

**Рак грудной железы (РГЖ) – наиболее распространенный вид онкологической патологии у женщин во всем мире и глобальная медико-социальная проблема. Увеличение заболеваемости РГЖ в развитых странах мира отмечается с середины XX столетия: за последние двадцать лет показатели заболеваемости РГЖ увеличились примерно на 40% и продолжают расти. В то же время впечатляет скорость развития подходов к преодолению рака, включая совершенствование инструментов ранней диагностики, эволюцию хирургических методик и медикаментозных стратегий. В настоящее время наблюдается существенное улучшение результатов лечения, проявляющееся как в возрастающей выживаемости больных, так и в достижении хорошего косметического эффекта.**

#### Заболеваемость РГЖ: немного статистики

Сегодня наиболее опасными явлениями представляются позднее выявление РГЖ и тенденция к все более раннему началу заболевания. Так, среди женщин до 30 лет число случаев РГЖ продолжает расти, достигая 28,5 на 100 тыс. женского населения (по данным за 2011 г.). Как и во всем мире, в Украине заболеваемость РГЖ увеличивается в среднем на 1-2% за год, и уже в настоящее время РГЖ занимает ведущее место в структуре женской онкологической патологии. Согласно обобщенным статистическим данным, ежегодно выявляют около 16 тыс. случаев заболевания и около 8 тыс. женщин в Украине погибают от этой болезни. Каждые 30 мин в стране обнаруживается новый случай рака грудной железы, и каждый час от него умирает одна женщина. И хотя Украина, в отличие от стран Западной Европы и США, относится к регионам с относительно невысоким уровнем заболеваемости, в нашей стране РГЖ сопровождается более высокими показателями смертности. Эта особенность связана с тем, что примерно у четверти украинских пациенток РГЖ диагностируется на поздних стадиях, в результате практически половина таких больных умирают на протяжении первого года после выявления опухоли.

По данным мониторинга распространенности РГЖ в Украине, наибольшая заболеваемость отмечается в восточных регионах страны, что связывают с неблагоприятной экологической обстановкой, а также привлечением женщин к вредным технологическим процессам на производстве. Кроме того, более высокая частота заболеваемости регистрируется в сельской местности, что напрямую связано с возрастной структурой населения. Все еще высока частота выявления РГЖ на поздних стадиях: 25% РГЖ в Украине выявляются на III, и до 9% – на IV стадии; еще в 5% случаев стадия заболевания не устанавливается.

И все же, несмотря на то что это заболевание коварно, рак грудной железы – не приговор, а диагноз, который излечим, особенно если болезнь обнаруживается на ранних стадиях.

#### Современные подходы к обеспечению ранней диагностики

Вероятность излечения РГЖ существенно увеличивается в результате раннего выявления патологии путем скрининга, а также внедрения современных технологий, например генетического тестирования, которые позволяют распознавать заболевание на ранней стадии либо определять высокий уровень риска.

Не последнюю роль в проблеме поздней диагностики РГЖ играют низкая осведомленность общества о состоянии проблемы, а также страх обращения за помощью к специалистам. Сложность в психологическом восприятии, недостаточный или ошибочный информационный запас о РГЖ, сложность в психологическом восприятии не позволяют многим женщинам проявить ответственность за собственное здоровье.

Основными и широко применяемыми методами, позволяющими своевременно обнаружить онкологическую патологию груди, является самообследование, клиническое обследование грудных желез и маммография. Так, еще около 25 лет назад Американское общество рака (American Cancer Society) инициировало обучение американских женщин самообследованию. Анализ эффективности этой методики у вновь выявленных пациенток с РГЖ показал, что обнаруженные с помощью этого метода опухоли выявлены на более ранних клинических стадиях. В результате, смертность пациенток за период наблюдения (в среднем около 5 лет) была достоверно ниже в группе больных, проводивших самообследование. В то же время более поздние исследования показали, что

# Рак грудной железы: эволюция подходов к ранней диагностике и гормональной терапии

самообследование является недостаточным и в некоторых случаях даже небезопасным методом ранней диагностики, поскольку создает у женщин ложное чувство безопасности. Следует учитывать, что пальпируются только опухоли достаточно крупных размеров, ведь продолжительность развития опухоли в грудной железе от момента возникновения до достижения размеров, доступных для пальпации, составляет 3-8 лет. Кроме того, вероятность выявления опухоли сильно варьирует в зависимости от ее расположения в грудной железе и тщательности производимого осмотра. Сегодня популяризация метода самообследования грудных желез рассматривается как способ повышения информированности женщин о проблеме РГЖ.

Выявление РГЖ на ранней стадии, когда новообразование невозможно обнаружить другими методами, осуществляется с помощью рентгеновской маммографии. Снимки, получаемые на маммографических установках, характеризуются высоким качеством изображения грудной железы и ее структур: кожи, подкожного жирового слоя, железистой ткани, сосудов, а также возможных изменений. Эффективность маммографического скрининга доказана контролируемыми исследованиями, показавшими абсолютное снижение смертности (достигнутое благодаря возможности маммографии определить протоковую карциному и инфильтративные формы РГЖ малых размеров) по сравнению с контрольными группами, в которых скрининг не проводился. Применение маммографии позволило снизить смертность от РГЖ на 30%. Маммографический скрининг включает выполнение снимков в стандартных проекциях. Несмотря на то что данное исследование позволяет определить большинство форм РГЖ, существуют случаи, когда патология не выявляется маммографически, но может быть пальпируемой. Поэтому одним из важных компонентов скрининга является клиническое обследование. В качестве дополнительных обследований также используется ультразвуковое исследование грудных желез.

Скрининг тем более актуален, что раннее обнаружение опухоли позволяет достичь полного излечения, при этом сокращается время и расходы на лечение, сводится к минимуму повреждающий эффект от операции, отсутствует или минимизируется необходимость назначения химиотерапии. Специалисты подчеркивают, что раннее выявление патологии позволяет сохранить грудь, а современные технологии эстетической хирургии делают возможным полное восстановление ее внешнего вида.

Фактически, скрининг основан на том, что риск развития данной патологии не одинаков у разных категорий женщин, что позволяет стратифицировать группы риска и осуществлять планомерные обследования. Среди основных факторов риска развития РГЖ отмечают возраст  $\geq 40$  лет, наследственную предрасположенность, позднюю менопаузу или раннее менархе, поздние первые роды либо их отсутствие; прерывание беременности, ожирение, курение. Как известно, РГЖ – гормонозависимое заболевание; на здоровье грудной железы отражаются любые гормональные нарушения в женском организме.

Новшеством в ранней диагностике РГЖ стали генетические исследования. Сегодня наследственная предрасположенность признана одним из основных факторов риска развития РГЖ. В целом, на наследственный фактор приходится до 10% всех случаев заболевания. Но если для женщин из общей популяции риск заболеть РГЖ в течение жизни составляет около 12%, то для женщин с наличием наследственной предрасположенности он существенно выше. Прорывом в изучении наследственных форм РГЖ стало открытие в 90-х годах генов BRCA1 и BRCA2, ответственных за супрессию опухолевого роста. Для носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 характерно наибольшее повышение риска развития РГЖ, который может достигать 60-70 и 45-50% соответственно.

Перед проведением генетического исследования на наличие мутаций, способствующих развитию РГЖ, оценивается вероятность их носительства. Современный алгоритм предполагает проведение генетического консультирования с заполнением и анализом опросника для установления риска носительства мутации генов BRCA1

и BRCA2; в случае установления высокого риска носительства мутации проводится генетическое тестирование. В свою очередь, при выявлении мутации генов BRCA1 и BRCA2 проводится генетическое консультирование в отношении рисков, целесообразности и возможности их снижения; затем инициируются процедуры ранней диагностики заболевания или снижения его риска. Кроме того, в случае развития РГЖ у женщин с ранее выявленным носительством мутаций BRCA, лечение таких пациенток соответствующим образом модифицируется. В целом, выявление носительства мутаций BRCA и внедрение профилактических мероприятий у женщин из группы риска является признанным, современным и эффективным инструментом в снижении заболеваемости и смертности от РГЖ. Если вспомнить, что ежегодно в нашей стране выявляется около 16 тыс. случаев РГЖ и из них около 6% приходится на наследственные формы, предопределенные BRCA-мутациями, выявление данной категории женщин и специфическая профилактика способны существенно повлиять на статистику заболеваемости и смертности.

#### Особенности мониторинга пациентов из групп высокого риска

Комплекс специфических профилактических процедур для лиц с подтвержденным повышенным риском развития синдрома наследственного РГЖ включает тщательное динамическое наблюдение для ранней диагностики рака, проведение профилактического хирургического вмешательства (двусторонней мастэктомии) либо специфическую химиотерапевтическую профилактику. Женщинам-носителям мутаций BRCA рекомендуется посещение регулярных профилактических осмотров у онколога-маммолога. Кроме того, при скрининговом обследовании женщинам с носительством мутаций гена BRCA показано использование радиологических методов на предмет РГЖ в более раннем возрасте (<35 лет), чем женщинам из общей популяции.

Всем женщинам, у которых при оценке факторов риска общий риск развития РГЖ на протяжении жизни превышает 20% (в том числе носителям мутации генов BRCA1 и BRCA2), маммографический скрининг рекомендуют заменять скринингом с использованием МРТ. Показано, что для раннего выявления РГЖ у женщин группы высокого риска МРТ имеет существенные преимущества по чувствительности метода в сравнении с маммографией, которая используется в стандартных случаях.

Применение химиотерапевтических препаратов значительно улучшает прогноз пациенток с BRCA1-ассоциированным РГЖ. В настоящее время доказано, что использование препаратов из группы антиэстрогенов достоверно снижает риск развития РГЖ у женщин из группы высокого риска. В данном направлении продолжаются интенсивные исследования, поскольку с развитием подходов к снижению риска развития синдрома наследственного РГЖ с помощью воздействия на гормональный фон женского организма связывают большие перспективы.

#### Особенности опухолей грудной железы в зависимости от рецепторного статуса

Базовые подтипы новообразований грудной железы сегодня выделяют на основании экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), пролиферативной активности, определяемой по экспрессии белка Ki-67, а также экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Также предлагается условно подразделять опухоли на имеющие эндокринный и аутокринно-паракринный рецепторные фенотипы: в первом случае в опухолях присутствуют рецепторы эстрогенов и рецепторы прогестерона и отсутствуют рецепторы к эпидермальному фактору роста, во втором – наоборот. Кроме того, выделяют опухоль, не экспрессирующую рецепторы гормонов и HER2, – трижды негативный фенотип рака, представляющий собой крайне агрессивную форму, характеризующуюся высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РГЖ.

В данном контексте следует также отметить, что существуют определенные особенности BRCA-положительного РГЖ в отношении клинического течения заболевания и рецепторного статуса опухолей. Так, для BRCA-положительного РГЖ характерна манифестация заболевания в более молодом возрасте (с 25 лет), а также высокая степень злокачественности опухоли, формирование вокруг опухоли выраженного лимфоцитарного инфильтрата. Кроме того, BRCA1-ассоциированный РГЖ в 80% случаев имеет трижды негативный рецепторный статус, в то время как BRCA2-ассоциированный РГЖ чаще позитивен в отношении экспрессии ER.

ER и PR стали одними из первых клеточных маркеров, роль которых в генезе гормонозависимых опухолей доказана большим количеством исследований. Новообразования, клетки которых экспрессируют на своей поверхности рецепторы половых гормонов, рассматриваются как значительно менее агрессивные и поддающиеся гормональной терапии. В то же время прогностическое значение позитивного рецепторного статуса опухоли объясняется его корреляцией с другими факторами, определяющими благоприятный прогноз: пожилой возраст, низкая степень гистологической злокачественности, низкая S-фракция, низкий пролиферативный индекс.

Определение ER и PR в ткани опухоли сейчас рассматривается как обязательное условие для выбора гормонального лечения РГЖ. Установлено, что опухоли, клетки которых экспрессируют гормональные рецепторы, являются чувствительными к гормонотерапии в 50-70% случаев.

### Эволюция гормональной терапии РГЖ

Роль гормональной супрессии в терапии гормоночувствительного операбельного РГЖ активно обсуждается с момента появления первых научных данных, свидетельствующих, что проведение овариэктомии у таких больных сопоставимо по эффективности с некоторыми режимами химиотерапии. Сегодня, согласно рекомендациям ESMO (European Society of Medical Oncology) 2013 г., все гормоночувствительные пациентки, страдающие РГЖ с ER+ статусом и содержанием инвазивных опухолевых клеток  $\geq 1\%$ , в обязательном порядке должны получать гормональную терапию, независимо от химио- и таргетной терапии. В основе противоопухолевого эффекта гормонотерапии при РГЖ лежат различные механизмы, ведущие к максимальному снижению стимулирующего влияния эстрогенов на рост опухоли. Это достигается блокированием рецепторов эстрогенов в опухолевых клетках, а также подавлением их образования путем ингибирования фермента ароматазы.

Основными критериями в выборе препарата адьювантной гормонотерапии служит наличие или отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 в ткани опухоли, а также состояние менструальной функции у женщины. Для лечения больных раком молочной железы в постменопаузальном периоде используются ингибиторы ароматазы — нестероидные (обратимые) и стероидные (необратимые). Последние вследствие производимой ими необратимой деструкции ферментного комплекса называют также инактиваторами ароматазы.

Все нестероидные ингибиторы ароматазы связываются с цитохромом P-450 (часть фермента ароматазы), вызывая его обратимое ингибирование. Вследствие этого ингибируется процесс ароматизации андрогенов в жировой, мышечной, костной тканях, и синтез эстрогенов из их предшественников прекращается.

В противоположность, стероидные ароматазные ингибиторы ковалентно связываются с тем же участком фермента, что и нестероидные, вызывая специфическое и необратимое «суицидальное» ингибирование фермента. В результате блокируется процесс восстановления биохимических функций фермента.

Представителем последних является Аромазин (экземестан) — препарат компании Pfizer, ингибитор ароматазы III поколения, сходный по структуре с природным веществом андростендионом. При применении в постменопаузе Аромазин вызывает дозозависимое уменьшение содержания эстрогена, эстрадиола и эстрогена сульфата в сыворотке крови уже начиная с дозы в 5 мг; эффект достигает максимума (снижение более чем на 90%) при дозе 10-25 мг (максимальное снижение уровня эстрогенов наблюдается в течение 3 дней). У пациенток в постменопаузе с РГЖ при приеме экземестана в дозе 25 мг/сут общий уровень эстрогенов в плазме снижался на 95%, а в тканях организма — на 98%.

В клинических исследованиях сравнения эффективности Аромазина и, в прошлом, эталонного препарата для гормонотерапии РГЖ тамоксифена показаны преимущества первого, выразившиеся в замедлении роста опухоли и ее метастазирования. Результаты исследований, в ходе которых сравнивали эффективность стероидных и нестероидных ингибиторов ароматазы III поколения и тамоксифена, свидетельствуют о том, что весь класс ингибиторов ароматазы эффективнее тамоксифена

в отношении снижения риска развития рецидивов заболевания и контралатерального РГЖ. Интерес представляют данные исследования IES, в рамках которого при длительном наблюдении (91 мес) женщин в постменопаузе с ранним РГЖ и ER+ или ER-неизвестным статусом было продемонстрировано существенное преимущество switch-терапии, заключающейся в переводе на экземестан после 2-3 лет приема тамоксифена (при общей продолжительности терапии 5 лет). Преимущество проявлялось в виде увеличения выживаемости, в частности снижения риска рецидива на 16% и уменьшения относительного риска смерти на 11%. Аромазин эффективен для лечения женщин в периоде постменопаузы с диагнозом «эстрогенпозитивный РГЖ на ранней стадии» после 2-3-летнего приема тамоксифена.

В настоящее время показанием к применению Аромазина является адьювантная гормонотерапия ранних стадий РГЖ с положительной и неутраченной пробой на рецепторы эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде для снижения риска развития отдаленных, локорегионарных или контралатеральных метастазов. Как препарат первой линии, его применяют для лечения распространенного РГЖ с положительной пробой на гормональные рецепторы у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом. Как препарат второй линии, Аромазин показан для лечения распространенного РГЖ у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом, а также при выявлении прогрессирования заболевания на фоне монотерапии антиэстрогенами. Как препарат третьей линии, Аромазин применяют для лечения распространенного РГЖ у женщин в постменопаузальный период и при прогрессировании болезни на фоне полигормональной терапии. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы экземестан продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении женщин в постменопаузе с прогрессирующим метастатическим РГЖ после неэффективной терапии тамоксифеном.

Значительным преимуществом является благоприятный профиль переносимости терапии Аромaziном. При проведении адьювантной эндокринотерапии большим раком молочной железы с использованием Аромазина осложнения крайне редки и практически не встречаются. Основные побочные эффекты Аромазина являются «эффектами класса» для ингибиторов ароматазы и в основном представлены приливами и утомляемостью. Важным и клинически значимым является влияние препарата на

липидный обмен и обмен веществ в костной ткани. Так, результаты исследования EORTC (n=10 951) продемонстрировали, что экземестан оказывает благоприятное воздействие на уровень триглицеридов; значительные изменения уровня общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина высокой плотности не наблюдались. Уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне применения Аромазина (как эффект гормонотерапии) отмечалось у пациенток с исходно сниженной МПКТ, было обратимым и потенциально контролируемым, применение Аромазина не влияло на МПКТ у пациенток с исходными показателями МПКТ в пределах нормы. Кроме того, Аромазин не обладает прогестагенной активностью, не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, в связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Сейчас уже не вызывает сомнения, что эндокринная терапия показана большинству больных РГЖ с рецептор-положительными опухолями (ЭР+/ПР+), и от качества ее проведения зависят отдаленные результаты лечения этой категории пациенток.

Таким образом, улучшение результатов терапии РГЖ — это, прежде всего, ранняя диагностика с применением современных методов обследования, а также оптимизация схем лечения (полихимиотерапии, хирургических методик, гормонотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, таргетной терапии и т.д.); развитие методик, направленных на повышение качества жизни пациентов на всех этапах лечения, которое при онкологической патологии представляет собой тяжелый и энергоемкий процесс, оказывающий серьезную нагрузку на организм пациента. Адьювантная гормонотерапия стала обязательным компонентом лечения гормоноположительного РГЖ. Появление ингибиторов ароматазы существенно расширило возможности терапии и обеспечило улучшенную переносимость лечения.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Катерина Котенко

WUKARO0314002

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

## АРОМАЗИН

[экземестан] таблетки 25 мг, покрытые оболочкой, 30 или 100 шт в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания к применению:** адьювантная терапия ранних стадий рака грудной железы с положительной или неутраченной пробой на эстрогеновые рецепторы у женщин в постменопаузе для уменьшения риска развития отдаленных, локорегионарных или контралатеральных метастазов. Препарат первого ряда для лечения распространенного рака грудной железы с положительной пробой на гормональные рецепторы у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом. Препарат второго ряда для лечения распространенного рака грудной железы у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом, у которых выявлено прогрессирование болезни на фоне монотерапии эстрогенами. Препарат третьего ряда для лечения распространенного рака грудной железы у женщин в постменопаузе, у которых выявлено прогрессирование болезни на фоне полигормональной терапии.

**Противопоказания:** Аромазин противопоказан пациенткам с гиперчувствительностью к активному ингредиенту препарата или к любому из наполнителей. Препарат также противопоказан при беременности и в период лактации.

**Способ применения и дозы:** Аромазин рекомендуется принимать по 25 мг ежедневно, один раз в сутки, желательно после еды. У пациенток с недостаточностью функции печени или почек коррекция дозы не нужна. Не рекомендуется применять детям.

**Побочные эффекты:** наиболее частыми побочными явлениями были: приливы, артралгия, утомляемость, анорексия, бессонница, депрессия, головокружение, головная боль, повышенное потоотделение, запястный туннельный синдром, тошнота, боль в животе, рвота, запор, диспепсия, диарея, сыпь, алопеция, боль в суставах и мышцах, остеопороз, переломы, периферические отеки, отеки ног.

**Особенности применения:** Аромазин не следует принимать женщинам с пременопаузальным эндокринным

статусом. В период адьювантной терапии препаратом женщинам, страдающим остеопорозом или имеющими повышенный риск его возникновения, следует оценить параметры минеральной плотности костей с помощью денситометрии в начале лечения, за ними нужно наблюдать, а при необходимости — начать терапию остеопороза. Пациенты должны быть проинформированы о том, что их физические и/или психические возможности, необходимые для управления автотранспортом и работы с другими механизмами, могут быть нарушены.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Аромазин не следует применять с лекарственными препаратами, содержащими эстроген, поскольку при одновременном применении они имеют негативное фармакологическое действие.

**Фармакологические свойства:** Аромазин является необратимым стероидным ингибитором ароматазы, подобным по своей структуре натуральному веществу андростендиону.

**Категория отпуска:** по рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией для применения.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Регистрационное свидетельство №UA/4769/01/01 от 09.06.2010 г., приказ МЗ Украины №844 от 07.10.10 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине, 03038, г. Киев, ул. Амосова, 12, Бизнес-Центр «Horizon Park».

Тел. (044) 291-60-50.

