

Вопросы реабилитации и профилактики нежелательных явлений у больных, страдающих раком молочной железы и получающих антиэстрогенную терапию

С. В. СТРАЖЕВ¹, П. В. КОПОСОВ², А. В. БЕЛОНОГОВ³

¹ Онкологический диспансер № 3, Москва

² Городская поликлиника № 205, Москва

³ Городская поликлиника № 58, Москва

Problems of Rehabilitation and Prophylaxis of Adverse Reactions to Antiestrogen Therapy in Patients with Breast Cancer

S. V. STRAZHEV, P. V. KOPOSOV, A. V. BELONOGOV

Oncologic Dispensary No. 3, Moscow

Municipal Polyclinic No. 205, Moscow

Municipal Polyclinic No. 58, Moscow

Описаны принципы проведения специфических реабилитационных мероприятий у пациенток, страдающих гормоночувствительным раком молочной железы, в зависимости от вида антиэстрогенной гормонотерапии. С учётом различного механизма действия блокаторов антиэстрогенного воздействия — блокирования рецепторов эстрогенов, ингибирование ароматазы препаратами стероидного и нестероидного класса — разработаны программы реабилитации в зависимости от различного спектра побочных явлений антиэстрогенной терапии.

Ключевые слова: специфическая реабилитация, рак молочной железы, антиэстрогенные препараты.

The principles of specific rehabilitation in females with hormone sensitive breast cancer depending on the type of the antiestrogen hormonotherapy are described. According to the different mechanisms of action of the antiestrogen blockers impact (blocking of estrogen receptors, steroid and nonsteroid aromatase inhibition) programs for rehabilitation depending on the different spectra of antiestrogen therapy side effects were designed.

Key words: specific rehabilitation, breast cancer, antiestrogens.

Стандартом лечения гормонально-зависимого рака молочной железы (РМЖ) как в адъювантном режиме, так и при самостоятельном лечении распространённых форм стало использование гормонотерапии. Этот вид лечения за последние 40 лет эволюционировал и требует определённых клинических навыков как по его применению, так и при профилактике различного вида осложнений [1—14].

Наиболее важными антиэстрогенными препаратами в настоящее время являются:

- ингибиторы эстрогеновых рецепторов — тамоксифена цитрат, фульвестрант (Фазлодекс®);
- селективные нестероидные ингибиторы ароматазы — анастрозол (Аримидекс®), летрозол (Фемара®);
- стероидные ингибиторы ароматазы — экземестан (Аромазин®);

— прогестины — медроксипрогестерона ацетат (Провера®, Депо-Провера®), мегестрола ацетат (Мегейс®).

В последнее десятилетие мы становимся свидетелями того, что подходы к эндокринной терапии РМЖ изменяются кардинально, акцент делается на применение ингибиторов ароматазы [15—20], что требует разработки научно обоснованных специфических профилактических и реабилитационных мероприятий по коррекции побочных эффектов новой группы препаратов. Огромного внимания заслуживают последствия снижения уровня эстрогенов в организме в течение длительного времени. После того как появилось несколько сообщений о повышенной частоте кардиологических заболеваний и смертей при использовании селективных ингибиторов ароматазы по сравнению с использованием тамоксифена [14, 21—23], особое внимание во многих исследованиях стало уделяться кардиологической безопасности применения антиэстрогенной гормонотерапии.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул. 3а. Редакция журнала

Механизм действия тамоксифена состоит из двух составляющих [1, 9, 10, 24]. К первой относится конкурентное блокирование эстрогеновыми рецепторами (ЭР), что позволяет получить эффект у 50—70% пациенток с положительными ЭР. На наличии ЭР в опухоли построено прогнозирование ответа на эндокринную терапию клеток рака молочной железы. Вторым механизмом действия тамоксифена является влияние на факторы роста опухоли (трансформирующий фактор роста — альфа, бета, инсулиноподобный фактор роста-1), а также возможность препарата ускорять апоптоз эстрогензависимых пролиферирующих клеток и снижать метастазирующий потенциал опухоли путём замедления неопластического роста.

Факторы роста влияют на клетки, вступившие в клеточный цикл деления. Для их перехода из G0 в следующую фазу клеточного цикла необходимо присутствие следующих факторов: тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов. Продвижение компетентной клетки через G1-фазу (длительность которой лимитирует скорость пролиферации клеток) происходит под влиянием факторов прогрессии: инсулиноподобного и эпидермального, а также трансформирующего факторов роста. Следовательно, развитие клетки происходит при синергическом действии факторов роста в определенной последовательности и сочетании. Предполагается, что действие тамоксифена на клетки, развивающиеся под влиянием факторов роста, происходит через рецепторы эстрогена.

Лечебное действие тамоксифена при раке молочной железы является доказанным фактом [9, 10, 24, 25]. Однако препарат влияет также и на другие параметры и функции организма, что было показано в экспериментах на животных и при обследовании людей, принимающих тамоксифен [2]. Во-первых, следует отметить влияние тамоксифена на минеральную плотность костной ткани. Согласно полученным результатам, в группе больных, получавших плацебо, наблюдалось большее снижение плотности костной ткани по сравнению с группой больных, получавших тамоксифен в постменопаузе. Следует отметить, что у женщин репродуктивного возраста тамоксифен вызывает значительное снижение минеральной плотности костной ткани. Механизм развития данного эффекта основан на антиэстрогенном действии тамоксифена. В связи с этим представляется необходимым продолжать наблюдение за состоянием костной ткани у женщин в репродуктивном и постменопаузальном возрасте при продолжительном приёме тамоксифена [21, 26].

Во-вторых, при приёме тамоксифена происходит снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 15% и снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [26—28]. Эти данные были подтверждены в ходе 9 клинических иссле-

дований. Уровень холестерина и ЛПНП снижался у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Наблюдалось снижение заболеваемости сердечно-сосудистой системы, а также снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях, проводившихся в Шотландии и Швеции, получены документально подтвержденные данные о значительном снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных, принимавших тамоксифен [25, 29]. Тем не менее изучение этого вопроса продолжается, так как влияние тамоксифена на уровень холестерина ещё всесторонне не изучено.

Наряду с положительными вторичными эффектами тамоксифена существуют данные об отрицательном влиянии на организм животных и человека. Так, в эксперименте было установлено, что тамоксифен обладает канцерогенным действием, вызывая развитие рака печени у крыс, что связано с образованием олигонуклеотидов. Образование «обрывочных» нуклеотидов возможно и в гепатоцитах человека, но разница в том, что в организме человека и крысы имеются большие различия в процессах метаболизма и детоксикации: в организме человека эти процессы протекают более интенсивно, и в результате таких различий вероятность развития рака печени у человека ничтожно мала. У женщин, получающих тамоксифен, не было зарегистрировано ни одного случая развития рака печени. Проведённые исследования показывают [12], что при приёме стандартной дозы тамоксифена 20 мг/сут не увеличивается заболеваемость раком у пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном в течение 10 лет. При более высокой дозе приёма — 40 мг/сут отмечалось увеличение случаев развития рака ЖКТ. По результатам пилотного исследования, было отмечено 15 случаев появления злокачественных опухолей, не относящихся к раку молочной железы и раку эндометрия, однако статистически значимых различий в группе пациентов, принимавших тамоксифен, и в группе пациентов, принимавших плацебо, не было.

Документально подтверждено влияние тамоксифена на эндометрий. Впервые эти данные появились в Швеции, где при приёме тамоксифена в суточной дозе 40 мг отмечалось увеличение случаев развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе в 6 раз. При ретроспективном анализе канцерогенного эффекта тамоксифена у женщин в постменопаузе, принимавших его в суточной дозе 20 мг в течение 2—5 лет, оказалось, что риск развития рака эндометрия увеличивался в 2 раза. Имеются сведения о том, что тамоксифен вызывает изменения эндометрия доброкачественного характера, которые могут проявляться в виде гиперплазии, полипов, а также появления кист и миом. Такие изменения отмечаются у 30% женщин, принимавших тамокси-

фен, однако они не свидетельствуют о повышении частоты рака эндометрия, но появление этих гинекологических осложнений может повлечь за собой развитие клинической симптоматики и увеличение числа гистерэктомии у таких пациенток [30–32].

Практически во всех исследованиях, целью проведения которых было выявить частоту возникновения рака эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, были получены данные о том, что приём тамоксифена не увеличивает частоту развития рака эндометрия. Довольно показательным в этом смысле является пилотное исследование, проведённое Powles и Ashley в 1994 г. [29]. У 40% женщин, участвовавших в этом исследовании, отмечалось утолщение эндометрия (более 8 мм). Эти изменения диагностировались при помощи УЗИ трансвагинальным датчиком. При сравнении с группой, принимавшей плацебо, такое утолщение отмечалось только у 5% женщин. Утолщение эндометрия классифицировалось как гиперплазия, индуцированная тамоксифеном, которая может стать атипической, что повышает риск развития рака. Однако при сравнении результатов, полученных в группе тамоксифена и в группе плацебо, оказалось, что рак эндометрия развился только у 5 женщин в обеих группах. Статистические различия по риску развития рака эндометрия незначительны, что позволяет сделать вывод об отсутствии серьёзного повышения частоты развития рака этой локализации при продолжительном лечении тамоксифеном. Единственно разумный вывод, который можно сделать по данным исследований, изучающих развитие рака эндометрия на фоне приёма тамоксифена — это вердикт шотландских ученых: «не доказано» [12].

При приёме тамоксифена возможно повышение уровня азота мочевины, увеличение активности щелочной фосфатазы, повышение уровня билирубина, креатинина, развитие тромбоцитопении и лейкопении, а также тромбообразований. Необходимо научиться бороться с этими явлениями, наметив пути специфической профилактики. В настоящее время имеются сообщения о множестве лечебных средств, однако единой тактики лечения не существует. Заканчивая тему побочных эффектов тамоксифена, хочется еще раз подчеркнуть, что по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами он обладает наименьшим количеством побочных реакций и довольно хорошо переносится практически всеми больными.

В последнее десятилетие в арсенале онкологов появились нестероидные ингибиторы ароматазы, все чаще используемые как для адъювантной гормонотерапии, так и для самостоятельного лечения. К настоящему времени существует мнение, что использование нестероидных ингибиторов ароматазы более эффективно, чем тамоксифена, а спектр их безопасности значительно уже [14, 28, 31, 33–40].

Двойное-слепое рандомизированное исследование BIG 1-98 (The Breast International Group 1-98, Международная группа по изучению рака молочной железы) III фазы проведено для сравнения эффективности тамоксифена и летрозолола в качестве препаратов для инициального адъювантного лечения инвазивного операбельного РМЖ, имеющего эстрогенные и/или прогестероновые рецепторы, у женщин в постменопаузе [13, 36, 39, 41–43]. Исследование проведено на популяции из 8010 женщин. Рандомизация проводилась по 4 возможным схемам адъювантного лечения:

- монотерапия летрозолом в течение 5 лет;
- монотерапия тамоксифеном в течение 5 лет;
- летрозол в течение 2 лет, затем тамоксифен в течение 3 лет;
- тамоксифен в течение 2 лет, затем летрозол в течение 3 лет.

Две группы инициального приёма летрозолола сравнивали с двумя группами инициального приёма тамоксифена. Помимо названных препаратов, влияющих на гормональный статус, приблизительно четверть больных получали другие виды лекарственного противоопухолевого лечения. Лучевая терапия проведена более чем у 70% больных. Главным критерием для сравнения эффективности лечения считалась бессобытийная выживаемость. Её определяли на основании времени, прожитого больной без следующих событий: рецидив (местный, регионарный, в виде отдалённых метастазов), новый инвазивный рак в противоположной молочной железе, любой второй рак в другом органе (не в молочной железе), смерть без «событий», связанных с раком. В качестве второстепенных критериев выступали: общая выживаемость, выживаемость без системного РМЖ, частота второго рака другого органа (не молочной железы); показатели безопасности лечения. Медиана наблюдения составила 25,8 месяцев. Результаты лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты лечения по данным исследования BIG 1-98

Критерий сравнения	Объединённая группа больных, получавших летрозолола, %	Объединённая группа больных, получавших тамоксифен, %
5-летняя безрецидивная выживаемость	84,0	81,4
Бессобытийная выживаемость (за время наблюдения)	91,2	89,3
Общая выживаемость (за время наблюдения)	95,9	95,2
Выживаемость без системного РМЖ (за время наблюдения)	91,9	90,4

Таблица 2. Частота отдельных осложнений в исследовании BIG 1–98

Осложнение	Объединённая группа больных, получавших летрозол, %	Объединённая группа больных, получавших тамоксифен, %
Переломы	5,7	4,0
Тромбоэмболии	1,5	3,5
Кровотечения из половых путей	3,3	6,6
Гиперхолестеринемия во время лечения	43,6	19,2
Тяжёлые кардиальные осложнения	2,1	1,1

Таблица 3. Серьёзные нежелательные явления в период лечения и после лечения до рецидива в популяции оценки безопасности (частота случаев в год)

Показатель	Во время лечения		После лечения	
	анастрозол	тамоксифен	анастрозол	тамоксифен
Период наблюдения (человеко-лет)	12781	12331	9351	9448
Все серьёзные нежелательные явления	1054 (8,25)	1125 (9,12)	356 (3,81)	339 (3,59)
Рак эндометрия	4 (0,03)	12 (0,10)	1 (0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	34 (0,27)	33 (0,27)	26 (0,4)	28 (0,30)
Инсульт	20 (0,16)	34 (0,28)	22 (0,24)	20 (0,21)
Эпизоды переломов	357 (2,93)	234 (1,90)	146 (1,56)	143 (1,51)

Примечание. В скобках — %.

Вероятность наступления события оказалась достоверно ниже в группе летрозола (отношение риска 0,81). Преимущество группы летрозола особенно было выражено в сниженной частоте отдалённых метастазов (отношение риска 0,73). При этом указанные две группы достоверно не различались по кумулятивной частоте рака другого органа (не молочной железы). Кумулятивная частота смерти без предшествующих событий, связанных с раком, была несколько выше в группе летрозола (1,4% через 3 года после рандомизации) в сравнении с группой тамоксифена (0,9%), но это различие не было статистически значимым. Общая выживаемость была немного выше в группе летрозола, но это различие также не являлось статистически значимым. Общая частота угрожающих жизни или фатальных осложнений лечения была одинаковой в обеих объединённых группах (по 1,7%). Однако наблюдались достоверные отличия по частоте следующих осложнений, представленных в табл. 2.

Кроме того, в группе тамоксифена достоверно чаще встречались приливы жара и потливость, а в группе летрозола — артралгия различной степени выраженности. Болеестораживающим показателем является частота случаев смерти, не связанных с осложнением рака. В группе тамоксифена, по сравнению с группой Фемары® (летрозол), было больше случаев смерти (192 против 166), а также больше случаев смерти, связанных с опухолью (154 против 111 соответственно). Между тем необходимо обратить внимание на то, что частота случаев смерти, которым не предшествовало событие, связанное с опухолью, была выше в группе Фемары® (1,4%, $n=55$), чем в группе тамоксифена (0,9%, $n=38$, $p=0,077$). Из этих смертей в группе Фемары® было 7 случаев и один в

группе тамоксифена, имевших цереброваскулярный генез. Непосредственная причина смерти была сердечно-сосудистой у 13 пациентов в группе Фемары® и у 6 пациентов в группе тамоксифена. Не было обнаружено различий в смертности сердечно-сосудистого генеза неустановленной этиологии (10 случаев смерти в каждой группе) или от венозного тромбоза (2 случая смерти в каждой группе). Частота нежелательных явлений со стороны сердца была несколько ниже в группе тамоксифена. Среди 3975 пациенток, леченных Фемарой®, частота таких нежелательных явлений составила 4,1 против 3,8% среди 3988 пациенток, которые получали тамоксифен. Вместе с тем в группе тамоксифена частота тромбоэмболии (2,1%) была значимо выше, чем в группе Фемары® (0,8%) ($p<0,0001$). И наоборот, в группе Фемары® было больше сердечных нежелательных явлений III–IV степени тяжести, чем в группе тамоксифена: 2,1 против 1,1% соответственно ($p=0,0003$). В исследовании BIG-I-98 [42] рецидивы отдалённых метастазов, а также случаи смерти сердечного/цереброваскулярного генеза возникали довольно рано.

Следует отметить, однако, что аналогичная тенденция наблюдалась в исследовании АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) [23, 44, 45], в котором изучали лечение другим ингибитором ароматазы — Аримидексом® (анастрозол) как на фоне монотерапии или в комбинации с тамоксифеном (табл. 3).

По сравнению с терапией тамоксифеном, лечение ингибиторами ароматазы сопровождается меньшим риском тромбоэмболических осложнений, однако есть некоторые свидетельства того, что при лечении этими препаратами может повышаться риск сердечно-сосудистых осложнений.

Необходимо уделять больше внимания этому вопросу и дать более чёткий ответ на него. В настоящее время нет информации, которая позволила бы определить, является ли указанная тенденция долгосрочной, и, кроме того, пока не представляется возможным сопоставить конкретные ингибиторы ароматазы по степени связанного с ними сердечно-сосудистого риска. Остается лишь подтвердить наличие определённых свидетельств того, что с каждым из этих препаратов могут быть связаны различные сердечно-сосудистые осложнения.

Различие между частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациенток возможно обусловлено протективным эффектом тамоксифена, а не негативным влиянием Фемары. Другие крупные исследования продемонстрировали снижение уровня липидов и уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений среди женщин, леченных тамоксифеном, тогда как в исследовании MA-17, касавшемся сравнения Фемары® и плацебо, между двумя лечебными группами не было обнаружено различия в уровнях липидов [46]. Таким образом, то, что мы наблюдаем в клинических исследованиях, касающихся сравнения ингибиторов ароматазы и тамоксифена, может представлять собой протективный эффект последнего.

Обнаруженное в исследовании BIG-I-98 [42] 14% улучшение общей выживаемости не является статистически достоверным, однако подгрупповой анализ выявил интересные и потенциально полезные тенденции в плане общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Например, отношение рисков безрецидивной выживаемости у женщин, которые ранее получали химиотерапию, было лучше, чем у женщин, не получавших химиотерапию (0,70 против 0,85). Кроме того, пациентки с вовлечением лимфатических узлов лучше отвечали на лечение, чем пациентки с интактными лимфатическими узлами (ОР 0,71 и 0,99 соответственно). Наконец, отмечено небольшое и статистически недостоверное увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями, позитивными по рецепторам к эстрогенам и прогестерону, по сравнению с женщинами, у которых опухоли не имели рецепторов к прогестерону. Как и ожидалось, у женщин, получавших тамоксифен, частота тромбозов, ночной потливости и влажливости кровотоков была выше, чем у женщин, леченных Фемарой®. Кроме того, у женщин в группе тамоксифена была выше частота приливов, ночной потливости и влажливости кровотоков. Гистологическое исследование эндометрия потребовалось у 72 женщин в группе Фемары® и у 288 женщин в группе тамоксифена.

На конференции ASCO (2005) [23, 41] были также впервые представлены данные о частоте болей в костях и суставах и о частоте патологиче-

ских изменений эндометрия у пациенток, леченных Фемарой®. Известно, что ингибиторы ароматазы снижают минеральную плотность костной ткани, и настоящее исследование показало, что у женщин, получавших Фемару®, частота переломов костей была выше, чем у пациенток, получавших тамоксифен (5,7 против 4,0%). Это соответствует 2,2 переломов на 100 пациенток в год в группе Фемары® и 1,5 переломов на 100 пациенток в год в группе тамоксифена. Боль в суставах тоже чаще наблюдалась у пациенток, леченных Фемарой®, чем получавших тамоксифен: 20,3 и 12,3% соответственно. Лечебные группы отличались по частоте гиперхолестеринемии (43,5% в группе Фемары и 19,1% в группе тамоксифена) [32, 46]. Следует отметить, однако, что гиперхолестеринемия была выражена слабо (т. е. I или II степени). В любом случае риск гиперхолестеринемии был таким, что в соответствии с современными представлениями, рекомендуется регулярное определение липидного профиля у женщин, которых лечат Фемарой®. Несмотря на то что частота таких осложнений, как ишемия миокарда, была низкой (1 случай на 100 женщин), необходимо проведение дополнительных исследований для определения влияния терапии Фемарой® на частоту указанных осложнений.

В целом исследование BIG-I-98 продемонстрировало превосходящий эффект Фемары®, по сравнению с тамоксифеном, в отношении снижения риска рецидива РМЖ у женщин в постменопаузе. Помимо того, Фемара® значительно снизила риск развития отдалённых метастазов. В исследовании BIG-I-98 обнаружена более высокая частота переломов костей у женщин, леченных Фемарой®, однако другие исследования, представленные на конференции ASCO, показали, что снижение массы костной ткани, вызываемое противоопухолевой терапией, можно предотвратить с помощью бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота [41]. Наконец, говоря о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений у женщин, которых лечили Фемарой®, была выше, чем у получавших тамоксифен, следует отметить, что этот эффект, по всей видимости, присущ всему классу ингибиторов ароматазы и что в настоящее время проводятся исследования, направленные на выяснение причин данного феномена. В сравнении с лечением тамоксифеном применение летрозолола у женщин в постменопаузе с инвазивным операбельным РМЖ, имеющим эстрогенные и/или прогестероновые рецепторы, повышает безрецидивную выживаемость. Однако дальнейшего изучения заслуживает проблема повышенной частоты переломов костей и кардиальных осложнений у больных, принимавших летрозол, пути их профилактики и специфической реабилитации.

Дефицит эстрогенов способствует возникновению менопаузального остеопороза. Показано, что

анастрозол и летрозол усиливают костную резорбцию, но их применение не увеличивало частоту остеопороза. В исследовании [47] у большего числа женщин в группе летрозола, по сравнению с группой плацебо, впервые был диагностирован остеопороз во время этой терапии, и, кроме того, костные переломы возникли у несколько большего числа женщин в группе летрозола (3,6%), чем в группе плацебо (2,9%). Однако нужно отметить, что, вследствие досрочного прекращения нашего исследования, эти данные могут занижать долгосрочное влияние летрозола на костный метаболизм. В настоящее время исследуется эффективность добавления бисфосфонатов к лечению ингибиторами ароматазы. До получения результатов этих исследований мы рекомендуем, чтобы женщины, получающие длительную терапию летрозолом, принимали кальций и витамин D в соответствии с правилами профилактики остеопороза и чтобы у таких пациенток врачи осуществляли мониторинг минеральной плотности костной ткани.

В группе летрозола чаще наблюдались такие побочные эффекты, как приливы, артрит, артралгия и миалгия, которые, однако, были слабо выраженными. Лишь небольшая часть женщин отказалась от продолжения приёма летрозола из-за токсических эффектов. Последствия таких эффектов можно было бы более точно оценить путём анализа данных о качестве жизни пациенток, но из-за преждевременного прекращения исследования эти данные не представлены [42].

Рак эндометрия отчасти является эстроген-зависимым и может быть редким осложнением терапии тамоксифеном, которое иногда возникает даже после отмены этого препарата. В исследованиях частота вагинальных кровотечений была значимо ниже в группе летрозола, чем в группе плацебо. В связи с этим было бы интересно провести дополнительные исследования, чтобы установить, действительно ли летрозол снижает риск развития рака эндометрия. С другой стороны, не изучены последствия длительного воздействия ингибиторов ароматаз на минеральную плотность костной ткани и липидный спектр крови. Также неизвестна эффективность ингибиторов ароматаз у женщин в менопаузе.

Аромазин® (экземестан) — стероидный ингибитор ароматазы (ИА), необратимо блокирующий конверсию андрогенов в эстрогены в тканях у женщин в менопаузе. Проведённые исследования продемонстрировали эффективность Аромазина® во 2-й линии терапии после прогрессирования РМЖ на фоне приёма тамоксифена, в 3-й линии (после тамоксифена и мегестрола ацетата) при прогрессировании РМЖ на фоне гормонотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы [22, 27, 35, 47—49]. При разработке проекта протокола IES, сравнивавшего адъювантную гормо-

нотерапию тамоксифеном в течение пяти лет с назначением Аромазина (после двух-трех лет приёма тамоксифена) до пяти лет, исследователи основывались на теоретических предположениях, позволявших ожидать преимущества раннего перехода с тамоксифена на ИА. Адъювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение двух лет увеличивала безрецидивную и общую выживаемость, причём при длительном наблюдении (более 10 лет) это преимущество сохранялось. Максимальный эффект адъювантного применения тамоксифена реализуется в течение первых двух лет. В этом случае логично переходить на ИА, так как их эффективность во 2-й линии лечения после тамоксифена доказана. Последовательное применение тамоксифена и ИА позволяет помимо всего прочего избежать развития рака эндометрия, отмечаемого при длительном приёме тамоксифена, и использовать позитивный эффект последнего на костный метаболизм и липидный профиль.

Е. Vria и соавт. [33] опубликовали анализ пяти адъювантных протоколов, в которых применялись ИА, такие как экземестан, анастрозол и аминоглютетемид, после двух-трех лет гормонотерапии тамоксифеном, включавших 8794 больных РМЖ. Отмечено статистически значимое преимущество перехода на ИА: риск любого нежелательного явления снижился на 3,8%, уменьшалось количество местных рецидивов и отдалённых метастазов, преимущество в общей выживаемости было достоверным и составило 1,2%. Назначение ИА также уменьшало количество случаев развития других онкологических заболеваний, кроме РМЖ, хотя причина этого не ясна.

В протоколе IES [35] женщины в постменопаузе, которым проводилось радикальное хирургическое лечение по поводу РМЖ, с позитивным или неустановленным рецепторным статусом опухоли. Затем пациентки получали адъювантную гормонотерапию тамоксифеном в течение двух-трех лет, после чего проводилась рандомизация двойным слепым методом с продолжением гормонотерапии Аромaziном® в дозе 25 мг/сут или тамоксифеном в дозе 20 мг/сут до пяти лет. В исследовании были включены 4724 пациентки, из которых 2352 рандомизированы в группу Аромазина®, 2372 — в группу тамоксифена. Средний срок наблюдения составил 55,7 месяца.

В группе больных, получавших Аромазин®, отмечено повышение вероятности безрецидивной выживаемости на 24%, абсолютная разница между двумя группами в пользу Аромазина® по этому показателю составила 3,4% после пяти лет наблюдения (после 2,5 лет наблюдения — 3,2%, преимущество сохраняется после окончания лечения).

Лечение Аромaziном® способствовало также повышению продолжительности жизни на 15% в сравнении с тамоксифеном, абсолютная разница

составила 1,2% ($p=0,08$) после пяти лет наблюдения (после 2,5 лет наблюдения — 0,8%). При анализе в подгруппе с положительными/неизвестными рецепторами эстрогенов отмечено статистически значимое ($p=0,04$) уменьшение риска смерти на 17%. Кроме того, лечение Аромазином® снизило риск развития рака другой молочной железы на 44%, отдалённых метастазов — на 18%. Частота отказов от лечения, обусловленных побочными эффектами или нежеланием пациентки, была примерно одинаковой в обеих группах. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы, утомляемость, головная боль (их частота в обеих группах была одинакова) и артралгии (чаще отмечались у пациенток, принимавших Аромазин®: 13 против 8%). С точки зрения профилактики и специфической реабилитации при гормонотерапии аромозином профиль сердечно-сосудистых осложнений в целом не различался по группам, тромбоемболические осложнения чаще наблюдались у больных, продолжавших приём тамоксифена (3,1 против 1,9%; $p=0,01$). Осложнения гинекологического плана чаще встречались также в группе больных, продолжавших приём тамоксифена.

По данным доклинических исследований, а также отдельных клинических наблюдений [17, 26, 35], экземестан способствовал повышению плотности костной ткани, что было обусловлено стероидной структурой препарата и образованием слабого андрогенного метаболита 17-гидроэземестана. Однако у больных, получавших Аромазин® в протоколе IES, остеопороз, переломы костей и костно-мышечные осложнения наблюдались чаще, чем у продолжавших приём тамоксифена. Исследование костных маркёров и плотности костной ткани продемонстрировало, что переход на приём Аромазина® сопровождается снижением плотности костной ткани преимущественно в течение первых 12 месяцев от начала применения препарата, что может быть обусловлено потерей протективного влияния тамоксифена, затем снижение плотности костной ткани замедляется. В то же время при ретроспективном сравнении с другими адъювантными протоколами, предусматривающими применение ИА, создается впечатление, что Аромазин® снижает плотность костной ткани в меньшей степени, чем анастрозол или летрозол [26]. Это подтверждено данными опубликованного ранее сравнительного исследования костных маркёров при применении различных ИА у добровольцев [46].

Таким образом, в группе больных, перешедших на приём Аромазина®, отмечено меньше смертей как от РМЖ, так и по другим причинам, реже развивались другие онкологические заболевания, в том числе рак матки, желудочно-кишечного тракта, лёгкого и пр.

У 55 больных РМЖ, 27 из которых получали тамоксифен, а 28 — Аромазин® после тамоксифена, G. Francini и соавт. [50] изучали влияние гормонотерапии на строение тела и липидный профиль. Обследование больных проводили перед рандомизацией, а также через 6 и 12 месяцев после таковой. При отсутствии изменений в калорийности пищи за время исследования у больных, перешедших на приём Аромазина®, отмечалось снижение жировой массы тела с повышением соотношения безжировой и жировой масс, а также уменьшение веса (у пациенток, продолжавших приём тамоксифена, вес оставался без изменения). В группе Аромазина® снизился уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, а уровень липопротеидов низкой плотности увеличился. Все выявленные различия были статистически значимы.

Применение Аромазина® (экземестана) в адъювантном режиме у больных РМЖ в менопаузе после двух-трехлетней гормонотерапии тамоксифеном позволило в сравнении с пятилетней монотерапией тамоксифеном повысить безрецидивную выживаемость, снизить количество местных рецидивов, отдалённых метастазов, уменьшить риск развития рака другой молочной железы. У больных, получавших Аромазин®, реже встречались тромбоемболические явления и гинекологические осложнения. Следует учитывать, что при длительном применении Аромазина® и других ИА необходимы контроль плотности костной ткани и профилактика остеопороза. Хотя целесообразность назначения ИА в адъювантном лечении РМЖ очевидна, оптимальная последовательность применения тамоксифена и ИА будет определена после получения данных других проводящихся в настоящее время рандомизированных исследований.

Заключение

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть следующее. Применение гормонотерапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы стало неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы у женщин. В многочисленных исследованиях выявлено статистически незначимое различие между группой ИА и группой тамоксифена по показателям выживаемости, по частоте сердечно-сосудистых осложнений, нарушений минерального обмена, жирового обмена и связанной с ними гиперхолестеринемии. Последняя увеличивает число сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо своевременно выявлять и корректировать побочные эффекты ингибиторов ароматаз, для чего нужно создавать методологические подходы для выявления этих грозных осложнений, разработать принципы и методы специфической реабилитации данной категории пациенток.

С этой целью необходимы катамнестические и проспективные исследования по мониторингу этих осложнений, более длительное наблюдение за пациентками, получающими ИА, чтобы исключить возможность того, что эти препараты вызывают негативные сердечно-сосудистые и прочие эффекты, осуществлять текущий монито-

ринг побочных эффектов у женщин, получающих ИА, провести исследования, устанавливающие влияние этих препаратов на качество жизни, липидный профиль, минеральный обмен, и разработать специфическую индивидуальную программу реабилитации указанных выше побочных эффектов ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возный Э. К.* Рак молочной железы. Фармацевт вестн 1998; 19: 10—11.
2. *Горбунова В. А.* Рак молочной железы: проблемы гормонотерапии. Новый мед журн 1998; 2: 7—11.
3. *Моисеев В. М., Семиглазов В. Ф., Тюлядин С. А.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: 1997.
4. *Горбунова В. А.* Новые гормональные препараты для лечения рака. Материалы конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей», организованная ОНЦ РАМН при содействии ESMO, 9—10 декабря 1997, М. 30—35.
5. *Семиглазов В. Ф.* Стандарты лечения рака молочной железы (Сан-Галленб 2007). Совр онкол 2007; экстравыпуск: 3—7.
6. *Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Бугрова И. Л. и др.* Оценка эффективности адъювантной системной терапии при выполнении органосохраняющего лечения рака молочной железы. Вопр онкол 1998; 4: 408—413.
7. *Arteaga C., Koli K., Dugger T. et al.* Reversal of tamoxifen resistance of human breast carcinomas *in vivo* by neutralizing antibodies to transforming growth factor-beta. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 46—53.
8. *Bermstein L., Deapen D., Cerhan J. et al.* Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. Breast Diseases 2000; 11: 213.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930—942.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451—1467.
11. *Plourde P. V., Dyroff M., Dosett M. et al.* Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. J Steroid Biochem Molec Biol 1995; 53: 175—179.
12. Scottish Cancer Trials Office (MRC): Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. Lancet 1987; 330: 171—175.
13. *Winer E. P. et al.* American Society of Clinical Oncology. Technology assessment of the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. Status Report 2002. J Clin Oncol 2002; 20: 3317—3327.
14. *Yates R. A., Dowsett M., Fisher G. V. et al.* Arimidex (ZD1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. Br J Cancer 1996; 73: 543—548.
15. *Baum M.* Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. Endocrine-Related Cancer 1999; 6: 231—234.
16. *Carlini P. et al.* Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation nonsteroidal aromatase inhibitors. Ann Oncol 2002; 13: Suppl 5: 48, abstr. 171P.
17. *Coombes R. C. et al.* A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal woman with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081—1092.
18. *Goss P. E., Ingle J. N., Martino S. et al.* Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1267—1271.
19. *Hayward J. L., Carbone P. P., Heuson J.-C. et al.* Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Cancer 1977; 39: 1289—1294.
20. *Howell A., Defriend D., Robertson J. et al.* Response to specific anti-oestrogen (ICI182, 780) in tamoxifen-resistant breast cancer. Lancet 1995; 345: 29—30.
21. *Dowsett M., Pfister C., Johnston S. et al.* Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. Breast Diseases 2000; 11: 212.
22. *Lonning P. et al.* Activity of Exemestane (Aromasin) in breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: phase II trial. J Clin Oncol 2000; 18: 2234—2244.
23. The ATAC trialists' group. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60—62.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365: 1687—1717.
25. *Lykkesfeldt A.* Mechanisms of tamoxifen resistance in the treatment of advanced breast cancer. Acta Oncol 1996; 35: 9—14.
26. *Banks L., Girgis S., Coleman R. et al.* Skeletal effect of exemestane in patients with breast cancer. J Bone Miner Res. 2005; 20 Suppl 1: S. 327.
27. *Jones S. et al.* Multicenter, phase II trial of Exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 3418—3425.
28. *Walton P. L., Yates R. A., Dukes M.* Arimidex: an overview of a new selective nonsteroidal aromatase inhibitor. In: Motta M, Serio M, eds. Sex Hormones and Antihormones in Endocrine Dependent Pathology: Basic Clinical Aspects. Proceedings of an International Symposium, Milano, 10—14 April 1994. Amsterdam, New York: Elsevier, 1994; 311—316.
29. *Stewart H. J., for the Scottish Breast Group.* Adjuvant tamoxifen duration in a randomized trial. Breast 1995; 4: 256.
30. *Fisher B., Jeong J. H., Bryant J. et al.* Treatment of lymph-node-negative oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from national surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Lancet 2004; 364: 858—868.
31. *Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N.* Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer. Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14: randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 684—690.
32. *Ingle J., Suman V., Johnson P. et al.* Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assesment of pharmacokinetic interaction in postmenopausal women. Breast Diseases 2000; 11: 210—211.
33. *Bria E., Ciccarese M., Giannarelli D. et al.* Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. Cancer Treat Rew 2006; 32: 325—32.
34. *Budzar A., Jonat W., Howell A. et al.* Anastrozole vs megestrol acetate in treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. / Cancer 1998; 83 (8) 15th Sep: 1142—52.
35. *Coombes R. C. et al.* First mature survival analysis of the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2 to 3 years of adjuvant tamoxifen. Presented at: American Society of Clinical Oncologists (ASCO) Annual Meeting 2006.
36. *Cuzick J., Howell A.* Optimal timing of use of an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 658.
37. *Jonat W., Zoladex T. M.* (Goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in premenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. The Europ J of Cancer 2000; 36: Suppl 5: 67.
38. *Kaufmann M. et al.* Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1399—1411.
39. *Punglia R. S., Kuntz K. M., Winer E. P. et al.* Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. J Clin Oncol 2005; 22: 5178—5187.

40. *Robertson J. F. R., Lee D.* Static disease (SD) of long duration (>24 weeks) is an important remission criteria in breast cancer patient treated with aromatase inhibitor «Arimidex» (anastrozole). *Breast Cancer Res and Treat* 1997; 46: 154: abstr. 214.
41. *Brufsky A. et al.* Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month BMD results of the Z-fast trial. Data presented at the 2005 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Orlando, FL, USA. Abstract 533.
42. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747—2757.
43. *Wasan K. M. et al.* The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. (NCIC CTG MA. 17L). *Ann Oncol* 2005; 16: 707—715.
44. АТАС trialists' Group. Эффективность адъювантной терапии анастрозолом и тамоксифеном у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы: анализ данных исследования АТАС при медиане времени наблюдения 100 мес. (перевод с англ.). *Lancet Oncol.*, 2008; 9: 45—53.
45. *Geiser J., Bernsten H., Ottestad L. et al.* Neoadjuvant treatment with anastrozol ('Arimidex') causes profound suppression of intra-tumor estrogen levels. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1999, 18 pp 82a Abs 311. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 15—18 May 1999.
46. *Subar M. et al.* Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover and lipid metabolism in healthy volunteers. *Proc ASCO* 2004, abstr. 8038.
47. *Gelmon K. A., Pritchard K. I.* Evaluating the impact of new data from aromatase inhibitor trials on clinical practice in early breast cancer: a Canadian thought leader perspective from drs. Karen Gelmon and Kathleen Pritchard. *Medscape Hematology-Oncology* 2006; 8: 2.
48. *Paridaens R. et al.* Mature results of a randomized phase II multicenter study of Exemestan versus Tamoxifen as first-line hormonal therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1391—1398.
49. *Paridaens R. et al.* First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients — A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc ASCO* 2004, abstr. 515.
50. *Francini G., Petrioli R., Montagnani A. et al.* Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006; 95: 153—158.