

**Адьювантная гормонотерапия является стандартным методом лечения эстроген-рецептор (ER) положительного рака грудной железы (РГЖ) на ранних стадиях, составляющего 75% случаев РГЖ. За более чем 100-летнюю историю применения этот метод терапии прошел эволюцию от хирургических вмешательств до современной медикаментозной терапии.**

# Эволюция адьювантной гормонотерапии рака грудной железы: от овариэктомии до ингибиторов ароматазы третьего поколения

## Первые исследования: овариэктомия

Системная терапия рака молочной железы началась с овариэктомии или овариальной абляции (ОА), которую начали применять в 1880-х гг. И хотя оценка отдельных исследований затруднительна вследствие небольшого количества пациенток или недостатков в дизайне, тем не менее комбинированный анализ с использованием возраста в качестве суррогатного статуса менопаузы, проведенный Рабочей группой по изучению раннего РГЖ (ЕВСТСГ), показал, что ОА в качестве единственного метода лечения снижает риск рецидива и улучшает выживаемость женщин в возрасте до 50 лет с РГЖ как с наличием, так и отсутствием метастазов в подмышечных лимфатических узлах. При этом, как следует из непрямого сравнения, эффективность пользы от ОА примерно соответствует таковой адьювантной химиотерапии или терапией тамоксифеном.

## Тамоксифен

В первых исследованиях с тамоксифеном, таких как NSABP B14, был продемонстрирован положительный результат его назначения в качестве адьювантной терапии РГЖ ранних стадий. Метаанализ ЕВСТСГ, включивший почти 30 тыс. женщин из 28 исследований, показал достоверное снижение смертности у женщин в возрасте 50 лет и старше, получавших препарат в течение 5 лет. Впоследствии результаты длительного наблюдения участниц исследований подтвердили, что тамоксифен снижает смертность от РГЖ примерно на одну треть в первые 15 лет.

Двумя серьезными побочными эффектами тамоксифена являются рак эндометрия (РЭ, рак тела матки) и тромбоз эмболические осложнения. Относительный риск (ОР) РЭ при длительной терапии тамоксифеном повышается в 2,4 раза ( $p=0,00002$ ), демонстрируя сильную корреляцию с возрастом, при этом самый низкий абсолютный риск отмечается при начале лечения в возрасте до 45 лет. По данным ЕВСТСГ (2011), у пациенток в возрасте 55-69 лет частота развития РЭ за 15 лет составила 3,8% в группе тамоксифена и 1,1% — в контрольной группе.

## Ингибиторы ароматазы (ИА)

Разработка ИА — фермента, конвертирующего андрогены в эстрогены, — предоставило альтернативную стратегию подавления стимуляции грудной железы эндогенными эстрогенами у постменопаузальных женщин с неактивными яичниками, а также у женщин

в пременопаузе с супрессированной функцией яичников или перенесших овариэктомию. Следует подчеркнуть, что ИА не эффективны у пременопаузальных женщин с функционирующими яичниками.

Первым ИА, доступным для клинического использования, стал аминоклутетимид, который изначально продемонстрировал эффективность при РГЖ поздних стадий, а затем и при назначении в адьювантном режиме. Недостатками препарата являются угнетение продукции альдостерона и высокая частота побочных эффектов, включая сыпь и сонливость. В рандомизированном исследовании Schmid M. и соавт. (2003) с участием более 2 тыс. постменопаузальных пациенток, получавших тамоксифен в монотерапии в течение 5 лет или в комбинации с аминоклутетимидом в первые 2 года лечения, статистически значимые различия по общей и безрецидивной выживаемости между группами отсутствовали. При этом комбинированная терапия ассоциировалась с достоверно более частым досрочным прекращением лечения по сравнению с монотерапией тамоксифеном (13,7 vs 5,2% соответственно,  $p=0,0001$ ).

В настоящее время для клинического применения одобрены три ИА III поколения, нестероидные препараты анастрозол и летрозол, связывающиеся с ароматазой обратимо и нековалентно, и стероидный ИА экзестан, который связывается с этим ферментом необратимо и ковалентно. Все три препарата обеспечивают практически полную супрессию ароматазы и уровней эстрогенов в плазме. Ингибиторы ИА III поколения изучались в качестве адьювантной терапии по сравнению с тамоксифеном в серии рандомизированных клинических исследований у постменопаузальных женщин с назначением в качестве стартового лечения или после периода терапии тамоксифеном.

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 экзестан для завершения курса терапии длительностью 5 лет. В группе экзестана 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 экзестана, 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 экзестана. При этом экзестан также обеспечивал достоверное улучшение общей выживаемости (ОР 0,86,  $p=0,04$ ).

**ИА и когнитивная функция.** В исследовании АТАС у женщин, получавших анастрозол, наблюдались снижение скорости обработки информации и ухудшение вербальной памяти. В срезовом исследовании с участием постменопаузальных женщин с ранним РГЖ, получавших анастрозол или тамоксифен не менее 3 мес, показатели вербальной и зрительной обучаемости и памяти были значительно хуже в группе анастрозола. В то же время в исследовании TEAM после 1 года терапии статистически значимые различия по когнитивной функции между группой экзестана и контрольной группой отсутствовали.

**Предикторы положительного результата терапии ИА.** Наибольший эффект от назначения ИА вместо тамоксифена получают пациентки с изначально максимальным риском (оценивается по количеству пораженных лимфоузлов, гистологической степени опухоли, ее размерах, сосудистой инвазии и статусу Ki67). По данным исследования TEAM, у экзестана могут быть более выраженные преимущества над тамоксифеном у пациенток с отрицательным статусом рецептора HER1-3. Для других ИА такие данные не получены.

**Продленная адьювантная терапия ИА.** В исследовании NSABP B33 постменопаузальных пациенток с РГЖ (клинической стадии T1-3N1M0) без рецидива после 5-летней терапии тамоксифеном рандомизировали для получения экзестана или плацебо в течение 5 лет. Результаты ИТТ (intention-to-treat) анализа выборки пациенток, включенных в исследование ( $n=1598$ ), в группе экзестана показали тенденцию к улучшению выживаемости без прогрессирования.

## Сравнительный профиль токсичности ИА и тамоксифена

Применение ингибиторов ароматазы ассоциируется с более высокой частотой мышечно-скелетных событий (МСС), таких как миалгии и артралгии, переломы костей и снижение минеральной плотности кости, в то время как прием тамоксифена повышает частоту тромбозов эмболических осложнений и гиперпластических процессов со стороны эндометрия (включая РЭ).

Согласно анализу 10-летнего наблюдения пациенток-участниц исследования АТАС на протяжении активной терапии переломы происходили чаще в группе анастрозола по сравнению с группой тамоксифена (451 vs 351, ОР 1,33,  $p<0,0001$ ), при этом прием тамоксифена ассоциировался с достоверно более высокой частотой РЭ.

В исследовании TEAM гинекологические симптомы и тромбозы

легочной артерии чаще наблюдались в группе последовательной терапии тамоксифен → экзестан по сравнению с группой монотерапии экзестаном. Частота МСС в группах лечения была сопоставимой (50 и 44% соответственно). Интересен тот факт, что у пациенток со специфическими побочными эффектами (в том числе вазомоторными симптомами, МСС и вульвовагинальными симптомами) показатели общей и безрецидивной выживаемости были значительно лучше, чем у женщин с неспецифическими побочными эффектами или их отсутствием.

Следует отметить, что исследованиях с ИА, в которых отмечался повышенный риск переломов, проводились до широкого внедрения в клиническую практику тестирования МПКТ и антиостеопортических препаратов. На сегодня доступны международные руководства по использованию препаратов кальция, витамина D и бисфосфонатов с целью профилактики и лечения остеопороза на фоне терапии ИА.

## Адьювантная овариальная супрессия

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что овариальная супрессия (ОС) эквивалентна эффекту терапии тамоксифеном у пациенток, которым последний противопоказан. Тем не менее отсутствуют убедительные доказательства того, что добавление ОС к тамоксифену или химиотерапии оказывает дополнительный эффект, при этом у многих пациенток такая комбинированная терапия ассоциируется с ухудшением качества жизни.

## Выводы

Адьювантная гормонотерапия значительно снижает риск рецидива и смерти у пациенток с ранним гормонорецепторположительным РГЖ. У постменопаузальных женщин ингибиторы ароматазы, такие как экзестан, в профилактике рецидивов значительно более эффективны, чем тамоксифен.

Продление адьювантной гормонотерапии путем назначения ИА (у пациенток в постменопаузе) или тамоксифена после изначальных 5 лет терапии тамоксифеном дополнительно снижает риск рецидива. Актуальными вопросами, требующими дальнейшего изучения, являются отбор пациенток, нуждающихся в продленной гормональной терапии, а также установление оптимальной длительности лечения ингибиторами ароматазы при их назначении до тамоксифена.

По материалам Schiavon G., Smith I.E. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (2): 206

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

Подготовил **Алексей Терещенко**



ить життя

тменоплаузі для зменшення  
пробою на гормональні  
чи індукованим  
олочної залози у жінок у пост  
и або нирок корекція дози не  
отипоказаний при вагітності та

ення потовиділення,  
чні та/або ментальні  
мазін не повинен