

Клиническое применение ингибиторов ароматазы в лечении рака грудной железы: фокус на экземестан

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным типом рака и ведущей причиной онкологической смертности у женщин во всем мире (Jemal et al., 2011). Примерно в 80% случаев РГЖ является гормоночувствительными, так как содержат эстрогеновые (ER) и/или прогестероновые (PR) рецепторы. При таких опухолях эффективна гормонотерапия, подразумевающая блокирование ER или снижение эндогенной продукции эстрогенов. Двумя основными типами антиэстрогенной терапии РГЖ являются селективные модуляторы ER (тамоксифен) и современные ингибиторы ароматазы – ИА (экземестан, летрозол, анастрозол). Экземестан – единственный стероидный ИА III поколения. Настоящий обзор посвящен применению экземестана при РГЖ.

Фармакология

Ароматаза – фермент семейства цитохрома P450 (CYP), превращающий андростендион в эстрон и тестостерон в эстрадиол. ИА подавляют ароматазу различными путями. Стероидные ИА, такие как экземестан, являются аналогами андростендиона – природного субстрата этого фермента и, ковалентно связываясь с биндинговым сайтом ароматазы, вызывают ее необратимую инактивацию. Нестероидные ИА, такие как летрозол и анастрозол, подавляют ароматазу обратимо путем связывания с гемовой группой фермента, что препятствует прикреплению андрогенов к каталитическому сайту. В клинических исследованиях было установлено, что минимальная эффективная доза экземестана, вызывающая максимальную супрессию эстрогенов, составляет 25 мг/сут (Evans et al., 1992; Johannessen et al., 1997; Paridaens et al., 1998). Среднее максимальное подавление ароматазы под действием экземестана составляет 97,9% (Geisler et al., 1998).

В непрямом сравнительном исследовании Lonning и Geisler (2010) было продемонстрировано, что экземестан, назначаемый в дозе 25 мг/сут, обеспечивает такое же эффективное ингибирование ароматазы, как и анастрозол в дозе 1 мг/сут.

Следует отметить, что у постменопаузальных женщин заболеваемость РГЖ коррелирует с объемом жировой ткани в организме. Жировая ткань физиологически экспрессирует ароматазу, однако у женщин с ожирением эта экспрессия является патологически высокой, что ведет к локальной гиперпродукции эстрогенов и стимуляции опухолевого роста (Bulun et al., 2012). Таким образом, пациенткам с ожирением может потребоваться назначение более высоких доз ИА для достижения необходимой эффективности (Dixon et al., 2008; Goodwin, Pritchard, 2010; Diorio et al., 2012).

В исследовании Campos и соавт. (2009) 130 постменопаузальных женщин с РГЖ поздних стадий рандомизировали для получения анастрозола или экземестана длительностью не менее 8 нед. В другой похожей работе 103 пациентки с распространенным РГЖ принимали анастрозол или экземестан до прогрессирования заболевания (Llombart-Cussac et al., 2012). В обоих исследованиях была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность экземестана и анастрозола. Rietma и соавт. (2010) провели не прямое сравнение различных ИА при метастатическом РГЖ и установили, что объективная частота ответа на летрозол и экземестан выше, чем на анастрозол.

Клиническое применение

Метастатический РГЖ. На момент установления диагноза метастазы присутствуют у 6% пациенток с РГЖ. У остальных больных, у которых диагностируют предположительно локализованный первичный РГЖ, вероятность развития метастазов составляет 20–50%, причем последние могут выявляться и через 20 лет после лечения (Lu et al., 2009).

Гормонотерапия метастатического РГЖ, положительного по ER/PR, в отношении эффективности не уступает, а в ряде случаев и превосходит химиотерапию (Gluk, 2009). Кроме того, по сравнению с цитотоксической терапией гормональное лечение переносится лучше. Современные ИА, включая экземестан, обладают клиническими преимуществами над более старыми препаратами, такими как тамоксифен и ИА I-II поколений (Smith, Dowsett, 2003; Coombes et al., 2004; Lonning, 2004; Howell et al., 2005; Jakesz et al., 2005; Thurlimann et al., 2005).

Эффективность экземестана в 1-й линии терапии метастатического РГЖ была продемонстрирована в исследовании III фазы EORTC (Paridaens et al., 2008). Целью этого рандомизированного открытого исследования III фазы было оценить эффективность и переносимость экземестана по сравнению с таковыми тамоксифена у постменопаузальных женщин (n=371) с гормонозависимым метастатическим РГЖ. Общая частота ответа была выше в группе экземестана; по общей выживаемости (ОВ) группы не различались. Необходимо отметить, что в отдельных исследованиях трех современных ИА статистически значимые различия в ОВ по сравнению с тамоксифеном отсутствовали. Однако метаанализ этих исследований показал, что при использовании в 1-й линии терапии ER/PR-положительного РГЖ достоверно лучшие показатели ОВ обеспечиваются при назначении ИА. Таким образом, по сравнению с тамоксифеном современные ИА, такие как экземестан, считаются более эффективными препаратами 1-й линии терапии.

Ингибиторы ароматазы III поколения также более эффективны, чем синтетический прогестаген мегестрола ацетат. Последний ранее применялся в качестве стандартной 2-й линии гормонотерапии у пациенток с РГЖ, резистентным к тамоксифену. Однако согласно результатам исследования III фазы было установлено, что применение экземестана во 2-й линии терапии после неэффективного лечения тамоксифеном обеспечивает значительно более высокую частоту объективного ответа по сравнению с мегестрола ацетатом (Kaufmann et al., 2000; Walker et al., 2013).

В исследовании EFECT у пациенток с РГЖ, рефрактерным к нестероидным ИА, выживаемость без прогрессирования и профили безопасности в группах экземестана и полного антагониста ER фулвестранта не различались (Chia et al., 2008).

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность экземестана у больных РГЖ с резистентностью к стероидным ИА (табл.). В среднем у 25–30% пациенток, которых переводили на терапию экземестаном, отмечали объективный ответ или стабилизацию заболевания на протяжении 6 мес и более.

В целом можно заключить, что экземестан является эффективным и обладающим хорошим профилем переносимости препаратом для назначения в 1-й линии терапии метастатического ER/PR-положительного РГЖ у постменопаузальных женщин.

Адьювантная терапия. Целью исследования IES было выяснить, улучшаются ли результаты лечения при переходе на прием экземестана после 2–3 лет терапии тамоксифеном по сравнению с продолжением приема тамоксифена до завершения 5-летнего периода адьювантной терапии ER/PR-положительного РГЖ ранних стадий (Coombes et al., 2004). В результате было продемонстрировано, что перевод на терапию экземестаном статистически значимо повышает безрецидивную выживаемость.

В исследовании TEAM оценивали отдаленные эффекты монотерапии экземестаном длительностью 5 лет и перевода на прием экземестана с тамоксифена до достижения общей продолжительности лечения также 5 лет (van de Velde et al., 2011). Результаты показали отсутствие достоверной разницы в безрецидивной и общей выживаемости между группами.

В исследовании NSABP-B33 постменопаузальных женщин с РГЖ, завершивших 5-летнюю терапию тамоксифеном без рецидива заболевания, рандомизировали для получения экземестана или плацебо на протяжении 5 лет (Mamounas et al., 2008). После наблюдения в среднем 30 мес отмечалось статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости.

Результаты вышеуказанных клинических исследований с экземестаном, а также данные, полученные при изучении других современных ИА, свидетельствуют о том, что назначение ИА (сразу в качестве монотерапии или после 2–3 лет приема тамоксифена) следует рассматривать как стандартную адьювантную терапию для постменопаузальных пациенток с РГЖ, достоверно превосходящую по эффективности монотерапию тамоксифеном.

Выводы

Экземестан – единственный стероидный ингибитор ароматазы III поколения. Препарат имеет хороший профиль переносимости и применяется в качестве стандартной терапии 2-й линии у постменопаузальных пациенток с РГЖ. Кроме того, подтверждена эффективность экземестана при использовании в 1-й линии терапии метастатического РГЖ. Экземестан также применяется в адьювантной терапии РГЖ, при этом возможны различные варианты лечения: монотерапия длительностью 5 лет, перевод с терапии тамоксифеном на экземестан или продленный прием экземестана после завершения 5-летней адьювантной терапии. В отношении противоопухолевой эффективности при РГЖ поздних стадий экземестан не проявляет перекрестной резистентности с нестероидными ИА, такими как летрозол и анастрозол, благодаря чему предоставляет дополнительное терапевтическое окно возможностей при любой последовательности назначений. Важно, что в отличие от тамоксифена экземестан не повышает риск таких осложнений, как нежелательные изменения эндометрия и тромбоемболии. В целом экземестан может рассматриваться как ценное дополнение к современному арсеналу лечения на всех стадиях РГЖ.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

Van Asten K., Neven P., Lintermans A., Wildiers H., Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jan 16; 21 (1): R31-49.

Таблица. Эффективность экземестана при РГЖ, рефрактерном к стероидным ИА

Исследование	Количество пациенток, n	Первый ИА	Второй ИА	Выживаемость без прогрессирования	Частота объективного ответа, %	Клиническая польза, %
Thurlimann et al. (1997)	78	Аминоглютетимид	Экземестан	21 нед	26	39
Lonning et al. (2000)	241	Аминоглютетимид, анастрозол, летрозол, ворозол	Экземестан	14,7 нед	6,6	24,3
Bertelli et al. (2005)	23	Анастрозол, летрозол	Экземестан	5,1 мес	8,7	43,5
Iaffaioli et al. (2005)	50	Анастрозол	Экземестан	5 мес	8	44
Gennatas et al. (2006)	60	Анастрозол, летрозол	Экземестан	3,2 нед	20	38,3
Mayordomo et al. (2006)	12	Анастрозол	Экземестан	4,4 мес	Не сообщалась	Не сообщалась
Steele et al. (2006)	108	Анастрозол, летрозол	Экземестан	18 мес	5	46
Carlini et al. (2007)	30	Анастрозол, летрозол	Экземестан	4 мес	Не сообщалась	46,6
Chin et al. (2007)	31	Анастрозол, летрозол	Экземестан	3,2 мес	19,4	54,8
Mauriac et al. (2009)	184*	Анастрозол, летрозол	Экземестан	2,8 мес	4,4	27,2
Baselga et al. (2012)	239	Анастрозол, летрозол	Экземестан	4,1 мес	0,4	64,8

*Пациенты с висцеральными метастазами.