

# Ендокринотерапія при раку молочної залози: сучасні варіанти лікування та шляхи профілактики побічних ефектів у світлі міжнародних рекомендацій

На науково-практичній конференції **UkraineOncoGlobal-2022** доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук **Олексій Сергійович Зотов** представив доповідь, у якій детально проаналізував сучасні можливості ендокринотерапії поширеного раку молочної залози (РМЗ) і можливості профілактики побічних ефектів, які виникають на тлі протипухлинної терапії.

## Роль інгібіторів ароматази в лікуванні РМЗ

Ароматаза як мішень для терапії з приводу РМЗ відома багато років, і сьогодні загально-визнаний факт, що вона є ключовим ензимом синтезу естрогенів. Відповідно її інгібування призводить до тимчасового/незворотного блокування утворення естрогенів. Створення антиароматазних засобів відкрило нові перспективи як у лікуванні, так і в профілактиці РМЗ за рахунок того, що інгібітори ароматази (ІА) можуть забезпечувати блокаду синтезу естрогенів на клітинному рівні без розвитку побічних ефектів, властивих системній терапії.

Сучасна класифікація ІА налічує кілька поколінь препаратів, які відрізняються за структурою та механізмом дії. Першими були відкриті нестероїдні інгібітори ароматази. Механізм їх дії пов'язаний із тим, що вони конкурентно зв'язуються з молекулою гему, який входить до складу цитохрому Р450, та на деякий час позбавляють ароматазу здатності утилізувати НАДФН(Н+), тим самим забезпечуючи припинення процесу гідроксилювання і, як наслідок, — процесу ароматизації андрогенів. Проте їх дія є зворотною, і через деякий час андрогени можуть витіснити нестероїдний ІА з ароматази, тим самим відновлюючи активність ферменту.

У свою чергу, стероїдні ІА створювалися цілеспрямовано. При їх розробленні дослідники намагалися створити формулу, що відповідає природним мішеням ароматази. Тобто механізм їх дії пов'язаний із тим, що стероїдні ІА виконують роль псевдосубстрату до ароматази з високим рівнем спорідненості. За рахунок цього вони незворотно інактивують фермент шляхом зв'язування андрогенпрієднуючого сайту ароматази. Тому їх часто називають суїцидні, тобто ті, що викликають незворотну інактивацію ароматази.

Після відкриття ІА виникло питання щодо доцільності їх застосування при РМЗ. Першочергово ці препарати почали призначати при поширеному метастатичному неоперабельному РМЗ. У 2009 р. було оприлюднено кокрнівський огляд 37 контрольованих досліджень, у яких загалом брали участь 14 тис. пацієнток з РМЗ. Результати огляду продемонстрували, що лікування ІА покращувало виживаність без прогресування (ВБП) у цій когорті хворих на 10% [1]. Однак на підставі даних цих досліджень залишалася невизначеною загальна тривалість ВБП і відповідь пухлини. Результати подальших досліджень засвідчили, що застосування ІА у першій/другій лінії терапії мало переваги, які варіювали залежно від різних препаратів. Проте конкретні підгрупи пацієнток, які можуть отримати користь від застосування ІА, залишалися невизначеними.

Подальші клінічні дослідження демонстрували, що на фоні монотерапії ендокринними препаратами, зокрема тамоксифеном, медіана ВБП і часу до прогресування у хворих на поширений РМЗ здебільшого не перевищувала 2 років. Застосування конкурентного антагоніста естрогенових рецепторів — фулвестранту — дозволило подовжити ВБП у цій когорті хворих до 16–24 міс. Проте ці результати стали «фінальною точкою», і довгий час не спостерігалось підвищення ВБП більше 2 років. Відновити прогрес у цій галузі дозволило впровадження комбінацій, зокрема застосування традиційних засобів ендокринної терапії з інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 і 6, що і дало змогу перевищити поріг ВБП у 2 роки. Таким чином, було досягнуто істотного прогресу у лікуванні РМЗ, забезпечивши довшу ВБП порівняно зі застосуванням тамоксифену. Різниця медіани ВБП у різних

дослідженнях становила близько 4 міс, проте у цієї когорти пацієнток не було досягнуто істотних переваг щодо загальної виживаності (ЗВ). Ефективність монотерапії тамоксифеном та ІА приблизно однакова, обидва режими лікування забезпечують однакову ЗВ.

Наступним етапом прогресу у терапії поширеного РМЗ стало використання комбінованого лікування, зокрема ІА з інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 і 6, що дало змогу досягати більшої ВБП (≥2 років). Результати останніх досліджень продемонстрували, що комбінації навіть в ад'ювантному режимі надають певні переваги.

Наразі існують різні варіанти застосування ІА при поширеному РМЗ. Відповідно до сучасних настанов, у першій лінії терапії переважно рекомендовані комбінації, які включають традиційні ендокринні препарати (здебільшого ІА) та інгібітори контрольних точок (з цією метою найчастіше використовують інгібітори циклінзалежних кіназ 4 і 6). Ці рекомендації стосуються насамперед першої лінії терапії. Проте при неефективності першої лінії або появи значної токсичності рекомендовано перейти на другу та подальші лінії терапії.

## Ад'ювантна терапія РМЗ

Що стосується ад'ювантної терапії поширеного РМЗ, то відповідно до сучасних рекомендацій наявні три варіанти ендокринної терапії: **upfront therapy** — безперервна монотерапія ІА або тамоксифеном протягом 5 років; **switching therapy** — послідовне застосування тамоксифену протягом 2–3 років з наступним прийомом ІА протягом 3 або 2 років; **extended therapy** — подовжена до 10 років ад'ювантна ендокринотерапія. Ефективність всіх цих варіантів ад'ювантного лікування оцінена в клінічних дослідженнях [2].

Щодо неoad'ювантної ендокринної терапії РМЗ, то наразі це новий напрям, який швидко розвивається, але, на думку більшості міжнародних медичних товариств, не є загальноприйнятим стандартом лікування РМЗ. У клінічних рекомендаціях неoad'ювантна ендокринотерапія розглядається як опція в осіб похилого віку з супутньою патологією. За даними сучасних досліджень, ефективність неoad'ювантної ендокринотерапії зіставна з такою хіміотерапії. Так, у 2016 р. були оприлюднені результати дослідження L.M. Spring та співавт., у якому оцінювали ефективність застосування

ІА в неoad'ювантному режимі при РМЗ [3]. Виявлено, що використання ІА як неoad'ювантної моноендокринотерапії за ефективністю зіставне з поліхіміотерапією за частотою клінічної, радіологічної відповіді та проведення органозбережних операцій. Примітно, що застосування ІА асоціювалося з вищими клінічним і радіологічним рівнем відповіді та частотою органозбережних операцій порівняно з використанням тамоксифену.

## Профілактика побічних ефектів протипухлинної терапії

Терапія ІА, незважаючи на переваги перед тамоксифеном, також супроводжується розвитком небажаних ефектів [4]. Найтяжчими побічними ефектами, зумовленими лікуванням ІА, є зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), вплив на зір, скелетно-м'язовий синдром, когнітивна дисфункція, серцево-судинні ускладнення та шкірна токсичність.

Зі всіх зазначених побічних ефектів, асоційованих із застосуванням ІА, особливої уваги вимагає **зниження МЩКТ, викликане протипухлинною терапією** (в англійській літературі відоме як **cancer treatment-induced bone loss**). Важливо розуміти, що зниження МЩКТ впливає не лише на якість життя хворої, а й на ЗВ, оскільки остеопоротичні зміни супроводжуються такими тяжкими ускладненнями, як виражений больовий синдром, низькоенергетичні переломи променевої кістки, шийки стегнової кістки, компресійні переломи хребта, включно з ураженням спинного мозку. Однак наявні дані про те, що втрата МЩКТ при застосуванні ІА пов'язана з поліморфізмом генів *CYP19*, це дозволяє припускати частоту найпоширеніших побічних ефектів, у тому числі і зниження МЩКТ.

Золотим стандартом виявлення остеопорозу була і залишається подвійна енергетична рентгеновська абсорбціометрія (Dual-energy X-ray absorptiometry), при якій МЩКТ пацієнта порівнюють з МЩКТ здорової молоді дорослої людини. Результатом денситометрії є отримання двох критеріїв: Т-бал — порівняння МЩКТ досліджуваної кісткової тканини з еталонною; Z-бал — порівняння МЩКТ досліджуваних кісток із середнім показником у цій віковій групі. У 2020 р. Європейське товариство медичної онкології (ESMO) у своїй рекомендації надало чіткий



О.С. Зотов

алгоритм корекції зниження МЩКТ під час протипухлинної терапії, який окрім фізичної активності та вживання добавок кальцію та вітаміну D також передбачає терапію деносуабома або бісфосфонатами (рис.) [5].

Результати сучасних досліджень також продемонстрували, що застосування бісфосфонатів як ад'ювантної терапії РМЗ також має свої переваги. Зокрема, Австрійська дослідницька група раку молочної залози та колоректального раку (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) виявила значне покращення віддалених результатів при доданні золендронату у жінок з оваріальною супресією при РМЗ. Результати іншого, більш масштабного дослідження AZURE не продемонстрували такого ефекту, проте дали змогу виявити потенційні переваги в підгрупі пацієнток, які перебували в постменопаузі на момент включення у нього [6]. На підставі отриманих даних була висунута гіпотеза про те, що переваги від лікування, ймовірно, може отримати лише підгрупа жінок із низьким рівнем репродуктивних гормонів через фізіологічну/штучну менопаузу внаслідок оваріальної супресії. Ця гіпотеза була перевірена Об'єднаною групою дослідників раннього раку молочної залози (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), яка провела метааналіз наявних даних понад 18 тис. пацієнток із РМЗ. Результати цього аналізу продемонстрували, що ад'ювантне застосування бісфосфонатів зменшує кількість випадків рецидиву та смерті при РМЗ.

У настановах ESMO також рекомендоване використання остеомодифікуючої терапії при ранньому РМЗ. Зокрема, остеомодифікуючі засоби, такі як бісфосфонати, виконують подвійну функцію, що включає інгібування метастазування та запобігання втраті кісткової маси, викликаній протипухлинною терапією [5]. Відповідно до цих рекомендацій, золендронат зазвичай призначають разом з ад'ювантною хіміотерапією і далі вводять через кожні 6 міс або ж використовують ібандронат/клодронат перорально щоденно. Оптимальна тривалість лікування для запобігання розвитку метастазів остаточно не визначена і може складати від 2 до 5 років.

Таким чином, незважаючи на той факт, що протипухлинна терапія супроводжується розвитком побічних ефектів, у тому числі і зниженням МЩКТ, у клініцистів наразі наявні засоби боротьби з цим. Результати сучасних досліджень підтвердили, що остеомодифікуючі агенти, такі як золендронат, ібандронат і клодронат, є ефективними препаратами, які крім запобігання втраті кісткової маси також чинять інгібуючу дію на метастази раку, що в результаті асоціюється зі зменшенням кількості випадків рецидивів і канцерспецифічної смерті у цій групі пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

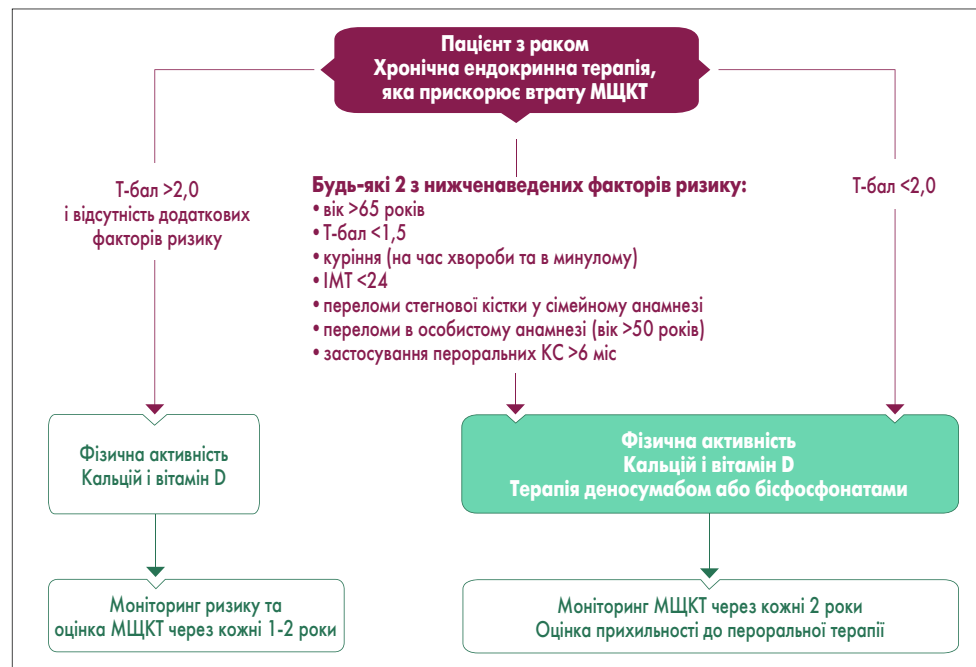


Рис. Алгоритм корекції зниження МЩКТ під час протипухлинної терапії

ІМТ — індекс маси тіла; КС — кортикостероїди.

# Нові можливості ендокринної терапії раку молочної залози в поєднанні з остеомодифікуючими агентами

Рафаель Санти.  
Портрет молодої жінки  
(Форнаріна). 1518-1519.  
La Fornarina, дерево, олія.  
85 × 60 см.  
Палаццо Барберіні, Рим.

## ЛетроВіста летрозол, таблетки 2,5 мг №30



## Анастрозол-Віста анастрозол, таблетки 1 мг №28



## Екземестан-Віста екземестан, таблетки 25 мг №30



## Фулвестрант-Віста фулвестрант, шприци 250 мг/5 мл №2



## Еверолімус-Віста еверолімус, таблетки 10 мг №30



## Мегестрол-Віста мегестролу ацетат, таблетки 160 мг №30



## ЗолендрВіста золедронова кислота 4 мг/5 мл у флаконі



## Бонаблест ібандронова кислота 6 мг/6 мл у флаконі / ібандронова кислота, таблетки 50 мг №28



### ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Скорочена інформація про лікарський засіб ЛЕТРОВІСТА.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить летрозолу 2,5 мг. Фарм. група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04. Показання. Ад'ювантна терапія гормонотерапевтичного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років. Терапія першої лінії гормонотерапевтичного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі (хірургічної або спонтанної менопаузи) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антигестрогенами. Неод'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонотерапевтичним, HER-2-негативним раком молочної залози, який не підходить хіміотерапії і не показане невідкладне хірургічне втручання. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду та ін. Фармакологічні властивості. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЛЕТРОВІСТА необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16706/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Анастрозол-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Анастрозол. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді. Протипоказання. Період вагітності та годування груддю. Відомо підвищена чутливість до анастрозолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Фармакологічні властивості. Анастрозол є потужним та високоспецифічним нестероїдним інгібітором ароматази. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Анастрозол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Анастрозол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Анастрозол-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16472/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Екземестан-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить екземестану 25 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Екземестан. Код АТХ L02B A03. Показання. Як монотерапія для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі, у комбінації з палліативом для лікування HR<sup>+</sup>, HER2-негативного місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози в жінок, які отримували попередню ендокринну терапію. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Фармакологічні властивості. Фулвестрант є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість до яких порівняна з естрадіолом. Фулвестрант блокує тропінну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогенодобної) активності. Побічні реакції. Головний біль, біль у суглобах, приливи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Фулвестрант-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фулвестрант-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сіндан Фарма С.Р.Л, Румунія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Фулвестрант-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/14554/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Еверолімус-Віста.** Склад. 1 таблетка містить еверолімусу 10 мг. Фарм. група. Протипухлинний засіб, протигестроген. Код АТХ L02A B01. Показання. Паліативна терапія рецидивуючого, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази, паліативна терапія рецидивуючого, висхіднодифузійної (G1/G2), рецептор-позитивної злоякісної пухлини ендометрія. Протипоказання. Рецид гіперкальціємії до застосування ацетату або однієї з допоміжних речовин; період вагітності або годування груддю; тяжка печінкова недостатність; тромбоцитопенія та тромбоцитопенічне ускладнення. Фармакологічні властивості. Подібно до інших протигестрогенів, механізм впливу мегестролу ацетату на злоякісну пухлину є комплексним. Побічні реакції. Підвищення маси тіла, запорові та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Мегестрол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мегестрол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Європікс Фарма Хаф Лтд., Угорщина. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Мегестрол-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03. **Скорочена інформація про лікарський засіб ЗолендрВіста.** Склад. 5 мл концентрату містить 4 мг кислоти золедронової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедронової моногідрату. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребтної стовбура, ускладнення після хірургічних втручань) променевої терапії або гіперкальціємії, обумовлена злоякісною пухлиною, у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями на пізній стадії. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною. Протипоказання. Гіперкальціємія до дієвої речовини (золедронової кислоти), інших бісфосфонатів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Вагітність або період годування груддю. Фармакологічні властивості. Золедронова кислота є одним із найпотужніших серед існуючих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції. Побічні реакції. Біль у кістках, гарячка, слабкість, артралгія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЗолендрВіста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЗолендрВіста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ЗолендрВіста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Бонаблест.** Концентрат для розчину для інфузії. Склад. 1 флакон містить натрію ібандрононату моногідрату 6,75 мг, що відповідає 6 мг ібандронової кислоти. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. Склад. 1 таблетка містить 50 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандрононату моногідрату 56,25 мг. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика скелетних пошкоджень у жінок на ранній стадії з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіперкальціємія. Фармакологічні властивості. Ібандронова кислота – бісфосфонат, який селективно діє на кісткову тканину. Пригнічує активність остеокластів. Побічні реакції. Анафілактична реакція/шок, атипічна переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Бонаблест міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бонаблест. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: FARMATEM SA, Греція. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Бонаблест необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01, симпозиум з медичної тематики. Перед призначенням ібандронової кислоти-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01.

**Віста**  
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,  
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ  
vista.org.ua  
vista-medclub.com