

П.Э. Госс, Дж.Н. Ингл, Х.Э. Алес-Мартинес и др. от имени исследовательской группы NCIC CTG MAP.3

Экземестан в профилактике рака грудной железы у постменопаузальных женщин

Эстрогены обеспечивают нормальное развитие грудной железы, но также могут способствовать развитию рака грудной железы (РГЖ), что было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях и у женщин с высоким уровнем эстрогенов в плазме.

На сегодня химиопрофилактика РГЖ основана на применении селективных модуляторов рецепторов эстрогенов тамоксифена и ралоксифена, которые оказывают антиэстрогенное действие на грудную железу, а также выступают как агонисты или антагонисты эстрогеновых рецепторов в других органах. В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 тамоксифен значительно уменьшал количество случаев инвазивного РГЖ — на 49% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Метаанализ исследований, в которых сравнивали тамоксифен и плацебо, показал, что этот препарат снижает частоту РГЖ на 38% и не влияет на смертность. Показатель NNT для тамоксифена составляет 95 — такому количеству пациенток необходимо назначить препарат длительностью на 5 лет, чтобы предотвратить 1 случай РГЖ; если терапию продолжать 10 лет, NNT уменьшается до 56. Сопоставимое снижение риска обеспечивает и ралоксифен. Тамоксифен повышает риск развития рака эндометрия и венозной тромбоэмболии; ралоксифен не повышает риска рака эндометрия, но проявляет такие же токсические эффекты.

Приверженность к лечению тамоксифеном или ралоксифеном, назначаемыми с целью снижения риска развития РГЖ, является низкой, частично вследствие того, что оба эти препарата ассоциируются с редкими, но в то же время тяжелыми побочными эффектами.

В США примерно из 2 млн женщин, которые могли бы получить пользу от приема тамоксифена, только 4% имеют повышенный риск РГЖ, и лишь 0,8% всех американок в возрасте от 40 до 79 лет согласились на прием тамоксифена с целью химиопрофилактики. В 2002 г. группа экспертов пришла к выводу, что тамоксифен не обеспечивает общей пользы для здоровья, и рекомендовала, чтобы в будущих исследованиях в качестве контроля применяли плацебо. Таким образом, на сегодня существует потребность в новых, менее токсичных препаратах, которые бы снижали риск развития РГЖ и при этом обеспечивали общую пользу для здоровья.

Ингибиторы ароматазы значительно снижают уровни эстрогенов у женщин, находящихся в постменопаузе; на экспериментальных моделях эти препараты также подавляли развитие РГЖ. В ранних исследованиях с участием пациенток с РГЖ нестероидные и стероидные ингибиторы ароматазы снижали риск развития контралатерального первичного РГЖ в большей степени по сравнению с тамоксифеном; после 5 лет терапии тамоксифеном летрозол обеспечил дополнительное снижение риска на 46% по сравнению с плацебо. Данные, полученные на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что благодаря антиэстрогенным эффектам экземестана, а также его влиянию на костную резорбцию в результате мягкой андрогенной активности этот препарат

является хорошим кандидатом для изучения в клиническом исследовании по профилактике РГЖ.

Методы

NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3 trial (NCIC CTG MAP.3) — международное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, проводившееся в Канаде, США, Испании и Франции. Исследование было одобрено местными органами здравоохранения и экспертными комитетами в центрах-участниках, и в 2004 г. начался набор пациенток. После стратификации по сопутствующему приему аспирина (≤ 100 мг/сут) и оценке по шкале Гейла (риск РГЖ $\leq 2\%$) женщин рандомизировали в одну из трех групп с использованием алгоритма динамической минимизации: экземестан 25 мг + плацебо, экземестан 25 мг + целекоксиб, плацебо + целекоксиб. Препараты принимали ежедневно после завтрака. Перед включением все пациентки предоставили письменное информированное согласие. Продолжительность исследования определялась количеством событий, необходимым для статистического анализа; терапия продолжалась максимум 5 лет либо до диагностированного события со стороны РГЖ, злокачественного новообразования, сердечно-сосудистого события или развития неприемлемой токсичности.

К участию допускались женщины в возрасте 35 лет и старше при условии, что они находились в постменопаузе, — в возрасте > 50 лет без спонтанных менструаций на протяжении последних 12 мес до рандомизации либо в возрасте ≥ 50 лет с аменореей в последние 12 мес (спонтанной либо в результате гистерэктомии) и уровнями фолликулостимулирующего гормона в постменопаузальном диапазоне или перенесенной двусторонней овариэктомией. Кроме того, женщины должны были иметь по крайней мере один из следующих факторов риска: возраст 60 лет и старше; риск по шкале Гейла $> 1,66\%$; наличие в анамнезе атипичной протоковой гиперплазии, атипичной дольковой гиперплазии, дольковой карциномы *in situ* или протоковой карциномы *in situ*, по поводу которых была проведена мастэктомия. Предшествующая заместительная гормональная терапия (ЗГТ; эстроген ± прогестин), терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторами пролактина, антиандрогенами или селективными модуляторами рецепторов эстрогенов допускалась, за исключением последних 3 мес до рандомизации. В исследование не включали пременопаузальных женщин; пациенток с инвазивным РГЖ или протоковой карциномой *in situ*, перенесших лампэктомию; носителей генов BRCA1 или BRCA2; женщин с наличием в анамнезе других злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи, пролеченного рака шейки матки *in situ* и других солидных опухолей, пролеченных и не рецидивировавших на

протяжении 5 лет). Кроме того, критериями исключения были неконтролируемый гипо- или гипертиреоз и хроническая болезнь печени.

Первичной конечной точкой была частота инвазивного РГЖ. Вторичные конечные точки включали суммарную частоту инвазивного и неинвазивного (протоковая карцинома *in situ*) РГЖ; частоту рецепторнегативного инвазивного РГЖ; суммарную частоту атипичной протоковой гиперплазии, атипичной дольковой гиперплазии и дольковой карциномы *in situ*; количество клинических биопсий грудной железы; клинические переломы; неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда и ишемическую болезнь сердца, ставшие причиной смерти; общую частоту злокачественных новообразований других локализаций; побочные эффекты и безопасность; качество жизни, связанное со здоровьем и менопаузой (оценивалось с помощью опросников SF-36 и MENQOL соответственно).

При включении у пациенток собирали анамнез жизни, медицинский анамнез, семейный анамнез на наличие злокачественных новообразований и репродуктивный анамнез. Для подтверждения отсутствия подозрительных очагов в грудной железе проводили физикальный осмотр, включавший измерение роста, артериального давления, пульса и клиническое обследование органа. Кроме того, выполняли общий анализ крови с формулой, печеночные и почечные функциональные пробы. Все пациентки имели нормальные результаты двусторонней маммографии и денситометрии за последний год. Симптомы на момент включения оценивали по

Общим терминологическим критериям неблагоприятных событий Национального института рака (версия 3.0). Качество жизни оценивали в пределах 1 нед до рандомизации. Клиническое обследование проводилось через 6 и 12 мес после рандомизации и затем ежегодно и включало физикальный осмотр грудной железы, регистрацию принимаемых сопутствующих препаратов, симптомов и побочных эффектов, оценку качества жизни. Женщины, прекратившие прием исследуемых препаратов, продолжали наблюдаться на предмет клинических исходов и развития побочных эффектов. Маммография проводилась в пределах 12 мес до рандомизации и затем каждые 12 мес с момента первичной маммографии на протяжении и после завершения терапии. РГЖ мог быть выявлен во время клинического обследования грудной железы или при ежегодной маммографии. Все маммограммы и радиологические заключения анализировались централизованно, и все случаи заболевания по данным морфологического анализа биоптатов грудной железы оценивались экспертным комитетом.

Результаты

В период с 11 февраля 2004 г. по 23 марта 2010 г. 4560 женщин были рандомизированы для получения экземестана ($n=2285$) или плацебо ($n=2275$). По таким характеристикам, как расовая принадлежность, индекс массы тела и факторы риска РГЖ, группы экземестана и плацебо были хорошо сбалансированы. Основными факторами риска у женщин, включенных в исследование, были возраст 60 лет и старше (49%), 5-летний риск развития РГЖ $> 1,66\%$ по шкале

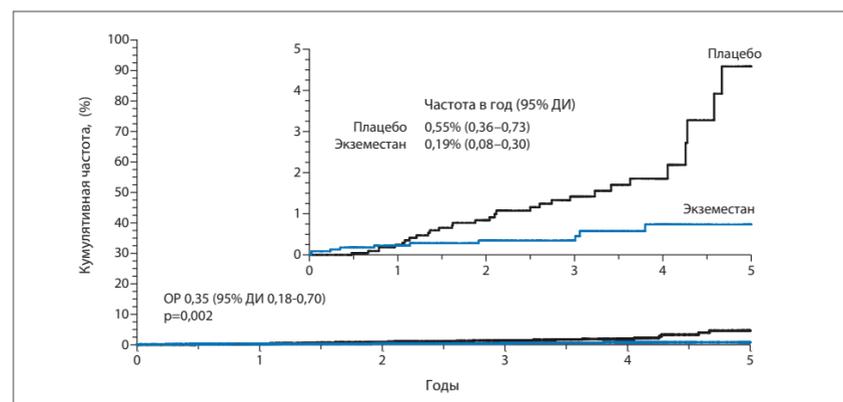


Рис. 1. Кумулятивная частота инвазивного РГЖ

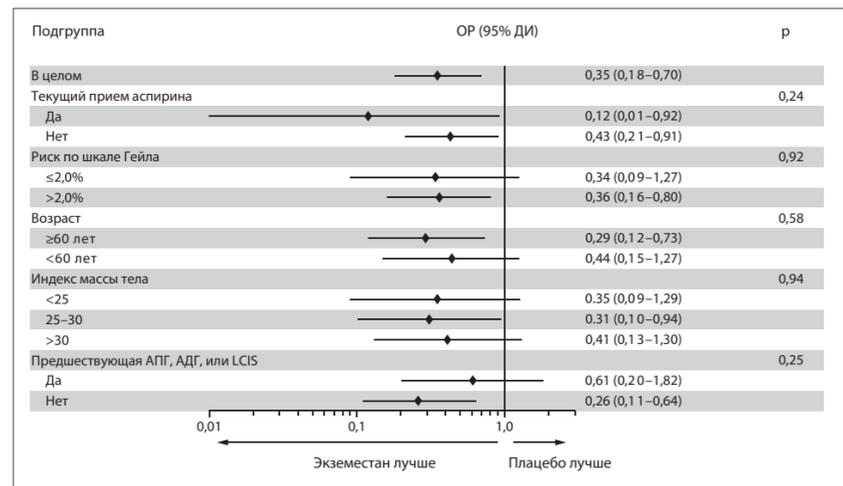


Рис. 2. Относительный риск развития инвазивного РГЖ в различных подгруппах

Таблиця. Частота інвазивних та неінвазивних подій з боку грудної залози по групах терапії

События	Экземестан		Плацебо		ОР (95% ДИ)	P
	Количество случаев	Частота в год (%)	Количество случаев	Частота в год (%)		
Инвазивный РГЖ						
Все случаи	11	0,19	32	0,55	0,35 (0,18-0,70)	0,002
ER-положительный	7	0,12	27	0,46	0,27 (0,12-0,60)	<0,001
ER-отрицательный	4	0,07	5	0,09	0,80 (0,21-2,98)	0,74
PR-положительный	5	0,09	20	0,34	0,26 (0,10-0,69)	0,004
PR-отрицательный	6	0,10	12	0,20	0,50 (0,19-1,33)	0,16
HER2/неу-положительный	0	0,00	6	0,10	-	-
HER2/неу-отрицательный	10	0,17	26	0,44	0,40 (0,19-0,82)	0,01
С неизвестным статусом HER2/неу	1	-	0	-	-	-
Стадия T1	8	0,14	28	0,48	0,29 (0,13-0,65)	0,001
Стадия T2-T4	3	0,05	3	0,05	0,98 (0,20-4,86)	0,98
С неустановленной стадией T	0	-	1	-	-	-
С метастазами в лимфатических узлах	3	0,05	9	0,15	0,33 (0,09-1,71)	0,08
Без метастазов в лимфатических узлах	7	0,12	22	0,38	0,33 (0,14-0,78)	0,008
С неустановленным статусом лимфатических узлов	1	-	1	-	-	-
Стадия M0	11	0,19	30	0,51	0,38 (0,19-0,75)	0,004
Стадия M1 или Mx	0	-	2	-	-	-
Протоковая карцинома in situ	9	0,16	14	0,24	0,65 (0,28-1,51)	0,31
Инвазивный РГЖ + протоковая карцинома in situ	20	0,35	44	0,77	0,47 (0,27-0,79)	0,004
АПГ + АДГ + LCIS	4	0,07	11	0,20	0,36 (0,11-1,12)	0,08

Примечание: ER – рецепторы эстрогенов, PR – рецепторы прогестерона, АПГ – атипичная протоковая гиперплазия, АДГ – атипичная дольковая гиперплазия, LCIS – дольковая карцинома in situ.

Гейла (40%), а также наличие в анамнезе атипичной протоковой гиперплазии, атипичной дольковой гиперплазии, дольковой карциномы in situ или протоковой карциномы in situ, по поводу которых была проведена мастэктомия (11%). ЗГТ для коррекции симптомов менопаузы до включения получали 1310 женщин в группе экземестана (57,3%; от 1 до 588 мес) и 1327 пациенток в группе плацебо (58,3%; от 1 до 360 мес). Исходные минеральная плотность кости, количество клинических переломов в анамнезе, факторы сердечно-сосудистого риска, а также частота сопутствующего приема бисфосфонатов, гиполипидемических и сердечно-сосудистых препаратов были одинаковыми в обеих группах.

По состоянию на 5 ноября 2010 г. исследуемые препараты не принимали 735 женщин группы экземестана (32,8%) и 646 пациенток группы плацебо (28,7%). Примерно 5% женщин в каждой группе прекратили прием препаратов вследствие завершения терапии. Основными причинами досрочного прерывания лечения были токсические эффекты (15,4% в группе экземестана vs 10,8% в группе плацебо; $p < 0,001$) и нежелание продолжать терапию (6,9 vs 6,0% соответственно; $p = 0,22$). Медиана времени от момента рандомизации до прерывания протокола лечения составила 10,2 мес (0,1-61,5 мес) в группе экземестана и 14,2 мес (0,1-62,9 мес) в группе плацебо. Примерно 85% женщин полностью завершили назначенную терапию. Запланированная ежегодная маммография проводилась одинаково в обеих группах; по крайней мере одну маммографию пропустили 7,2 и 7,7% пациенток, получавших экземестан и плацебо соответственно.

После наблюдения в среднем 35 мес (от 0 до 63,4 мес) было диагностировано 43 случая инвазивного РГЖ: 11 в группе экземестана и 32 в группе плацебо (частота в год 0,19% vs 0,55% соответственно; ОР 0,35; 95% ДИ 0,18-0,70) (табл.). На рисунке 1 показана кумулятивная частота инвазивного РГЖ в двух группах. Было диагностировано 37 протоковых (10 в группе экземестана и 27 в группе плацебо) и 6 дольковых (1 и 5 соответственно) карцином. Большинство опухолей в обеих группах были положительными по рецепторам эстрогенов, HER2/неу-отрицательными и не метастазировали в лимфатические узлы. Экземестан превосходил плацебо во всех заранее определенных подгруппах пациенток – независимо от сопутствующего

приема аспирина, оценки риска по шкале Гейла, возраста, индекса массы тела, а также наличия в анамнезе атипичной протоковой гиперплазии, атипичной дольковой гиперплазии или дольковой карциномы in situ, по поводу которых была проведена мастэктомия (рис. 2). Кроме того, экземестан имел преимущество над плацебо и в незапланированных подгруппах пациенток – независимо от предшествующего применения ЗГТ (у применявших ЗГТ ОР 0,30, 95% ДИ 0,11-0,81; у не применявших ЗГТ ОР 0,41, 95% ДИ 0,16-1,05) и континента проживания (для Северной Америки ОР 0,34, 95% ДИ 0,16-0,71; для Европы ОР 0,39, 95% ДИ 0,07-1,99). Ежегодная частота инвазивного РГЖ плюс протоковой карциномы in situ (20 в группе экземестана и 44 в группе плацебо) составила 0,35 и 0,77% в группах экземестана и плацебо соответственно (ОР 0,47; 95% ДИ 0,27-0,79). Суммарная частота дольковой карциномы in situ, атипичной протоковой гиперплазии и атипичной дольковой гиперплазии составила 4 случая (0,2%) в группе экземестана и 11 случаев (0,5%) в группе плацебо (ОР 0,36; 95% ДИ 0,11-1,12). Показатель NNT (количество пациенток, которым необходимо назначить экземестан для предотвращения 1 случая инвазивного РГЖ) составил 94 для терапии экземестаном в течение 3 лет и 26 для лечения на протяжении 5 лет.

Симптомы и неблагоприятные события (всех степеней тяжести) наблюдались у 88% женщин группы экземестана и у 85% пациенток группы плацебо ($p = 0,003$). Артрит ($p = 0,01$) и приливы ($p < 0,001$) чаще отмечались в группе экземестана, однако разница по частоте этих неблагоприятных событий 2 степени и выше между группами была незначительной (артрит 6,5 vs 4,0%; приливы 18,3 vs 11,9%). По вторичным конечным точкам, включая случаи впервые диагностированных остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, группы терапии не различались. Частота клинических переломов также была одинаковой в обеих группах, как и доля женщин, которым в период проведения исследования были назначены бисфосфонаты (24,5% в группе экземестана и 24,1% в группе плацебо). Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия по количеству случаев рака другой локализации, кроме РГЖ ($n = 50$, 2,2% в группе экземестана vs $n = 44$, 2,0% в группе плацебо), и времени до выявления этих новообразований (в среднем 1,8 vs 1,6 года соответственно). Группы

также не различались по частоте гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, патологических печеночных проб, акне, алопеции, сыпи, увеличению массы тела и выпадению волос. Комплаенс при заполнении опросников, оценивающих качество жизни, составил 92,9-97,5% в группе экземестана и 94,3-97,5% в группе плацебо. При сравнении распределения ухудшенных, стабильных и улучшенных оценок по опроснику SF-36 (физикального и психического компонентов) статистически значимые различия по общему качеству жизни, связанному со здоровьем, между группами отсутствовали, несмотря на некоторое ухудшение качества жизни, связанного с менопаузой, в группе экземестана (в целом на 7%). На протяжении исследования было зафиксировано 38 случаев смерти (по 19 в каждой группе). Причинными смерти в группе экземестана и группе плацебо соответственно были РГЖ (1 и 0), другие злокачественные новообразования (10 и 12), сердечно-сосудистые события (5 и 4) и другие причины (3 и 3). Ни один из случаев смерти не был расценен как связанный с получаемым лечением.

Обсуждение

В настоящем рандомизированном плацебо контролируемом исследовании у здоровых постменопаузальных женщин экземестан снижал относительную частоту инвазивного РГЖ на 65% – с 0,55 до 0,19%. Экземестан также снижал риск облигатных предраковых состояний – протоковой карциномы in situ, дольковой карциномы in situ, атипичной протоковой гиперплазии и атипичной дольковой гиперплазии; это свидетельствует о том, что при более длительном наблюдении риск развития инвазивного РГЖ может снижаться еще больше. У пациенток, принявших участие в исследовании, опухоли в большинстве случаев были положительными по рецепторам эстрогенов. Риск развития HER2-положительных опухолей, которые характеризуются неблагоприятным прогнозом, при лечении экземестаном также снижался.

Симптомы менопаузы, такие как приливы, патологическая усталость, избыточная потливость, бессонница и артралгия, отмечались достаточно часто во всей исследованной популяции женщин, однако ожидаемо несколько чаще у пациенток, получавших экземестан. Также следует отметить, что большее количество женщин в группе экземестана

предъявляли жалобы на ухудшение вазомоторных и сексуальных симптомов, связанных с менопаузой. Тем не менее в группе экземестана эти симптомы не повлияли на общее качество жизни, связанное со здоровьем, поскольку экземестан не ухудшал суммарные оценки физикального и психического компонентов, не вызывал тяжелых побочных эффектов и токсических поражений органов-мишеней, включая переломы. Небольшое уменьшение минеральной плотности кости при лечении ингибиторами ароматазы – хорошо известное явление, однако более высокая частота переломов в исследованиях, в которых эти препараты сравнивались с тамоксифеном, по-видимому, обусловлена костнопротекторным эффектом последнего. Во многих исследованиях, в которых сравнивали ингибиторы ароматазы и тамоксифен у женщин с РГЖ ранних стадий, после отмены терапии минеральная плотность кости увеличивалась и разница в частоте переломов уменьшалась. В этих исследованиях побочные эффекты также быстро уменьшались после отмены терапии, что коррелировало с восстановлением уровней эстрогенов до нормального постменопаузального диапазона. В настоящем исследовании терапия экземестаном не ассоциировалась с повышением риска клинических переломов, притом что группы не различались по исходной минеральной плотности кости и частоте назначения бисфосфонатов как до, так и во время лечения. В исследованиях с тамоксифеном наблюдались различия в частоте выявления колоректального рака, рака легкого, рака эндометрия и меланомы; в то же время в настоящем клиническом испытании, как и в плацебо контролируемом исследовании MA.17, различия между группами терапии отсутствовали. В исследованиях, в которых сравнивали тамоксифен и ингибиторы ароматазы, также отмечалась небольшая и статистически незначимая разница в частоте сердечно-сосудистых событий, которая была несколько выше при лечении ингибиторами ароматазы; эти различия могут быть обусловлены некоторым протекторным эффектом тамоксифена. В то же время в исследованиях, в которых ингибиторы ароматазы сравнивали с плацебо (в том числе настоящее клиническое испытание и исследование MA.17, включавшее пациенток с РГЖ ранних стадий), подобные различия отсутствовали.

Таким образом, в настоящем исследовании экземестан продемонстрировал благоприятное соотношение «польза/риск» с мощным профилактическим эффектом в отношении РГЖ и очень хорошим профилем безопасности в широкой популяции женщин с умеренным и высоким риском развития РГЖ. После достижения количества событий, необходимого для статистического анализа, пациенткам обеих групп было предложено принимать экземестан до завершения 5 лет терапии. В настоящее время продолжают плацебо контролируемые исследования ингибиторов ароматазы у здоровых постменопаузальных женщин и у пациенток с РГЖ ранних стадий. Ожидается, что результаты этих исследований предоставят дополнительные данные о долгосрочной эффективности и безопасности ингибиторов ароматазы.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Goss P.E., Ingle J.N., Ales-Martinez J.E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (25): 2381-2391.

Перевел с англ. Алексей Терещенко