



## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЭКСЕМЕСТАНА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г. Жукова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Эксеместан — представитель ингибиторов ароматазы (ИА) III поколения. В отличие от анастрозола и летроззола (нестероидные ИА) является необратимым стероидным инактиватором ароматазы. Являясь по своему химическому строению аналогом андростендиона, конкурентно и необратимо связывается с активным центром ароматазы, приводя к ее инактивации. Данный эффект также получил название «суицидальное ингибирование». Эксеместан приводит к значимому снижению концентрации циркулирующего эстрогена у больных в постменопаузе, в то же время не оказывая влияния на биосинтез кортикостероидов и альдостерона в надпочечниках. Высокая избирательность действия подтверждается данными о том, что даже в концентрации, в 600 раз превышающей необходимую для инактивации ароматазы, аромазин не оказывает влияния на другие ферменты, участвующие в синтезе эстрогенов.

Данные отличительные особенности (отсутствие влияния на синтез минералокортикоидов и кортикостероидов) позволяют безопасно использовать препарат у пациенток в постменопаузе, для которых значимыми проблемами становятся усиление костной резорбции и нарушение липидного обмена.

Впервые данные об эффективности эксеместана в III линии эндокринотерапии (прогрессирование после тамоксифена и стандарта II линии на то время — мегестрола ацетата) у больных в постменопаузе с положительными рецепторами эстрогенов (РЭ) были представлены в работе S. Jones и соавт. [1] в 1999 г. Были проанализированы результаты эндокринотерапии 91 больной. Адекватного контроля над болезнью — полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР) + стабилизация более 6 мес — удалось добиться у 30% больных, причем объективный ответ (ПР + ЧР) был отмечен у 13% пациенток, а средняя длительность эффекта составила 9 мес [1].

В ряде небольших нерандомизированных исследований были продемонстрированы эффективность аромазина в качестве III и даже IV линии эндокринотерапии: адекват-

ного контроля над болезнью удалось добиться у 24,3% пациенток при средней продолжительности эффекта у ответивших пациенток 58 нед [2]; а также отсутствие перекрестной резистентности с нестероидными ИА: назначение аромазина позволило добиться длительной стабилизации болезни у 43% больных, имевших прогрессирование при применении анастрозола или летроззола [3].

В 2000 г. были опубликованы результаты трех сравнительных исследований по изучению эффективности аромазина и мегестрола ацетата у больных РЭ+ раком молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, прогрессирующим после терапии тамоксифеном [4]. При сопоставлении непосредственной эффективности больные в группе аромазина имели несколько лучшие результаты, однако статистически достоверных различий выявлено не было (табл. 1). В то же время у аромазина оказался более благоприятный профиль переносимости (табл. 2).

Таблица 1. Эффективность аромазина и мегестрола ацетата во II линии эндокринотерапии РМЖ

Показатель	Эксеместан	Мегестрола ацетат
Объективный ответ (ПР+ЧР), %	15,0	12,4
ПР, %	2,2	1,2
ЧР, %	12,8	11,2
Стабилизация более 6 мес, %	21,3	21,1
Эффективность при наличии висцеральных метастазов, %	13,5	10,5
Средняя длительность эффекта, нед	76,1	71,0
Медиана времени до прогрессирования, нед	20,3	16,6
Относительный риск	0,84	

Таблица 2. Частота (%) нежелательных явлений при применении аромазина и мегестрола ацетата во II линии эндокринотерапии РМЖ

Нежелательное явление	Эксеместан	Мегестрола ацетат
Прибавка массы тела	7,6	17,1
Приливы	12,6	5
Утомляемость	7,5	10,3
Повышенная потливость	4,5	7,5
Частота исключения из исследования вследствие развития нежелательного явления	1,7	5
Всего:	39,1	45,8

В дальнейшем был проведен ряд рандомизированных исследований по сравнению эффективности аромазина и тамоксифена в качестве I линии терапии диссеминированного РМЖ. Так, на ASCO 2004 г. были доложены результаты исследования EORTC (III фаза), включившего 382 пациентки с положительными РЭ и/или рецепторами прогестерона [5]. В исследование также включались больные с неизвестным рецепторным статусом, но при обязательном условии длительного безрецидивного промежутка. В этом исследовании были продемонстрированы достоверно лучшая непосредственная эффективность аромазина в отношении больных, имеющих висцеральные метастазы (34 против 23%) и костные метастазы (42 против 11%), а также статистически достоверное увеличение времени до прогрессирования ( $p=0,04$ ) (табл. 3).

Несмотря на полученные данные об эффективности эксеместана в I линии эндокринотерапии метастатического РМЖ, до настоящего времени его применение в I линии эндокринотерапии гормоночувствительного диссеминированного РМЖ не считается стандартным.

В настоящее время в Европе и США продолжают исследования эксеместана также и в неадьювантном режиме. В ряде исследований был продемонстрирован удовлетворительный противоопухолевый эффект, время до наступления которого было несколько меньше по сравнению с таковым при лечении тамоксифеном.

Значение адьювантного лечения у больных ранними формами РМЖ нельзя переоценить. Именно у этой группы больных от правильности и адекватности проведения профилактического лечения зависит не только безрецидивная, но и общая выживаемость.

Длительное время «золотым» стандартом адьювантной эндокринотерапии у больных с РЭ+ опухолями считался тамоксифен. Его применение в течение пяти лет после радикального хирургического лечения позволило добиться снижения относительного риска рецидива на 41% и смертности от РМЖ на 34%. Если применить эти данные в отношении смертности больных от РМЖ в течение 15 лет, абсолютное снижение риска составило 9,2% [6].

Значение ИА при адьювантном применении впервые было продемонстрировано в исследовании АТАС.

В этом рандомизированном двойном слепом исследовании было показано, что больные, получавшие анастрозол, имели лучшие безрецидивную выживаемость, время до развития местного рецидива и меньший риск развития рака второй молочной железы. Аналогичные результаты в отношении другого нестероидного ИА летрозола были получены и в исследовании FEMTA.

В сентябре 2002 г. FDA одобрило применение анастрозола в качестве адьювантного лечения у больных в постменопаузе с РЭ+ опухолями. Однако следует указать, что по-прежнему, согласно рекомендациям FDA, абсолютным показанием к назначению анастрозола в качестве адьювантного лечения является наличие противопоказаний к назначению тамоксифена.

В большом количестве исследований было показано, что ИА III поколения сохраняют свою эффективность у больных в постменопаузе с РЭ+ опухолями даже при прогрессировании на фоне применения тамоксифена, а также имеют лучшую, по сравнению с тамоксифеном, непосредственную эффективность и большее время до прогрессирования при их применении в качестве I линии эндокринотерапии [7–10].

Полученные данные привели к поиску новых стратегий адьювантного лечения раннего РМЖ: последовательного применения антиэстрогена и ИА. Теоретическими предпосылками, позволяющими ожидать улучшения результатов лечения при последовательной смене гормонотерапии с тамоксифена на ИА, являются:

- понимание некоторых путей развития резистентности к тамоксифену;
- отсутствие перекрестной резистентности между тамоксифеном и ИА, доказанное доклиническими и клиническими исследованиями (эффективность ИА у пациентов с метастатическим РМЖ при прогрессировании на фоне терапии тамоксифеном);
- сохранение достаточно высокого риска рецидивирования болезни во время 5-летнего срока адьювантного применения тамоксифена (было показано в последнем метаанализе, проведенном EBCTCG [11]);
- формирование резистентности к тамоксифену у значительного числа больных уже через 12–18 мес (продемонстрировано при лечении диссеминированного РМЖ).

Одной из таких стратегий является назначение ИА в качестве так называемого дополнительного/продленного адьювантного лечения ранних форм РМЖ.

Предположение о преимуществах продолженной адьювантной терапии было подтверждено в исследовании MA17 [12]. 5187 пациенток в постменопаузе, которые к моменту включения в исследование получали в адьювантном режиме тамоксифен в течение 4,5–6 лет, были рандомизированы на получе-

Таблица 3. Сравнительная эффективность эксеместана и тамоксифена в I линии эндокринотерапии диссеминированного РМЖ

Показатель	Эксеместан	Тамоксифен
Объективный ответ (ПР+ЧР), %	44,2	29,2
ПР, %	7,4	2,6
ЧР, %	36,8	26,6
Эффективность при наличии висцеральных метастазов, %	34	23
Эффективность при наличии костных метастазов, %	42	11
Медиана времени до прогрессирования, мес	10,9*	6,7

*Примечание.* \* Различия статистически достоверны.

ние в течение последующих 5 лет летрозоло или плацебо. Несмотря на то что в группе летрозоло несколько чаще отмечались такие нежелательные явления как приливы, артралгии и миалгии (что в общем-то приводило к снижению качества жизни пациенток), после первого промежуточного анализа (при медиане наблюдения 30 мес), продемонстрировавшего значимое улучшение безрецидивной выживаемости, исследование было прекращено. 4-летняя безрецидивная выживаемость в группе летрозоло составила 93% по сравнению с 87% в группе тамоксифена ( $p=0,00077$ ). Было продемонстрировано снижение относительного риска прогрессирования болезни среди больных, получивших летрозол, на 42%, причем относительный риск развития отдаленных метастазов снижался на 40%. Общая выживаемость между группами существенно не различалась, однако среди N+ пациентов было показано статистически достоверное улучшение и общей выживаемости ( $p=0,04$ ; табл. 4).

Другим направлением стратегии последовательного применения тамоксифена и ИА явилось назначение последних уже после 2–3 лет приема тамоксифена. В 2001 г. F. Voccardo и соавт. [13] опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором было продемонстрировано увеличение общей выживаемости ( $p=0,007$ ) в группе пациентов, которые после двух лет приема тамоксифена в течение трех лет принимали аминоклутетемид (по сравнению с 5-летним приемом тамоксифена).

Несмотря на улучшение выживаемости, применение аминоклутетемид сопровождается рядом значимых побочных эффектов, связанных с отсутствием селективности данного препарата. Кроме подавления функции ароматазы (целевого эффекта препарата) отмечается и воздействие на ферменты, ответственные за синтез других гормонов коры надпочечников. В связи с этим аминоклутетемид в настоящее время практически вытеснен из широкой клинической практики новыми селективными ИА, применение которых в адъювантном режиме потенциально позволило бы добиться увеличения выживаемости без характерных для аминоклутетемид тяжелых нежелательных явлений. Учитывая, что препарат применяется в адъювантном режиме, т.е. «профилактически» и на протяжении длительного периода времени, возможность избежать побочных явлений и, соответственно, сохранить удовлетворительное качество жизни пациенток является принципиальной. Это послужило поводом для проведения исследования, схожего с дизайном исследования F. Voccardo и соавт., в котором вместо аминоклутетемид использовался селективный стероидный ингибитор ароматазы — аромазин.

Дополнительным обоснованием последовательного использования тамоксифена и ИА явилось и то, что наиболее значимые «кумуля-

тивные» побочные эффекты данных групп препаратов различаются. Таким образом, последовательное назначение препаратов с разным механизмом действия потенциально позволило бы добиться сопоставимой и даже большей эффективности адъювантного лечения при снижении риска развития побочных эффектов, характерных для длительного приема тамоксифена (тромбоэмболические осложнения, рак эндометрия) и ИА (нарушение структуры костной ткани — остеопороз).

В 2007 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы (IES), целью которого являлось сравнение эффективности адъювантного назначения тамоксифена в течение пяти лет и назначения эксеместана после 2–3 лет приема тамоксифена. В исследование включались женщины в постменопаузе с опухолями РЭ+ или с неизвестным рецепторным статусом, получившее адекватное локальное и адъювантное системное лечение (тамоксифен и химиотерапия, по показаниям). Женщины, не имевшие прогрессирования после 2–3 лет адъювантного применения тамоксифена, были рандомизированы на продолжение приема тамоксифена по 20–30 мг/сут ( $n=2372$ ) и переключение на терапию эксеместаном по 25 мг/сут ( $n=2352$ ) до суммарной длительности адъювантной эндокринотерапии 5 лет. Данное исследование является одним из самых крупных в области адъювантной эндокринотерапии и включает 4740 пациенток [14].

К моменту публикации окончательных данных исследования медиана наблюдения за больными составила 55,7 мес (0–89,7 мес). Более 95% пациенток к моменту финального анализ имели период наблюдения не менее трех лет после окончания лечения. Подавляющее большинство больных были позитивны по РЭ, неизвестный рецепторный статус имелся лишь у 381 пациентки. На момент окончательного анализа было зарегистрировано 809 негативных событий для расчета безрецидивной выживаемости: 354 в группе последовательной терапии тамоксифеном и эксеместаном и 455 событий в группе, рандомизированной на получение тамоксифена в течение 5 лет. Таким образом, при анализе всех пациенток, включенных в исследование, было продемонстрировано, что прием эксеместана позволил снизить относительный риск разви-

Таблица 4. Результаты (число событий) адъювантного применения летрозоло против плацебо после 5 лет адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном

Событие	Летрозол ( $n=2575$ )	Плацебо ( $n=2582$ )
Рецидив болезни	61	106
Местный рецидив в оперированной молочной железе	6	19
Только регионарные лимфоузлы	2	7
Отдаленные метастазы	47	76
Рак во второй молочной железе	14	26
Всего	75	132

тия негативного события (рецидив, рак контралатеральной молочной железы, смерть от неизвестных причин) на 24% (относительный риск — ОР — 0,76;  $p=0,0001$ ) и (при сроках наблюдения за больными 5 и более лет) абсолютно увеличить безрецидивную выживаемость на 3,4%.

Важно отметить, что ОР рецидива стал изменяться в пользу добавления эксеместана уже в период проведения адъювантной терапии и сохранялся после ее завершения. При разделении по периодам лечения было выявлено, что во время проведения адъювантной терапии ОР рецидива составил 0,65 в пользу переключения на эксеместан с последующим изменением до 0,86 после окончания лечения.

Потенциальные прогностические факторы, такие как поражение лимфоузлов, наличие рецепторов прогестерона, возраст, проведение адъювантной химиотерапии, значимо не изменяли выигрыш от переключения на терапию эксеместаном при анализе по подгруппам.

Переключение на терапию эксеместаном позволило улучшить и такие показатели как выживаемость без РМЖ, время до появления отдаленных метастазов и время до развития рака в контралатеральной молочной железе (табл. 5; см. рисунок).

При медиане наблюдения 5 лет около 10% (483) пациенток, включенных в исследование, умерли. Среди умерших пациенток 222 больные получали терапию раннего переключения с тамоксифена на эксеместан и 261 продолжала терапию тамоксифеном. Из 483 смертей 317 были обусловлены прогрессированием РМЖ (151 в группе эксеместана и 166 в группе тамоксифена), кроме того, 23 пациентки (8 в группе эксеместана, 15 — тамоксифена) умерли от неизвестных причин, расцененных как вероятно связанные с прогрессированием РМЖ.

Несмотря на то что в группе пациенток, получавших эксеместан, было отмечено меньшее число смертей, связанных с прогрессированием РМЖ, различия в общей выживаемости не достигли статистической значимости.

Частота смертей от сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний была крайне невелика в обеих анализируемых группах. Относительный риск смерти от любых причин был несколько ниже в группе эксеместана (Нг 0,85), однако различия не достигли статистической достоверности ( $p=0,08$ ).

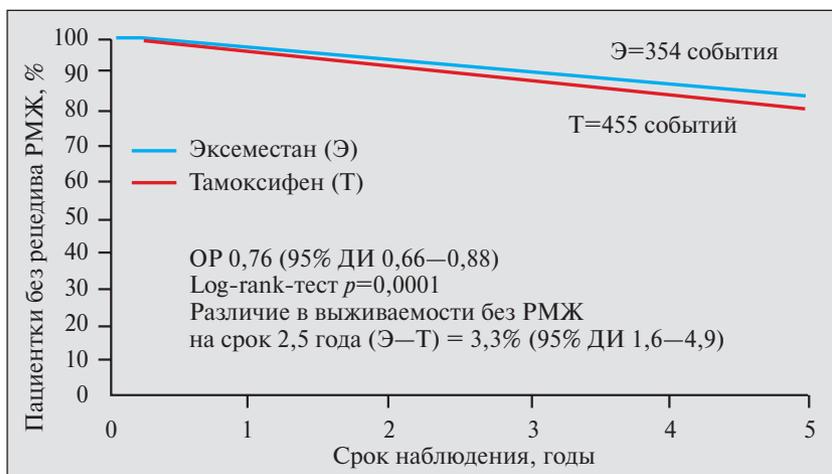
Несмотря на то что частота нежелательных явлений всех степеней выраженности и III—IV степени выраженности была сопоставима в обеих группах, пациенты, получавшие

Таблица 5. Результаты адъювантного применения эксеместана после 2-3 лет применения тамоксифена против 5-летней адъювантной терапии тамоксифеном (все включенные в исследование пациенты)

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Выживаемость без РМЖ	0,76 (0,65—0,89)	0,0004
Время до развития отдаленных метастазов	0,83 (0,71—0,99)	0,03
Время до развития рака в контралатеральной молочной железе	0,57 (0,33—0,98)	0,04

эксеместан, имели статистически значимо меньшую частоту тромбоэмболических осложнений по сравнению с больными, продолжавшими принимать тамоксифен ( $p=0,004$ ). При анализе других побочных эффектов было выявлено, что у пациенток, получавших эксеместан, чаще наблюдались костно-мышечные боли и артралгии, а у пациенток, получавших тамоксифен, — судороги в икроножных мышцах. Все вышеперечисленные эффекты отмечались только во время адъювантной терапии. Переломы отмечены у 277 больных, включенных в исследование. Частота переломов бедренных костей, позвонков и костей запястья была крайне низкой в данном исследовании; переломы других локализаций чаще наблюдались у пациенток, получавших эксеместан.

В то же время отмечено, что у больных, перешедших на терапию эксеместаном, реже отмечались серьезные гинекологические нежелательные явления (маточные кровотечения и потребность в хирургическом вмешательстве) как в период адъювантной терапии, так и после ее завершения ( $p=0,0002$ ). Также в группе, получавшей тамоксифен на протяжении пяти лет, чаще отмечалось развитие гиперплазии, полипов эндометрия ( $p<0,0001$ ). Частота развития рака эндометрия не различалась между группами, что, возможно, обусловлено тщательным наблюдением за больными и ранним проведением необходимых превентивных манипуляций. Также в группе эксеместана достоверно меньше была частота развития рака других локализаций.



Безрецидивная выживаемость всех больных, включенных в исследование (кривые Каплана — Майера)

Обновленные данные исследования IES подтверждают целесообразность переключения на терапию эксеместаном после 2—3 лет приема тамоксифена в адъювантном режиме до суммарной длительности терапии 5 лет.

В настоящий момент считается доказанным, что адъювантная терапия позволяет значимо снизить относительный риск смертности от заболевания, хотя абсолютное снижение риска невелико (5—10% в отношении 15-летнего периода наблюдения). В то же время это не помешало ранее принять тамоксифен в качестве стандарта адъювантной гормонотерапии у пациенток с ранним РМЖ. По данным приведенного исследования мы наблюдаем картину, аналогичную предшествующему принятию тамоксифена в качестве стандарта адъювантного лечения. Как и при сравнении адъювантной терапии тамоксифеном с отсутствием адъювантного лечения, добавление эксеместана по сравнению с продолжением приема тамоксифена приводит к статистически значимому снижению риска возврата заболевания, которое сохраняется на протяжении длительного времени. Кроме того, по ряду клинически значимых побочных явлений стратегия, предложенная в исследовании, оказывается более выгодной.

Несмотря на малый для раннего РМЖ период наблюдения, уже на этих сроках отмечается тенденция к уменьшению риска смерти от заболевания (начиная с 1—2 лет после рандомизации и сохраняющаяся в последующем). Таким образом, гипотеза, что раннее улучшение безрецидивной выживаемости в конечном итоге приведет к увеличению и общей выживаемости, верна.

Как и в ранних исследованиях с тамоксифеном, оставшимся стандартом адъювантной эндокриноте-

рапии на протяжении десятилетий, для окончательных выводов о значимости переключения на эксеместан после 2—3 лет приема тамоксифена понадобится более длительный период наблюдения.

Тем не менее уже имеющиеся к настоящему моменту данные позволили наиболее авторитетным международным организациям США и Европы принять предложенную в исследовании IES стратегию лечения раннего РМЖ — переключение на эксеместан после 2—3 лет приема тамоксифена до 5 лет суммарной длительности адъювантной эндокринотерапии — как один из стандартов адъювантной эндокринотерапии при раннем РМЖ.

Зарегистрированы следующие показания к клиническому применению Аромасина:

1. Терапия метастатического РМЖ при прогрессировании на фоне тамоксифена.
2. Адъювантная терапия пациенток в постменопаузе с доказанным положительным уровнем РЭ и/или прогестерона после 2—3 лет адъювантного применения тамоксифена до достижения суммарного срока адъювантной эндокринотерапии 5 лет.

Другие возможные области применения Аромасина (исследования продолжаются):

- первая линия эндокринотерапии гормоноположительного диссеминированного РМЖ;
- II—III линия эндокринотерапии при прогрессировании после тамоксифена ± нестероидные ИА или прогестины;
- неoadъювантная эндокринотерапия пациенток в постменопаузе с доказанным положительным уровнем РЭ и/или прогестерона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jones S., Vogel C., Arkhipov A. et al. Multicenter, phase II trial of Exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3418—25.
2. Lonning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2234—44.
3. Carlini P. et al. Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation non steroidal aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 13 (Suppl 5);48:abstr 171P.
4. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. et al. Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in postmenopausal woman with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1399—411.
5. Paridaens R., Dirix L., Lohrisch C. et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391—8.
6. 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 randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687—717.
7. Bonnetterre J., Buzdar A., Nabholz J.A. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247—58.
8. Milla-Santos A., Milla L., Portella J. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:317—22.
9. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596—606.
10. 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.
11. 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—717.
12. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793—802.
13. Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al. Italian Breast Cancer Cooperative Group. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4209—15.
14. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al.; on behalf of the Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559—70.