

АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Летягин, А.А. Волченко

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований у женщин. Количество заболевших в России составляет 38,2 на 100 000 населения. Пик развития РМЖ приходится на возраст от 50 до 60 лет, т.е. он поражает преимущественно женщин, находящихся в менопаузе. Значение гормональной терапии в общем комплексе лечебных мероприятий при РМЖ видно на примере применения антиэстрогена тамоксифена. Наиболее убедительным доказательством эффективности этого препарата в адьювантном лечении ранних стадий РМЖ являются данные общего обзора Оксфордского университета за 1998 г. Метаанализ данных 37 000 больных из 55 центров показал, что 5-летнее адьювантное лечение тамоксифеном сокращает частоту рецидивирования на 42%, а смертность на 25% [1]. Длительное применение тамоксифена может привести к развитию нежелательных побочных эффектов: тромбоза глубоких вен, гиперплазии эндометрия с переходом в рак. В экспериментах с клеточными линиями РМЖ человека выявлены клоны опухолевых клеток, становящиеся зависимыми от тамоксифена, т.е. стимулирующиеся к росту этим препаратом. Доказана возможность первичной резистентности к тамоксифену даже при рецепторположительных формах РМЖ [2]. Поэтому несмотря на несомненно высокую эффективность тамоксифена возникает необходимость исследовать другие препараты, которые не уступали бы тамоксифену и в то же время позволили бы избежать побочных нежелательных эффектов.

Появление нового поколения ингибиторов ароматазы, направленных на подавление основного пути продукции эстрогенов у женщин в менопаузе при РМЖ, предопределило возможное преимущество этого класса соединений над «золотым стандартом» гормонотерапии антиэстрогеном тамоксифеном. После получения положительных результатов терапии распространенных форм заболевания был проведен ряд работ по изучению эффективности ингибиторов ароматазы в адьювантной терапии. При этом данный класс препаратов использовался в качестве альтернативы тамоксифену, в комбинации с тамоксифеном, а также осуществлялся перевод больных на терапию анастрозолом после нескольких лет лечения тамоксифеном в адьювантном режиме.

АТАС (аримидекс, тамоксифен – монотерапия или их комбинация) [3] – это сравнительное двойное слепое рандомизированное исследование, в которое включены 9366 женщин в постменопаузе с локальным РМЖ. В рамках запланированного 5-летнего исследования пациентки были рандомизированы на 3 группы: 1-я – анастрозол 1 мг в день *per os* + плацебо; 2-я – тамоксифен 20 мг в день *per os* + плацебо; 3-я – анастрозол 1 мг + тамоксифен 20 мг в день. Главной целью исследования являлась оценка эффективности анастрозола по сравнению с таковой тамоксифена у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ; оценивали также безопасность и переносимость лечения в группах сравнения при медиане наблюдения 68 мес. Анализ исследования АТАС подтвердил преимущества в эффективности и переносимости анастрозола в качестве инициальной адьювантной терапии у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ.

Результаты исследований, посвященных оценке перехода на анастрозол после 2–3-летнего курса адьювантной терапии тамоксифеном по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном, также свидетельствуют в пользу перехода с тамоксифена на терапию ингибиторами ароматазы [4].

Е. Voccardo и соавт. [5] впервые предложили идею о переводе больных, получавших адьювантную терапию тамоксифеном, на лечение ингибиторами ароматазы. В проведенном рандомизированном исследовании после 2–3-летнего лечения тамоксифеном пациенты слепым методом распределялись на 2 группы: на тех, кому назначали анастрозол 1 мг в день, и тех, у кого продолжали терапию тамоксифеном 20 мг/сут. Общая продолжительность лечения составила 5 лет. Показатель безрецидивной выживаемости был основным в анализе эффективности лечения. Оценивали также общую выживаемость и безопасность проводимой терапии.

Все женщины ($n=488$) имели эстрогенположительную опухоль, медиана времени наблюдения составила 52 мес. На момент проведения анализа рецидивы заболевания зарегистрированы у 32 (14,2%) больных, получавших тамоксифен, и у 12 (5,4%) больных, леченных анастрозолом. При использовании тамоксифена по сравнению с анастрозолом отмечалось развитие большего числа вто-

рых первичных опухолей (10 и 5 случаев соответственно), включая 5 случаев рака эндометрия, а также смертельных исходов, не связанных с рецидивом заболевания. Таким образом, за последующие 36 мес в группе тамоксифена сообщили о случаях побочных эффектов 45 женщин по сравнению с 17 в группе с анастрозолом ($p=0,0002$). Безрецидивная выживаемость была значительно больше в группе анастрозола. Больше случаев, связанных с угрозой жизни или требующих госпитализации, отмечено в группе тамоксифена, чем в группе анастрозола (33 из 150 случаев против 28 из 203 случаев; $p=0,04$).

Из этого следует, что применение анастрозола после 2–3-летней терапии тамоксифеном в лечении больных ранним РМЖ в постменопаузе значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

R. Jakesz и соавт. (объединенные результаты ABCSG-8 и ARNO 95) [6] также изучали такой подход в лечении женщин в постменопаузе с гормонозависимым ранним РМЖ. Больных одной группы ($n=1618$) после 2-летней адъювантной терапии тамоксифеном (20 или 30 мг ежедневно) переводили на ингибитор ароматазы анастрозол в дозе 1 мг, больные другой группы ($n=1606$) продолжали принимать тамоксифен по 20 или 30 мг в адъювантном режиме. В этом исследовании оценивались безрецидивная выживаемость и число возникновения контралатерального РМЖ в группах сравнения.

В исследование были включены 3224 пациентки, медиана времени наблюдения составила 28 мес. Было отмечено 40% снижение риска рецидива в группе с анастрозолом по сравнению с группой тамоксифена (67 против 110 случаев; $p=0,0009$). Безрецидивная выживаемость спустя 3 года составила 92,7% для группы, получавшей тамоксифен, и 95,8% для группы, которая была переведена на анастрозол. Оба варианта лечения хорошо переносились. Среди женщин, у которых отмечено прогрессирование болезни,

частота рецидивов в виде отдаленных метастазов составила 62% ($n=110$). На долю контралатерального и развившегося на стороне поражения рецидивирования пришлось только 16% ($n=28$) в группе анастрозола и 23 % ($n=41$) в группе тамоксифена. При лечении тамоксифеном отмечено больше рецидивов заболевания, чем в группе пациенток, получающих анастрозол. Умерли 59 пациенток в группе тамоксифена и 45 в группе анастрозола.

Спустя 3 года общая выживаемость была немного выше в группе анастрозола (97%), чем в группе тамоксифена (96%), хотя это различие не достигало уровня статистической значимости ($p=0,16$).

Отмечалось значительно меньше тромбозов ($p=0,034$), эмболий ($p=0,064$) и случаев развития рака эндометрия ($p=0,069$) у пациенток, лечившихся анастрозолом, чем у получавших тамоксифен.

Метаанализ исследований ARNO, ABCSG и ITA показал статистически значимое улучшение показателей общей (кумулятивный риск 0,71; $p=0,038$) и безрецидивной выживаемости (0,59; $p<0,0001$) при назначении аримидекса после 2–3-летнего применения тамоксифена в качестве адъювантной терапии по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном.

Эти данные демонстрируют целесообразность перехода на использование анастрозола у пациентов, которые в течение двух лет получали адъювантную терапию тамоксифеном.

Полученные результаты указывают, что не следует проводить полный 5-летний курс лечения тамоксифеном перед переходом на ингибиторы ароматазы. Кроме того, более высокая частота рецидивов (особенно в течение 1–3 лет), побочных эффектов в группе тамоксифена еще раз доказывает, что наиболее эффективная и безопасная терапия ингибиторами ароматазы должна назначаться на возможно более ранних этапах лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–67.
2. Lykkesfeldt A. Mechanisms of tamoxifen resistance in the treatment of advanced breast cancer. *Acta Oncol* 1996;35:9–14.
3. 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;365:60–2.
4. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M. et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138–47.
5. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M. and other ITA trialists. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:10s (abstr).
6. Jakesz R., Jonat W., Gnani M.; for the ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–62.