

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АРОМАТАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АНТОНЕНКОВА Н.Н.

*ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»*

Резюме. В статье представлены современные данные о методике проведения эндокринотерапии больным раком молочной железы. В качестве способа лечения используются ингибиторы ароматазы. Приведены результаты адъювантной гормонотерапии с применением экземестана.

Ключевые слова: молочная железа, рак.

Abstract. The article presents new data about methods of hormonotherapy. The inhibitors of aromatase are used for the treatment of patients with breast cancer. The results of adjuvant hormonotherapy with exemestan are given.

Рак молочной железы (РМЖ) - наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин. Приблизительно у двух третей пациенток, заболевших этой формой рака, опухоли являются гормонозависимыми и, следовательно, могут отвечать на эндокринотерапию. Последняя является одной из основных составляющих системной терапии РМЖ. Считается, что эстрогены играют важную роль в возникновении и прогрессировании РМЖ у больных с гормонозависимым характером неопластического процесса. Инициация роста опухоли может происходить посредством активации онкогенов или влияния на синтез нуклеиновых кислот при участии факторов роста и женских половых гормонов.

Основным местом выработки эстрогена, эстрадиола и других видов этого спектра гор-

монов являются яичники. Определенная их часть синтезируется в надпочечниках. В период менопаузы в жировой ткани, мышцах, костях происходит превращение андростендиона в эстрон, тестостерона - в эстрадиол. Этот биохимический процесс катализируется ароматазой - комплексом, состоящим из гемопротейна-ферментной системы цитохрома Р-450 и флавопротеина (никотинамид аденин динуклеотид дифосфат редуктазы) [2].

Особое внимание привлекает тот факт, что более чем у 70% больных РМЖ в менопаузе регистрируется высокий уровень ароматазы в опухоли. Последняя способна «захватывать» андрогены из плазмы крови и метаболизировать их в эстрогены, после чего содержание эстрадиола в опухоли становится в 10-20 раз выше, чем в крови [1].

Таким образом, важным методологическим подходом к лечению гормонозависимого РМЖ является угнетение активности арома-

тазы и, тем самым, уменьшение выработки эстрогенов, являющихся факторами роста опухоли.

В качестве первой линии эндокринотерапии уже в течение многих лет назначение тамоксифена, который блокирует рецепторы эстрадиола, является стандартом. Вместе с тем, лечение этим препаратом приводит к развитию многих проблем. Может возникать обострение основного онкологического заболевания в первые недели приема тамоксифена (усиление болей в костях, гиперкальциемия при костных метастазах), могут беспокоить сильно выраженные приливы, в некоторых случаях могут развиваться маточные кровотечения, рак эндометрия.

Ароматазные ингибиторы - это сравнительно новый класс соединений, используемый для лечения больных РМЖ в менопаузе с положительным гормонорецепторным статусом опухоли. Препараты данных фармакологических групп классифицируются следующим образом: ингибиторы ароматазы первого поколения - маммомит (ориметен), препараты второго поколения - анастрозол (аримидекс), летрозол (фемара) и препараты третьего поколения или инактиваторы ароматазы — экземестан (аромазин), форместан.

Маммомит является неселективным препаратом, т.к. блокирует не только синтез ароматазы, но и угнетает продукцию глюко- и минералокортикоидов в надпочечниках. Вследствие этого больным, наряду с приемом аминоклутетимида, необходим прием преднизолона либо дексаметазона. По этой причине использование маммомита для лечения больных РМЖ в настоящее время крайне ограничено. Большее применение в клинической практике нашли лекарственные средства, действие которых селективно и направлено только на подавление биосинтеза ароматазы. Однако реакция их взаимодействия с активным участком этого фермента является обратимой.

Установлено, что при приеме ингибиторов ароматазы максимальная степень снижения эстрогенов в сыворотке крови составляет 76-79%. Наиболее высокая концентрация этих лекарственных средств в плазме достигается

в среднем через 8,1 часа. Степень связывания препаратов с белками плазмы составляет около 60%. Основным способом элиминации ароматазных ингибиторов является их биопревращение в 4'-4-метанол-бисбензонитрилы - фармакологически неактивные карбониловые метаболиты. Результаты исследования *in vitro*, в котором использовали микросомы линии лимфобластных клеток человека, показали, что биотрансформация летрозолола до его основного карбонилового метаболита катализируется изоферментами CYP2A6 и CYP3A4. Установлено также, что ингибиторы умеренно угнетают CYP2C19 в микросомах печени человека. Почечный клиренс данных препаратов составляет 0,08 л/г. В исследованиях было показано, что у женщин в менопаузе, больных распространенным РМЖ, период полувыведения ингибирующих ароматазных агентов равен в среднем 82,2 часа [5].

В клинической практике ингибиторы ароматазы используются преимущественно для проведения эндокринотерапии пациенткам с распространенными формами опухолевого процесса. Так, согласно результатам двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования, фемара превосходит тамоксифен в качестве первой линии гормонотерапии. В этом исследовании участвовали женщины в состоянии менопаузы, страдающие местнораспространенным, метастатическим или локально-регионарным рецидивирующим РМЖ. Гормонорецепторный статус опухоли был либо положительный, либо неизвестный. Лечение продолжалось до появления признаков прогрессирования заболевания или до его отмены по какой-либо иной причине. В результате анализа полученных данных установлено, что по своей клинической эффективности летрозол превосходит тамоксифен независимо от уровня рецепторного статуса опухоли. Доказано, что период времени до начала прогрессирования при лечении фемарой составил 41 неделю, в то время как при терапии тамоксифеном этот показатель был равен 26 неделям. Частота общего лечебного эффекта - 49 и 38 недель соответственно. Медиана продолжительности объективного ответа 102

недели в группе летрозоло и 100 недель - в группе тамоксифена. Показатель ранней выживаемости был значимо более высоким у пациенток, леченных летрозолом, чем у больных, получивших тамоксифен через 1 год (83% против 75%) и через 2 года (62% против 57%). Этот анализ показал также, что медиана времени до ухудшения общего состояния пациенток, которое оценивали по шкале Карновского, была значительно большей у женщин, леченных фемарой, чем у пациенток, получавших тамоксифен (17,5 мес против 14,6 мес) [5].

Препарат летрозол сравнивали с фадрозолом, в качестве второй линии у больных диссеминированными формами РМЖ после прогрессирования вследствие лечения тамоксифеном. При этом частота объективного эффекта в группе фемары составила 31,2% в сравнении с таковой в группе фадрозолола - 13,0%. Продолжительность ремиссии - 211 и 113 дней соответственно [2].

Крупное открытое многоцентровое клиническое исследование предполагало сравнение эффективности фемары с аминоклотетимидом. В результате его проведения установлено, что при лечении больных метастатическим РМЖ в менопаузе клиническое улучшение имело место у 36,3% больных, принимавших фемару, и у 29,3% пациенток, лечившихся мамомитом, а медианы продолжительности ремиссий в соответствующих лечебных группах равнялись 21 и 14 месяцам [1].

Рандомизированное исследование показало, что терапия больных метастатическим РМЖ летрозолом во второй линии в сравнении с анастрозолом привела к значимо более высокой ($p=0,014$) частоте объективного ответа. Пациентки получали один раз в сутки 2,5 мг фемары и 1 мг аримидекса. В анализируемых группах не отмечено статистически значимых различий по таким показателям, как время до прогрессирования заболевания, а также продолжительность объективного эффекта, продолжительность клинического улучшения.

Аримидекс - ароматазный ингибитор, который также используется для лечения метастатического РМЖ. К настоящему времени

установлено, что в общей когорте больных РМЖ с положительным и неизвестным гормонорецепторным статусом опухоли анастрозол имеет сходный лечебный эффект в сравнении с тамоксифеном. Это означает, что для такой группы пациенток аримидекс является альтернативой антиэстрогенному препарату при проведении первой линии гормонотерапии больным метастатическим РМЖ в менопаузе.

При лечении больных РМЖ с известным положительным содержанием рецепторов к эстрадиолу в опухоли аримидекс подтвердил несомненное превосходство перед тамоксифеном по частоте лечебного эффекта (59,1% против 45,6%) и его длительности (11,1 мес против 5,6 мес). В результате наблюдения за пациентками в течение 12 месяцев у 45% из них не зарегистрировано признаков возврата болезни вследствие приема аримидекса и только у 28% женщин - при использовании тамоксифена [8].

Проведен ряд научных исследований, предполагавших сравнительную оценку эффективности анастрозолола и мегестрола ацетата, используемых в качестве второй линии эндокринотерапии метастатического РМЖ. Медиана общей выживаемости в группе аримидекса составила 26,7 месяца, в группе мегестрола - 22,3 месяца. Побочные эффекты наиболее выражены были в группе больных, лечившихся прогестинном [6].

Установлено, что в тех случаях, когда аримидекс был использован в качестве эндокринотерапии первой линии и, при этом констатировано прогрессирование опухолевого процесса, высокоэффективным является применение тамоксифена. Стабилизация в течение 6 месяцев при этом достигается у 51% больных, общий лечебный эффект - у 62,2% пациенток [7].

При проведении неоадьювантного лечения анастрозолом в течение 4-х месяцев частота полной и частичной ремиссий регистрируется в 78% случаев. Изучается возможность использования сочетания аримидекса и тамоксифена в качестве предоперационной гормонотерапии.

Обнаружено, что развитие резистентности к анастрозолу сочетается с высоким уровнем пролактина у больных РМЖ [6]. В связи с этим представляет интерес изучение комбинации аримидекса и антипролактиновых препаратов.

Летрозол и анастрозол связываются с ароматазой, временно блокируя активный центр фермента, и эта связь является обратимой. Андрогены способны вытеснять обратимые ингибиторы из соединений, что приводит к разблокированию активного центра фермента и восстановлению ферментативной активности ароматазы. Аромазин является необратимым инактиватором ароматазы. Действие этого препарата проявляется в инактивации фермента путем связывания с каталитическим центром, что вызывает полную потерю ее ферментативной функции. Важным показателем является быстрота наступления антиароматазного эффекта. Особенности механизма действия аромазина обеспечивают угнетение ароматазы на 98% и снижение уровня эстрогенов более чем на 90% уже через 7 дней лечения.

Применение аромазина для лечения больных метастатическим РМЖ в менопаузе продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость этого препарата.

Экземестан сравнивали с прогестагенным препаратом: мегестрола ацетатом в многоцентровом контролируемом исследовании. Результаты применения у больных диссеминированным РМЖ показали, что экземестан превзошел мегестрола ацетат по частоте объективного эффекта: 15% в сравнении с 12,4%. Во время лечения ароматином регистрировались более продолжительные ремиссии. Терапия экземестаном сопровождалась 23%-ным уменьшением относительного риска смерти в сравнении с мегестролом, независимо от распространенности метастатического процесса или наличия поражения висцеральных органов [3].

Анализ эффективности у пациенток с наличием висцеральных метастазов (более 50% больных, включенных в исследование) продемонстрировал достоверно большую про-

тивоопухолевую активность экземестана в сравнении с мегестрола ацетатом.

Применение аромазина сопровождается меньшим количеством и степенью выраженности побочных эффектов. Прекращение терапии из-за побочных реакций в группе больных, принимавших экземестан, составило 1,7% случаев по сравнению с 5% в группе леченных мегестролом. Побочные эффекты при приеме аромазина были умеренно выражены. Проведенное в рамках исследования тестирование всех больных по анкете качества жизни показало субъективное улучшение у больных, получавших экземестан [10].

Перерывы в лечении ароматином в связи с побочными эффектами происходят редко, и даже дозировки 600 мг/день хорошо переносились больными в многочисленных клинических исследованиях. Установлено, что в целом аромазин переносится значительно лучше в сравнении с мегестрола ацетатом; у 21% больных, лечившихся прогестином, зарегистрировано увеличение массы тела в сравнении с 4% пациенток, получавших экземестан. Больные РМЖ, леченные мегестрола ацетатом, также испытывали более частое диспноэ, чем больные, принимавшие аромазин [3].

Очень важным с практической точки зрения являются исследования эффективности аромазина у больных распространенным РМЖ с развившейся устойчивостью к антиэстрогенной терапии. Стандартной схемой лечения данной категории больных до настоящего времени являлось использование тамоксифена. Однако длительный прием этого лекарственного средства может приводить к тромбофлебитическим осложнениям, офтальмопатиям, повышению риска развития рака эндометрия.

В результате многочисленных клинических исследований показано, что прием экземестана 25 мг/сутки после безуспешной терапии тамоксифеном в 28% случаев приводит к полной регрессии опухоли; полная и частичная регрессия регистрируются у 47% пациенток. При этом установлено, что определяющими факторами повышения эффективности терапии являются положительный гор-

монорецепторный статус опухоли и ответ на предшествующую гормонотерапию [10].

Обнадеживающие результаты получены и при применении аромазина в качестве первой линии гормонотерапии у больных с диссеминированными формами РМЖ. Данные прямого сравнительного исследования III фазы по улучшению эффективности и безопасности экземестана и тамоксифена в начальной линии эндокринотерапии распространенного РМЖ были представлены на ASCO в 2004 году. В исследовании принимали участие 382 пациентки из 81 исследовательского центра - 25 стран. Установлено, что аромазин достоверно увеличивает медиану времени до начала прогрессирования (11 мес) в сравнении с тамоксифеном (7 мес). Частота полной и частичной ремиссий также оказалась выше в группе экземестана; полная ремиссия зарегистрирована у 7% больных, частичная - у 34%; в группе тамоксифена соответствующие показатели составили 3% и 27% [9].

В ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» проводится проспективное рандомизированное исследование, включающее 166 операбельных больных РМЖ.

Цель исследования - изучить эффективность экземестана в сравнении с тамоксифеном, используемых в качестве адъювантной эндокринотерапии. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, - 65 лет. Всем больным на начальном этапе произведена операция в объеме мастэктомии либо органосохраняющий ее вариант. По показаниям в соответствии со стандартами лечения больным проведена лучевая терапия. В дальнейшем больные делились на 2 группы: первая (84 человека) - в качестве адъювантной эндокринотерапии получала тамоксифен в дозе 20 мг; вторая (82 человека) - аромазин по 25 мг. Уже к моменту начала специального лечения у подавляющего большинства пациенток обеих групп регистрировались сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов, по-

следствия ишемического инсульта, мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей, тромбоз глубоких вен голени, сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, жировая дистрофия печени, хронический пиелонефрит, хроническая печеночная недостаточность, дуодено-гастральный рефлюкс, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, миопия высокой степени, катаракта хрусталика и др.

Сроки наблюдения за больными составляют от 6 до 44 месяцев. При этом только у 4 (4,8%) больных, лечившихся экземестаном, зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, в то время как в контрольной группе больных, принимавших тамоксифен, возврат болезни наступил у 9 (10,7%) пациенток.

Отмечена лучшая переносимость экземестана, используемого в качестве адъювантной гормонотерапии в сравнении с тамоксифеном.

Таким образом, экземестан является высокоэффективным лекарственным средством для эндокринотерапии метастатического РМЖ и, как свидетельствуют предварительные результаты проводимого нами исследования, использование данного препарата открывает большие перспективы в адъювантном гормональном лечении.

Литература

1. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюлядин. - СПб: Грифон, 1997. - 254 с.
2. Семиглазов, В.Ф. Опухоли молочной железы: лечение и профилактика / В.Ф. Семиглазов, Н.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. - Алматы, 2001. - 344 с.
3. Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation steroidal aromatase inhibitors / P. Carlini [et al.] // Ann. Oncol. - 13 (suppl.S). - Vol. 48. - P.171.
4. Dixon, J.M. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer // Ex. Pharmacother. - 2004. - Vol. 5, № 2. - P. 307-316.
5. Hamilton, A. The third-generation non-steroidal

- aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer/ A. Hamilton, M. Piccart // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10. – P. 377-384.
6. Jensen, E.V. The estrogen receptor: a model for molecular medicine / E.V. Jensen, V.C. Jordan // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 1980-1989.
7. Miller, W. Endocrine therapy in breast cancer/ W. Miller, J. Ingle. – New York: Marcel-Dekker, 2002. – 378 p.
8. Nabholz, J. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial / J. Nabholz. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3758-3767.
9. Paridaens, R. First-line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestan or tamoxifen in postmenopausal patients — a randomized phase III trial of the EORTC Breast Group / R. Paridaens // Proc. ASCO. – 2004. – abst. 515.
10. Paridaens, R. 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/ R. Paridaens // Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1391-1398.

Поступила 23.11.2005 г.
Принята в печать 28.12.2005 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Яблонский М.Ф. **«Курс лекций по судебной медицине», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 301 стр.

Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И. **«Тропические инфекционные болезни». Этиотропная терапия, учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 399 стр.

Новикова В.И., Лысенко И.М. **«Схема истории болезни», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 10 стр.

Шиленок В.Н., Зельдин Э.Я., Жулев С.А., Гецадзе Г.Н. **«Хирургические болезни». Избранные разделы, учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 566 стр.

Под редакцией Новиковой В.И., Лысенко И.М. **«Учебные тесты по педиатрии с ответами и объяснениями», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 99 стр.

Луд Н.Г., Солодков А.П., Косинец В.А. **«Научно исследовательская работа и студентов и основы науковедения», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 273 стр.