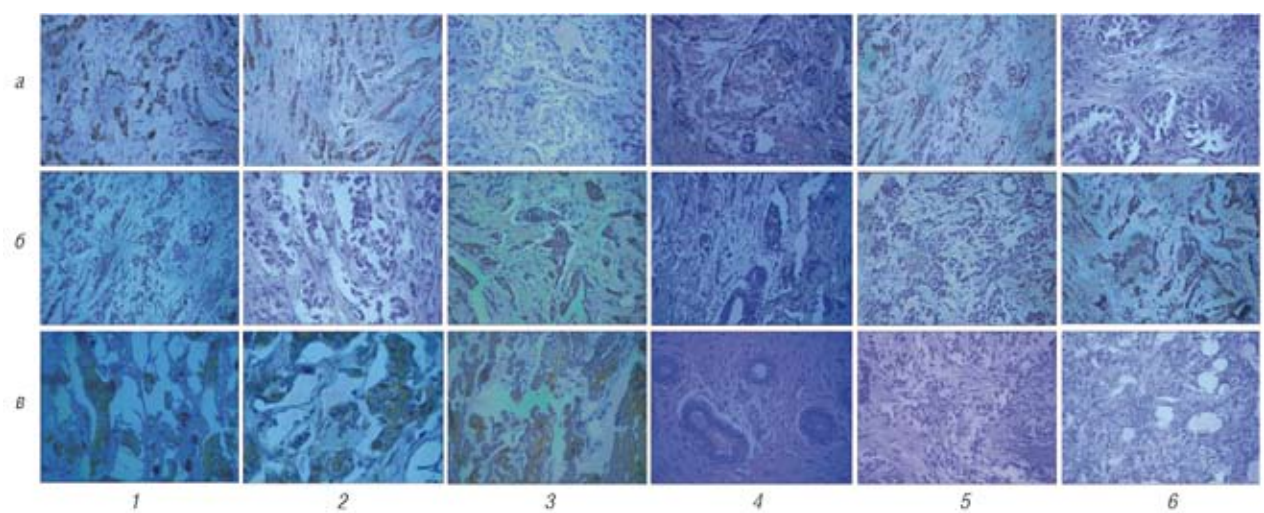
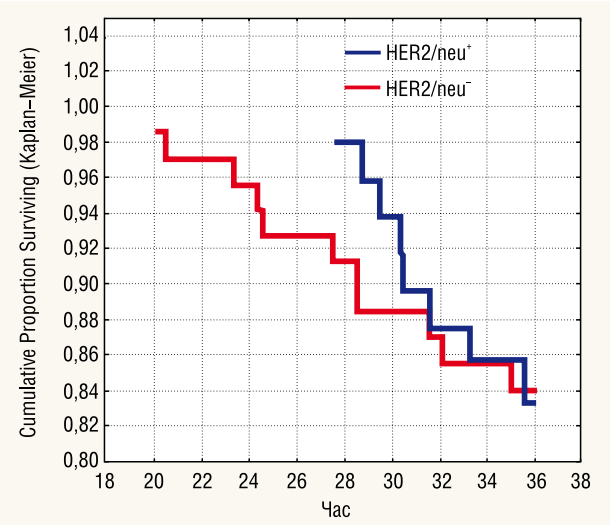


Рис. 1. Варіанти рецепторного статусу РМЗ у пацієнток, включених у дослідження: 1 — РЕ$^+$РП$^+$Her2/neu$^+$; 2 — РЕ$^+$РП$^-$Her2/neu$^+$; 3 — РЕ$^-$РП$^+$Her2/neu$^+$; 4 — РЕ$^+$РП$^+$Her2/neu$^-$; 5 — РЕ$^+$РП$^-$Her2/neu$^-$; 6 — РЕ$^-$РП$^+$Her2/neu$^-$ (РЕ — *а*, РП — *б*, Her2/neu — *в*). х 400. Імуногістохімічна реакція, гематоксилін

ним чинником перебігу захворювання. Зокрема, 3-річна безрецидивна і загальна виживаність у хворих з Her2/neu$^+$-пухлинами становили 83,3 та 91,7%, а у хворих з Her2/neu$^-$-пухлинами — 84,1 та 91,3% відповідно (рис. 2). Характерно, що ці цифри на 12–15% перевищують загальностатистичні показники [16, 17], що свідчить про вдалий підбір схем ПХТ, варіантів ГТ та БТ.



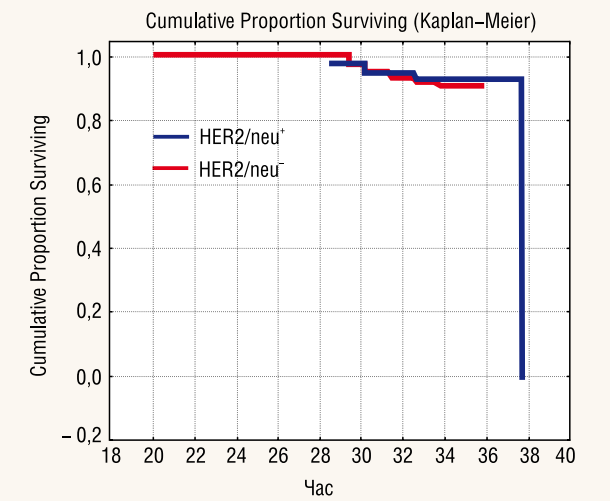


Рис. 2. Безрецидивна (*а*) та загальна (*б*) виживаність хворих на гормоночутливий РМЗ Т1-2N0-2M0 залежно від експресії пухлинними клітинами Her2/neu

При аналізі виживаності хворих у пременопаузальний період встановлено, що вона була різною і залежала від методу оваріальної супресії та від експресії Her2/neu у пухлинних клітинах (табл. 2). Як видно, всі хворі, пухлини яких не експресували Her2/neu, незалежно від методу оваріальної супресії мали 100% загальну виживаність; що стосується хворих з Her2/neu$^+$ РМЗ, то їх виживаність залежала від методу оваріальної супресії: за умов оваріектомії вона становила 71,4%, а застосування гозереліну — 100,0% ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих у пременопаузальний період експресія Her2/neu у пухлинних клітинах є вирішальною ознакою для вибору методу оваріальної супресії.

Таблиця 2

Вплив методу оваріальної супресії на виживаність хворих з Her2/neu$^+$- та Her2/neu$^-$-пухлинами

Метод оваріальної супресії	Her2/neu$^+$		Her2/neu$^-$	
	3-річна виживаність хворих, %			
	Безрецидивна	Загальна	Безрецидивна	Загальна
Оваріоектомія	71,43 ± 8,9	71,43 ± 8,9*	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Агоністи РГ ЛГ (гозерелін)	85,71 ± 7,8	100,0 ± 0,0	90,0 ± 8,7	100,0 ± 0,0

*$p < 0,05$.

Щодо ефективності ГТ із застосуванням Там та ІА (схеми Там5, Там2 → ІА3) у хворих з Her2/neu$^-$-пухлинами та із застосуванням ІА (ІА5) у хворих з Her2/neu$^+$-пухлинами, то жодна із вищезгаданих схем не має суттєвої переваги (табл. 3).

Таблиця 3

Ефективність різних схем ГТ у хворих на Her2/neu$^+$ та Her2/neu$^-$ РМЗ

Схеми ГТ	Her2/neu$^+$		Her2/neu$^-$	
	3-річна виживаність хворих, %			
	Безрецидивна	Загальна	Безрецидивна	Загальна
Там5	Не застосовували	Не застосовували	85,37 ± 3,2	92,68 ± 2,5
Там2 → ІА3	Не застосовували	Не застосовували	85,19 ± 2,9	92,59 ± 2,3
ІА5	82,14 ± 3,2	89,29 ± 3,1	Не застосовували	Не застосовували

Побічні дії згаданих препаратів представлені в табл. 4. Іншими словами, під час вибору схеми ГТ у хворих на Her2/neu$^-$ РМЗ потрібно виходити не з міркувань підсилення протипухлинного ефекту лікування (він за всіх умов однаковий), а з позицій можливих, більш ймовірних побічних дій препаратів цієї схеми та їх вартості.

Таблиця 4

Побічні дії Там та Аромазину

Побічні дії препарату	Частота побічних дій, n (%)		
	Там5, n = 41	Там2 → ІА3, n = 28	ІА5, n = 27
Приливи	29 (70,7 ± 6,2)	19 (67,9 ± 7,2)	11 (40,7 ± 5,2)*
Тромботичні ускладнення	2 (4,8 ± 0,8)	1 (3,6 ± 0,5)	1 (3,7 ± 0,4)
Виділення із піхви	2 (4,8 ± 1,3)	2 (7,1 ± 1,9)	0
Маткові кровотечі	3 (7,3 ± 2,1)	2 (7,1 ± 1,8)	1 (3,7 ± 1,0)
Рак ендометрію	0	0	0
Патологія опорно-рухового апарату	8 (19,5 ± 2,4)	6 (21,4 ± 3,0)	11 (40,7 ± 5,3)*
Переломи кісток	0	0	1 (3,7 ± 0,2)

*$p < 0,05$ порівняно з показниками групи Там5.

ВИСНОВКИ

1. Під час лікування хворих на гормоночутливий РМЗ за умов застосування індивідуалізованих схем ПХТ, ГТ та БТ досягнуті однаково задовільні показники 3-річної безрецидивної та загальної виживаності хворих незалежно від характеру експресії Her2/neu на пухлинних клітинах (84,1 та 91,3%; 83,3 та 91,7% відповідно).

2. У хворих у пременопаузальний період експресія Her2/neu на пухлинних клітинах є вирішальною ознакою для вибору методу оваріальної супресії: 3-річна безрецидивна та загальна виживаність у хворих

з Her2/neu$^+$-пухлинами, яким проведена оваріальна супресія гозереліном, на 14,3 та 29,6% вища за таку у хворих, яким виконана оваріоектомія ($p < 0,05$).

3. У пацієнток у постменопаузальний період з Her2/neu$^+$-пухлинами ГТ Аромазином протягом 5 років не супроводжується суттєвими побічними ефектами та забезпечує безрецидивну 3-річну виживаність 82,1%, загальну виживаність — 89,3%.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Гарин АМ.** Принципы и возможности современной эндокринотерапии опухолей. Москва, 2000. 207 с.

2. **Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Дащян ГА.** Гормонотерапия рака молочной железы. Москва, 2009. 72 с.

3. **Eirmann W, Gianni L, Semiglazov V.** European cooperative trial inoperable breast cancer (ECTO). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; **22** (abstr 37).

4. **Beatson Y.** On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 1986; **2**: 104–7.

5. **Segaloff K, Weeth JB, Meyer KK.** Hormonal therapy in cancer of the breast. 19. Effect of oral administration on clinical course and hormoneal excretion. Cancer 1962; **15**: 633–5.

6. **Gradishar WJ.** Safeli consideration of adjuvant therapy in early breast cancer in post-menopausal women. Oncology 2005; **69**: 1–9.

7. **Clark GM, Sledge GW, Osborne CK, *et al.*** Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol 1987; **5** (1): 55–61.

8. **Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ.** Молекулярные маркеры прогноза и лекарственной чувствительности рака молочной железы. Новое в терапии рака молочной железы / *Под ред проф НИ Переводчиковой* / Москва, 1998: 19–24.

9. **Ермилова ВД.** Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. Практ онкология 2002; **3** (1): 15–20.

10. **Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Дащян ГА.** Гормонотерапия рака молочной железы. Москва, 2009. 72 с.

11. **Чешук ВЕ, Левчишин ЯВ, Щепотин ИБ.** Современные стандарты адъювантного лечения больных раком молочной железы. Онкология 2006; **8** (1): 82–4.

12. **Смоланка ІІ, Скляр СЮ.** Діагностика та лікування раку молочної залози. Сучасні аспекти. Здоровье женщины 2008; **3** (36): 94–9.

13. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgP-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implication. Breast Cancer Res Treat 2004; **88** (Suppl 1): S21.

14. **Ellis MJ.** Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB1 and for ErbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: Evidence from a phase 3 randomized. J Clin Oncol 2001; **19**: 3808–16.

15. **Zhu L, Chow LW, Zoo WT.** HER2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvanttherapy in primary breast cancer: subgroup analis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial. Clin Cancer Res 2004; **10** (14): 4638–44.

16. **SlamonDJ, Clark YM, Wong SY.** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. Science 1987; **235**: 177–82.

17. **Семиглазов ВФ, Иванов ВГ.** Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы. Рус мед журн 2007; **15** (25): 3–6.

EFFICACY OF DIFFERENT DESIGNS OF HORMONETHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DEPENDING ON MENSTRUAL STATUS, EXPRESSION OF STEROID HORMONES RECEPTORS AND Her2/neu

V.E. Zhilchuk

Summary. *Under the condition of application of individual designs of polychemotherapy, hormone- and biotherapy in complex treatment of patients with breast cancer stage T1-2NO-2M0 it is possible to attain satisfactory results of 3-year without relapse and total survival independently from Her2/neu expression. In patients with breast cancer in premenopause period and hormone-sensitive Her2/neu the method of option of suppression of ovarian function is application of Gozerelin In patients with breast cancer with Her2/neu in postmenopause period a considerable advantage of hormonetherapy by tamoxifen (5 years) comparing with administration of tamoxifen (2 years) with conversion to aromatase inhibitors (3 years) was not observed In patients with breast cancer with Her2/neu in postmenopause period the application of aromatase inhibitors during 5 years was efficacy and safety.*

Key Words: breast cancer, receptors of steroid hormones, Her2/neu, hormonetherapy, suppression of ovarian function, Aromazin, efficacy.

Адреса для листування:
Жильчук В.Є.
E-mail: v-zhylchuk@mail.ru