

**История гормонотерапии больных раком грудной железы (РГЖ) насчитывает уже более 100 лет, в течение которых для лечения этого заболевания выполняли различные хирургические вмешательства на эндокринных органах (удаление яичников, гипофиза, даже операции на гипоталамусе), а также применяли гормональные средства (эстрогены, андрогены, прогестины). Эти методы лечения были открыты эмпирически и использовались задолго до того, как были выяснены механизмы их действия. Такие механизмы (в частности, роль эстрогеновых и прогестероновых рецепторов) были открыты во второй половине XX века, что позволило разработать лекарственное средство нового типа – блокатор рецепторов половых стероидных гормонов тамоксифен.**

Тамоксифен широко применялся с середины 1970-х гг., он продемонстрировал свою эффективность как в паллиативной, так и в адъювантной и неадъювантной гормонотерапии РГЖ. Тамоксифен имеет гораздо меньше побочных эффектов по сравнению с препаратами, которые применялись ранее (уже упомянутыми эстрогенами, андрогенами, прогестинами). Однако в конце 1990-х гг. некоторые побочные эффекты тамоксифена (в частности, повышение риска развития опухоли матки, тромбозы), а также поиски новых, более эффективных методов лечения привели к тому, что в лабораториях нескольких известных фармацевтических компаний синтезировали новое поколение препаратов для гормонотерапии РГЖ – ингибиторы ароматазы (ИА). Эти лекарственные средства блокируют активность фермента ароматазы, который отвечает за синтез эстрогенов из андрогенов у женщин в постменопаузальном периоде.

К ингибиторам ароматазы III поколения относится экземестан – необратимый стероидный ИА, сходный по структуре с природным веществом андростендиолом. Механизм действия экземестана обусловлен необратимой инактивацией каталитического центра фермента. В постменопаузе экземестан достоверно снижает концентрацию эстрогенов в сыворотке начиная с дозы 5 мг. Экземестан не обладает гестагенной активностью, не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, в связи с чем нет необходимости в заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. В течение последних десятилетий эффективность экземестана изучалась в крупных международных исследованиях, результаты которых были опубликованы в ведущих медицинских журналах мира. Анализ этих исследований свидетельствует о том, что в настоящее время экземестан является препаратом, который доказал свою эффективность и безопасность у различных категорий больных РГЖ.

Длительное время стандартом адъювантной гормонотерапии при РГЖ был тамоксифен, причем четко отмечено, что продолжительность приема должна составлять 5 лет. (В последнее время в исследовании ATLAS получены доказательства целесообразности продолжать лечение тамоксифеном до 10 лет; десять лет назад, наоборот, считали, что 10-летняя

Я.В. Шпарик, к.м.н., Львовский государственный онкологический региональный лечебно-диагностический центр

# Экземестан

## в адъювантной гормонотерапии рака грудной железы

терапия хуже, чем 5-летняя.) Еще в середине 1990-х гг. начали изучать так называемую пролонгированную адъювантную гормонотерапию, когда после 5 лет применения тамоксифена его заменяли на ИА. О первом значительном успехе сообщили канадские онкологи еще в 2003 г. (исследование MA.17), когда выяснилось, что дополнительная 5-летняя терапия ИА летрозолом после 5-летнего применения тамоксифена улучшала отдаленные результаты. Следует заметить, что известная американская группа онкологов NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) проводила исследование В-33, аналогичное по дизайну MA.17, но после 5-летней терапии тамоксифеном планировался перевод пациента на 5-летнюю терапию экземестаном. Исследование В-33 началось в 2001 г., а в конце 2003 г., когда были опубликованы результаты исследования MA.17, американские онкологи из этических соображений перевели всех больных, получавших плацебо, на лечение экземестаном. Но даже при таком непродолжительном сравнении применения экземестана и плацебо выяснилось, что безрецидивная выживаемость в группе экземестана имела четкую тенденцию к улучшению. Выводы исследования MA.17 стали основой для широкого применения концепции последовательной (switch) терапии, когда использование тамоксифена ограничивают 2-3 годами, а затем его заменяют на ИА на такой же период (или наоборот, сначала применяется ИА, а затем тамоксифен). Одной из первых об успехах в этом направлении сообщила группа IES (Intergroup Exemestane Study) в авторитетном медицинском издании New England Journal of Medicine в 2004 г.

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 длительностью 5 лет. В группе экземестана было отмечено снижение абсолютного риска смерти на 4,7% по сравнению с таковым в группе тамоксифена (относительный риск – ОР – 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 преимуществ в выживаемости без признаков заболевания в группе пациенток, перешедших на прием экземестана, который при этом обеспечивал также достоверное улучшение общей выживаемости (ОР 0,86;  $p = 0,04$ ).

В начале 2011 г. в авторитетном журнале Lancet были представлены предварительные результаты исследования TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter), в котором сравнивали эффект 5-летней адъювантной терапии тамоксифеном или экземестаном. Были

проанализированы результаты наблюдения в течение 2,75 года более 10 тыс. больных. Следует заметить, что исследование началось в 2001 г., когда еще не были известны результаты исследования IES. Поэтому в 2004 г., когда выяснилось, что для улучшения показателей лечения через 2-3 года адъювантной терапии тамоксифеном необходимо переходить на Аромазин, дизайн исследования TEAM по этическим соображениям был изменен, и 750 пациенток после стартовой терапии тамоксифеном начали получать экземестан. Это усложнило анализ результатов, но не помешало показать, что терапия экземестаном снижает относительный риск прогрессирования на 11%, а до развития отдаленных метастазов при использовании данного препарата проходит на 19% больше времени по сравнению с тамоксифеном.

В 2011 г. были опубликованы результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NCIC CTG MAP.3, проведенного в Канаде, США, Испании и Франции. В этом исследовании у здоровых женщин в возрасте 35 лет и старше ( $n = 4560$ ), имеющих высокий риск РГЖ и находящихся в постменопаузе, сравнивали применение экземестана (25 мг) и плацебо. Терапия продолжалась максимум 5 лет либо до диагностирования события со стороны РГЖ, злокачественного новообразования, кардиоваскулярного события или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была частота инвазивного РГЖ.

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). 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. Кроме того, экземестан имел преимущество над плацебо, независимо от предшествующего применения заместительной гормонотерапии (ЗГТ; у применявших ЗГТ ОР 0,30, у не применявших ЗГТ ОР 0,41) и континента проживания (для Северной Америки ОР 0,34; для Европы ОР 0,39). Ежегодная частота инвазивного РГЖ плюс протоковой карциномы in situ составила 0,35 и 0,77% в группах экземестана и плацебо соответственно (ОР 0,47). 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). 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. Следует



Я.В. Шпарик

отметить, что показатель NNT для тамоксифена составляет 95 – такому количеству пациенток необходимо назначить препарат длительностью на 5 лет, чтобы предотвратить 1 случай РГЖ.

Таким образом, в исследовании NCIC CTG MAP.3 экземестан продемонстрировал благоприятное соотношение «польза/риск» с мощным противорецидивным эффектом в отношении РГЖ и хорошим профилем безопасности в широкой популяции женщин с умеренным и высоким риском развития РГЖ.

Отдельного внимания заслуживает вопрос безопасности терапии экземестаном. В исследовании EORTC терапия экземестаном по сравнению с тамоксифеном ассоциировалась со сниженной частотой приливов 2/3 степени, а также вагинальных выделений и кровотечений 1/2 степени. В другом 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 уже упоминавшемся 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.

**На сегодня экземестан одобрен для применения в качестве адъювантной терапии ранних стадий РГЖ с положительными эстрогеновыми и/или прогестероновыми рецепторами у женщин в постменопаузе для снижения риска рецидива заболевания; как препарат первого ряда для лечения распространенного гормонозависимого РГЖ у женщин с естественным или индуцированным статусом менопаузы; как препарат второго ряда для лечения распространенного РГЖ у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом, у которых выявлено прогрессирование заболевания на фоне терапии антиэстрогенами; как препарат третьего ряда для лечения распространенного РГЖ у женщин в постменопаузе, у которых выявлено прогрессирование болезни после применения антиэстрогенов и нестероидных ИА (летрозолом или анастрозолом).**

Список литературы находится в редакции.

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

я зменшення ризику розвитку птори у жінок з природним чи яких виявлено прогресування би на фоні полі-гормональної аній при вагітності та у період оок корекція дози не потрібна. ня, головний біль, збільшення феричні набряки, набряки ніг. остеопороз, або є ризик його ерапію остеопорозу. Пацієнти одія з іншими лікарськими Фармакологічні властивості: