

Дж.А. Уокер, М. Ксенофонтос, Л.С. Чен, К.Л. Ченг, Великобритания

ЭКЗЕМЕСТАН

Долгосрочная эффективность и безопасность в лечении рака грудной железы

Экземестан – селективный необратимый стероидный ингибитор ароматазы III поколения, подавляющий фермент ароматазу в периферической жировой ткани. Как следствие, снижается уровень циркулирующих эстрогенов у женщин в постменопаузе. Настоящий обзор посвящен долгосрочной эффективности и безопасности экземестана в лечении рака грудной железы (РГЖ).

Эффективность

Метастатический РГЖ

Экземестан был первым одобренным препаратом для применения у постменопаузальных женщин с метастатическим эстрогенположительным РГЖ (ER) после прогрессирования на фоне 1-й линии антиэстрогеновой терапии тамоксифеном. Существуют также новые доказательства эффективности экземестана в 1-й линии терапии у больных метастатическим РГЖ.

Применение после прогрессирования на фоне терапии тамоксифеном. Исследовательская группа Exemestane Study Group (ESG) оценивала эффективность экземестана по сравнению с мегестрола ацетатом у пациенток с метастатическим РГЖ (n=769), у которых отмечалась прогрессия заболевания на фоне приема тамоксифена. Результаты продемонстрировали более высокую частоту объективного ответа (15 vs 12,4%) и лучшую выживаемость без прогрессирования (20,3 vs 16,6 нед; p=0,037) при лечении экземестаном. При наблюдении в среднем 49 нед медиана общей выживаемости в группе экземестана не была достигнута, в то время как в группе мегестрола ацетата она составила 123 нед (p=0,039). Эксперты ESG пришли к заключению, что экземестан является более эффективным препаратом в данной клинической ситуации.

Применение после прогрессирования на фоне терапии нестероидными ингибиторами ароматазы. В исследовании EFECT оценивали эффективность «чистого» антагониста эстрогенов фулвестранта (внутримышечная инъекция каждые 28 дней) и экземестана у 693 пациенток с метастатическим РГЖ, прогрессирующим на фоне терапии нестероидными ингибиторами ароматазы. Большинство пациенток получали 3-ю или последующие линии гормональной терапии, поскольку нестероидным ингибиторам ароматазы предшествовала терапия тамоксифеном. По этой причине частота объективного ответа, определенная как полный или частичный ответ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), была ожидаемо низкой и составила 7,4 и 6,7% в группах фулвестранта и экземестана соответственно, однако клиническая эффективность (полный/частичный ответ или стабилизация заболевания через 24 нед) наблюдалась у трети пациенток каждой группы. Медиана времени до прогрессирования составила 3,7 мес в обеих группах.

Применение в 1-й линии терапии. В крупном многоцентровом международном исследовании EORTC оценивали эффективность и безопасность экземестана и тамоксифена, применяемых в 1-й линии терапии метастатического РГЖ (n=371). Оба препарата хорошо переносились и обеспечивали сопоставимую медиану общей выживаемости.

Тем не менее частота объективного ответа была значительно выше в группе экземестана по сравнению с таковой в группе тамоксифена (46 vs 31%; p=0,005). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше при лечении экземестаном (9,9 мес) по сравнению с тамоксифеном (5,8 мес; p=0,028).

Таким образом, при метастатическом РГЖ после прогрессии на фоне терапии тамоксифеном экземестан более эффективен, чем мегестрола ацетат, а также по сравнению с тамоксифеном в 1-й линии терапии; и не менее эффективен, чем нестероидные ингибиторы ароматазы и «чистый» антиэстроген фулвестрант.

Адьювантная терапия

Экземестан одобрен для применения в качестве адьювантной терапии у женщин в постменопаузе с ER-положительными опухолями. Ниже представлены результаты исследований III фазы, в которых экземестан применялся на различных этапах адьювантной терапии.

В исследовании TEAM пациенток в постменопаузе (средний возраст 64 года) с ER-положительным РГЖ рандомизировали для получения монотерапии экземестаном в течение 5 лет либо перевода на экземестан после 2,5-3 лет приема тамоксифена. Спустя 5 лет группы не различались по показателям выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости.

В исследовании IES 4742 постменопаузальных пациенток с РГЖ и ER-положительным или неизвестным рецепторным статусом после 2-3-летнего лечения тамоксифеном рандомизировали для продолжения приема тамоксифена или перевода на экземестан для завершения курса терапии длительно 5 лет. В группе экземестана было отмечено снижение абсолютного риска смерти на 4,7% по сравнению с группой тамоксифена (относительный риск 0,68; p<0,001). Кроме того, у пациенток, перешедших на прием экземестана, наблюдалась значительно более низкая частота вторичной конечной точки – контралатерального РГЖ (9 vs 20 случаев; p=0,04). В последнем анализе данных, полученных в исследовании IES после 7,6 года наблюдения, показано сохранение преимущества в выживаемости без признаков заболевания в группе пациенток, перешедших на прием экземестана. При этом экземестан также обеспечивал достоверное улучшение общей выживаемости (OR -0,86; p=0,04).

В исследовании NASBP-B33 постменопаузальных пациенток с РГЖ (клинической стадии T1-3N1M0) без рецидива после 5-летней терапии тамоксифеном рандомизировали для получения экземестана или плацебо в течение 5 лет. ИТТ (intention-to-treat) анализ выборки пациенток, включенных в исследование (n=1598), выявил тенденцию

к улучшению выживаемости без признаков заболевания в группе экземестана.

Таким образом, перевод на экземестан улучшает выживаемость без признаков заболевания по сравнению с продолжением приема тамоксифена. Пятилетняя терапия ингибитором ароматазы по эффективности не уступает такому же курсу тамоксифена и является рациональной альтернативой для пациенток, которым тамоксифен противопоказан. После завершения 5-летнего лечения тамоксифеном продолженная адьювантная терапия ингибитором ароматазы может улучшать клинические исходы.

Безопасность

В исследовании EORTC у пациенток с метастатическим РГЖ экземестан хорошо переносился. По сравнению с тамоксифеном терапия экземестаном ассоциировалась со сниженной частотой приливов 2/3 степени, а также вагинальных выделений и кровотечений 1/2 степени, но более высокой частотой артралгий 1/2 степени и диареи 1 степени.

В исследовании, в котором препаратом сравнения был мегестрола ацетат, достижение более высоких показателей эффективности терапии экземестаном сопровождалось статистически значимым улучшением физического и ролевого функционирования, общего состояния здоровья, уменьшением патологической усталости, одышки и запора по сравнению с соответствующими показателями у больных, получавших мегестрола ацетат.

В исследовании TEAM последовательная терапия (тамоксифен 2-3 года, затем экземестан) ассоциировалась с более высокой частотой гинекологических симптомов (20 vs 11%), венозной тромбоэмболии (2 vs 1%) и нарушений со стороны эндометрия (4 vs <1%) по сравнению с 5-летней терапией экземестаном. Приливы наблюдались у 33% больных группы тамоксифена и у 7% пациенток группы экземестана; в то же время экземестан ассоциировался с более высокой частотой артралгий и миалгий.

Тамоксифен и ингибиторы ароматазы (включая экземестан) имеют разные профили побочных эффектов, что связано с их механизмами действия. По сравнению с тамоксифеном экземестан реже вызывает приливы, увеличение веса, тромбоэмболию и рак эндометрия. Накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что экземестан имеет такой же профиль безопасности, как и класс ингибиторов ароматазы III поколения в целом, и не ассоциируется с какими-либо специфическими побочными эффектами, связанными с его стероидным строением.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Walker G., Xenophonos M., Chen L., Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 245-258.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

WUKAR00314003

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer

ть життя

нопаузі для зменшення
бою на гормональні
ндукованим
ної залози у жінок у пост
о нирок корекція дози не
показаний при вагітності та

я потовиділення,
та/або ментальні
ин не повинен