

АДЬЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В.Ф. Семиглазов, А.А. Малодушева, В.Г. Иванов, П.В. Криворотько
ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Многие опухоли молочной железы экспрессируют рецепторы эстрогенов и/или прогестерона — гормонов, индуцирующих опухолевый рост [1]. У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники, тогда как в постменопаузе эстрогены продуцируются в периферических тканях путем реакции ароматизации андрогенов. Ингибирование ароматазной активности приводит к снижению уровня эстрогенов, что может использоваться при лечении женщин в постменопаузе, страдающих гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ) [2—5].

Комплексное лечение, включающее в себя хирургический компонент в комбинации с лучевой и химиотерапией, а также использование эндокринотерапии, способствует повышению показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных с гормоночувствительными опухолями [6].

В течение многих лет 5-летняя адьювантная гормонотерапия (ГТ) тамоксифеном являлась стандартом лечения женщин в постменопаузе, страдающих гормонозависимым РМЖ [2, 7]. Применение тамоксифена в адьювантном режиме значительно повышает общую выживаемость и снижает риск развития рецидива заболевания [2, 5]. В некоторых исследованиях показано уменьшение риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений благодаря снижению тамоксифеном уровня холестерина в сыворотке крови [8, 9]. Однако тамоксифен может повышать риск развития рака эндометрия, а также вызывать тромбозомболические осложнения [10].

Ингибиторы ароматазы третьего поколения снижают уровень эстрогенов путем воздействия на ароматазные ферменты, предотвращая превращение андрогенов в эстрогены [2—4, 11]. К ним относят нестероидные ингибиторы ароматазы — анастрозол и летрозол — и стероидный ингибитор ароматазы — Аромазин® (эксеместан) [12—14]. В различных исследованиях изучалось использование адьювантной ГТ ингибиторами ароматазы вместо терапии тамоксифеном или их совместное применение у больных РМЖ в постменопаузе [15].

Эксеместан — необратимый стероидный ингибитор ароматазы [14]. Имея структуру, сходную с андростендионом, он конкурирует за связывание с активной частью ароматазного фермента, тем самым блокируя реакцию ароматизации [4].

У больных РМЖ в постменопаузе активность ароматазы полностью подавлялась через 6—8 нед после приема аромазина (25 мг/сут) [16]. Также отмечалось снижение уровней эстрона, эстрадиола и эстрона сульфата в сыворотке крови. В дозозависимом исследовании

максимальное снижение эстрона (94%) и эстрола (85%) наступало при введении дозы аромазина 10 мг/сут и не изменялось при увеличении ее до 25—200 мг/сут [17]. Максимальное снижение эстрона сульфата (91%) зафиксировано при дозе аромазина 25 мг/сут [17].

Межгрупповое исследование эксеместана (IES)

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании IES (Intergroup Exemestane Study) действие эксеместана исследовали после 2—3 лет проведения терапии тамоксифеном по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном (до 5 лет) у женщин в постменопаузе, страдающих гормоночувствительным РМЖ ранних стадий ($n=4742$) [2, 15, 18, 19]. В исследование включались только те женщины, у которых через 2—3 года были представлены данные, свидетельствующие о преимуществе перехода на терапию ингибиторами ароматазы, а при адьювантной терапии тамоксифеном не наблюдалось рецидива заболевания.

В соответствии с критериями включения приглашались больные в постменопаузальном периоде с гистологически подтвержденным первичным инвазивным однофазным, эстроген- и/или прогестерон-рецепторположительным РМЖ или неизвестным рецепторным статусом, которые получали адьювантную терапию тамоксифеном ≥ 2 лет и ≤ 3 лет и 1 мес. Все пациентки имели адекватные почечную, печеночную и костномозговую функции [18].

Критериями исключения являлись рецепторотрицательные опухоли, местный рецидив заболевания или отдаленные метастазы, а также неконтролируемые заболевания сердца, костно-мышечной системы и эндокринные нарушения. Еще один критерий исключения — заместительная ГТ, проведенная менее чем за 4 нед до рандомизации [15, 18, 19].

Больные, отвечающие критериям отбора, проходили рандомизацию в соотношении 1:1 для получения эксеместана в дозе 25 мг/сут ($n=2362$) или продолжения терапии тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ($n=2370$) в течение 2—3 лет до завершения 5-летней эндокринотерапии. Небольшое число пациенток ($\leq 5\%$), ранее принимавших тамоксифен в дозе 30 мг/сут, продолжали получать его в той же дозе.

Основной целью исследования было сравнение продолжительности безрецидивного периода, определенного как время от рандомизации до даты регистрации местного рецидива, отдаленных метастазов, развития новой злокачественной опухоли второй молочной железы или смерти. Общая продолжительность жизни, безопасность и переносимость лечения являлись дополнительными целями исследования [20, 21].



Проведено подгрупповое изучение качества жизни пациенток, получавших эксеместан, оценивались толщина эндометрия и костный метаболизм [22].

Число нежелательных явлений было равно 716. Промежуточный анализ эффективности проводился после $1/4$, $1/2$ и $3/4$ времени наблюдения этих явлений. Результаты второго промежуточного анализа к медиане наблюдения 30,6 мес были опубликованы в рекомендациях исследования и разработанном для него мониторинге по безопасности. В дальнейшем анализы наблюдений к медиане 37,4 мес (промежуточный анализ) и 55,7 мес (первый основной анализ) [21] встречались лишь в абстрактах и докладах. Этот обзор отражен в полных публикациях при наблюдении 30,6 и 55,7 мес.

Средний возраст больных составил приблизительно 64 года, более чем у 85% из них отмечен положительный рецепторный статус [21], у 17% рецепторный статус был неизвестен. Более 55% пациенток имели эстроген- и прогестерон-рецепторположительные опухоли, 15% — эстроген-рецепторположительные и прогестерон-рецепторотрицательные опухоли. У половины больных зафиксирован отрицательный статус лимфоузлов. Средняя величина времени приема тамоксифена до рандомизации составила 2,4 года.

В IES-исследовании при проведении адъювантной терапии переход на эксеместан после лечения тамоксифеном привел к значительному снижению риска развития рецидива заболевания по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. К периоду наблюдения 36 мес безрецидивная выживаемость увеличилась на 32% (относительный риск — ОР — 0,68) в пользу эксеместана [19]. Через 3 года после рандомизации безрецидивная выживаемость достигла 91,5% в группе пациенток, принимающих эксеместан, и 86,8% — у больных, получающих тамоксифен, что соответствовало абсолютному различию, равному 4,7%, в пользу эксеместана [19].

В первом основном анализе к периоду 55,7 мес безрецидивная выживаемость в неизвестной популяции увеличилась на 25% (ОР — 0,75) [21]. Безрецидивный показатель выживаемости в группе эксеместана составил 85,2%, в группе тамоксифена — 81,0% [21].

Частота развития рака второй молочной железы была значительно ниже (на 56% — к 30,6 мес наблюдения и на 45% — к 55,7 мес) в группе эксеместана [21].

Индекс общей выживаемости оказался статистически значимым у популяции пациенток с эстроген-рецепторположительными или неизвестными по рецепторному статусу опухолями [21].

Показатели общей выживаемости были статистически увеличены на 17% в группах больных с эстроген-рецепторположительными и/или неизвестными по статусу опухолями (ОР — 0,083; $p=0,05$). На показатель общей выживаемости в пользу эксеместана не влияли статус пораженных лимфатических узлов, предшествующие химио- и гормонозаместительная терапия [19, 21].

Общая переносимость

В целом побочные эффекты эксеместана соответствовали ранее описанным у больных гормоночувствительным РМЖ в постменопаузе ранних стадий, получавших тамоксифен. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах за период наблюдения 30,6 мес были: сердечно-сосудистые нарушения (за исключением инфаркта миокарда), приливы, боли. Существенных различий в данных нежелательных явлениях в обеих группах не выявлено.

Нежелательные явления чаще всего имели I или II степень токсичности. Приливы III и IV степени токсичности возникали в 4,3 и 3,8% случаев в группах эксеместана и тамоксифена соответственно. Наиболее частое нежелательное явление IV степени токсичности — суставные боли (0,35 и 0,17%).

У женщин, получавших эксеместан в течение 2—3 лет после тамоксифена, значительно чаще имели место диарея и артралгии, чем у тех, которые принимали один лишь тамоксифен на протяжении 5 лет. Однако в группе тамоксифена преобладали нежелательные явления со стороны эндометрия, мышечные спазмы и тромбоэмболические осложнения. Также зафиксированы зрительные нарушения (7,4% — в группе эксеместана и 5,7% — в группе тамоксифена, $p=0,04$) и остеопороз (7,4 и 5,7% соответственно, $p=0,05$).

Пропорции пациенток, исключенных из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений, были сопоставимы в обеих группах (5,8 и 5,1% соответственно). К периоду наблюдения 55,7 мес у больных, получавших тамоксифен, зарегистрировано больше серьезных нежелательных явлений со стороны эндометрия (9,8 и 6,4% соответственно, $p<0,001$), в том числе метроррагия (7,1 и 4,8%, $p=0,001$). В группе эксеместана чаще наблюдались побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы, чем в группе тамоксифена: артриты (17,5 и 14,6% соответственно, $p=0,008$), мышечные боли (25,7 и 20,3%, $p<0,001$), артралгии (20,8 и 15,1%, $p<0,001$), кистевой туннельный синдром (2,8 и 0,4%, $p<0,001$).

Мышечные спазмы преобладали в группе с применением тамоксифена (4,4 и 2,5% соответственно, $p<0,001$), случаев диареи зарегистрировано не было.

Инфаркт миокарда (с летальным исходом и без) несколько чаще развивался у больных в группе эксеместана к периоду 37,4 мес (0,9 и 0,4% соответственно, $p=0,02$), к периоду 55,7 мес эти различия были статистически незначимы (1,3 и 0,8%, $p=0,08$).

Тромбоэмболические осложнения имели место преимущественно в группе тамоксифена (1,9 и 3,1% соответственно, $p=0,01$), так же как и остеопороз (9,2 и 7,2%, $p=0,01$), тугоподвижность суставов (2,0 и 1,1%, $p=0,01$). К периоду 55,7 мес наблюдения эти различия стали недостоверными.

Вагинальные нежелательные явления, которые беспокоили пациенток в большей или меньшей степени, были единственными нарушениями, существенно различавшимися в двух группах. Они значительно реже наблюдались в группе эксеместана.



Отдельные часто встречающиеся нежелательные явления, такие как приливы (46,0% — в группе эксеместана и 44,7% — в группе тамоксифена), ночная потливость (32,2 и 34,8% соответственно), нарушения сна (34,6 и 34,5%), недостаток энергии (37,7 и 34,1%), прибавка массы тела (46,7 и 48,1%), снижение либидо (41,2 и 45,4%), существенных различий в группах не имели.

В другом исследовании сравнивали эффективность применения эксеместана в дозе 25 мг/сут и плацебо в течение 2 лет у женщин в постменопаузе, больных РМЖ ранних стадий низкого риска. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (30 и 24% соответственно), артралгии (16 и 7%), потливость (в обеих группах по 18%). В основном эти нежелательные явления соответствовали I и II степени токсичности.

Андрогенные эффекты (алопеция, гипертрихоз, охриплость голоса, утренняя сыпь) были зарегистрированы у женщин, которым назначался эксеместан в дозе выше допустимой. Эти нежелательные явления, редко возникающие при приеме адекватных доз эксеместана, в исследовании IES не наблюдались.

Воздействие на уровни липидов и гомоцистеина

До сих пор пока еще точно не изучено влияние эксеместана на липидный обмен [23–25]. Предварительные результаты клинических исследований у женщин в постменопаузе, страдающих ранним РМЖ, показали, что эксеместан, возможно, снижает уровень триглицеридов [26] в сыворотке крови и не влияет или незначительно воздействует на уровни высокомолекулярных липопротеидов [23, 26]. Также не подтверждено влияние эксеместана на уровень низкомолекулярных липопротеидов.

Исследование, в котором женщины, страдающие РМЖ в постменопаузе, получали эксеместан в течение 2 лет по сравнению с результатами, выявленными в группе плацебо, продемонстрировало значительное снижение уровня высокомолекулярных липопротеидов, нормализация которого восстанавливалась спустя 3 мес после окончания лечения [27]. Через 6–12 мес после завершения исследования уровень высокомолекулярных липопротеидов в обеих группах не имел существенных различий. Уровни аполипопротеина A1 также были значительно снижены у больных, получавших эксеместан, однако через 6–12 мес после завершения лечения возвращались к нормальному показателю (до рандомизации) и значительно не различались в обеих группах [27].

Повышение уровня гомоцистеина сыворотки крови связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [28]. Уровни гомоцистеина значительно возрастали (18 и 12% соответственно) по сравнению с исходными показателями в группах, получавших эксеместан и плацебо, в течение 2-летнего периода исследования и существенно не изменялись через 6–12 мес после его завершения [29].

В другом 5-месячном исследовании не было обнаружено изменений уровней гомоцистеина у принимавших эксеместан, в то время как при лечении аминоглю-

теином (ингибитором ароматазы первого поколения) уровни гомоцистеина достоверно увеличивались на 35,8% через 3–5 мес терапии [30].

Влияние на костный метаболизм

У женщин в постменопаузе наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, нередко приводящее к развитию остеопороза и возникновению переломов [31]. Длительное снижение уровня эстрогенов, возникающее при лечении ингибиторами ароматазы, может спровоцировать уменьшение плотности костной ткани [24]. В исследовании IES на протяжении 24 мес оценивался уровень костных биомаркеров в подгруппе пациенток, у которых отсутствовали признаки остеопороза до рандомизации ($n=206$). Эти же параметры сравнивались в 2-летнем плацебоконтролируемом исследовании по применению эксеместана у постменопаузальных больных РМЖ ранних стадий низкого риска ($n=147$) [23, 25].

При использовании эксеместана в обоих исследованиях зафиксировано снижение плотности костной ткани [5, 23, 24]. Через 24 мес в IES-исследовании отмечено значительное уменьшение плотности костной ткани у пациенток, получавших эксеместан ($-3,64\%$, $p<0,05$) [31]. Снижение наблюдалось в первые 6 мес и существенно не изменялось в период с 12 до 24 мес. Возможно, в группе эксеместана это было связано с отсутствием остеопротективного эффекта тамоксифена. Статистически значимых изменений плотности костной ткани в группе тамоксифена не наблюдалось. Процентное различие между группами значительно варьировало в период 6, 12 и 24 мес ($p=0,029$), однако эффекты, наблюдавшиеся при его исследовании у здоровых людей, были схожими [31].

Плацебоконтролируемое исследование выявило значительное увеличение резорбции костной ткани шейки бедренной кости в группе эксеместана по сравнению с группой тамоксифена (2,72 и 1,48% соответственно, $p=0,024$) [23]. Уровень изменения плотности костной ткани поясничных позвонков был несколько ниже в группе принимавших эксеместан по сравнению с таковым в группе плацебо, но данные различия статистически недостоверны (2,1 и 1,84%). Существует предположение о возможном уменьшении уровня маркеров костной резорбции в этот период времени.

В исследовании IES уже в первые 12 мес продемонстрировано достоверное увеличение концентрации биомаркеров резорбции и формирования в группе эксеместана. Повышение уровней биомаркеров в период между 12 и 24 мес было незначительным [31].

В конце второго года проведения плацебоконтролируемого исследования уровни C- и N-телопептида (маркеры костной резорбции) и костной алкалйфосфатазы, а также проколлагена-1 аминотерминального пропептида и остеокальцина (маркеры костной формирования) были намного выше в группе эксеместана [23–25].

Уровни биомаркеров костной резорбции через 6 и 12 мес существенно снизились у пациенток, получавших эксеместан, однако значительно не изменились в группе плацебо. В тот же период отмечено снижение

АРОМАЗИН®

Билет в новую жизнь

АРОМАЗИН® в адъювантной терапии раннего рака молочной железы после 2-3-х лет лечения тамоксифеном¹ позволяет:

- На 15% увеличить общую выживаемость²
- На 24% повысить безрецидивную выживаемость²
- На 44% снизить риск развития рака второй молочной железы²
- Минимизировать многие побочные эффекты тамоксифена и сохранить качество жизни пациенток²

АРОМАЗИН® также эффективен в терапии распространенного рака молочной железы при прогрессировании заболевания на фоне антиэстрогенной терапии и различных видов гормональной терапии^{1, 3-7}



Ссылки литературы

1. Вспомогательное лечение: АРОМАЗИН® (Аромасин®), торговое название. Регистрационное № 74. По протоколу от 08.12.2006, 2. Сандерс КС et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (austrian breast cancer trial): a randomized controlled trial. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):1059-65. 3. Buzdar AU et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. Eur J Cancer. 2000 May;36(8):916-22. 4. Wenzel K. A review of exemestane in the management of breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(4):511-21. 5. Lønning PE. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal antiestrogen inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol. 2000 Nov;18(22):3714-24. 6. Buzdar AU et al. Exemestane treatment with exemestane and non-steroidal antiestrogen inhibitors in advanced breast cancer. Oncology. 2003;65(4):411-7. 7. Spark 2008. Jan 10. 7. Lønning PE et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal antiestrogen inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. Cancer Invest. 2007 Mar;27(2):162-7.

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН 25 мг

уровней костной формации в группе плацебо и значительное увеличение их в группе эксеместана.

К периоду 30,6 мес наблюдения, по данным исследования IES, костные переломы зарегистрированы у 3,1% больных, принимавших эксеместан, и у 2,3% — в группе тамоксифена ($p=0,08$). К периоду 55,7 мес частота костных переломов была выше в группе эксеместана, чем в группе тамоксифена (7,0 и 4,9% соответственно, $p=0,003$) [21]. Через 2 года в плацебоконтролируемом исследовании костные переломы были выявлены у 6,5% пациенток, получавших эксеместан, и у 7,6% больных в группе плацебо [23].

У незначительной части пациенток (4%) в исследовании IES на 24-м месяце наблюдения зафиксировано развитие остеопороза. У всех этих больных наблюдались явления остеопении до начала лечения [31]. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая развития остеопороза среди пациенток, у которых на момент начала исследования отсутствовала выраженная патология костной системы.

Нарушения со стороны матки

В отличие от тамоксифена, ингибиторы ароматазы не воздействуют на эндометрий [27]. В IES-исследовании не было выявлено случаев патологических изменений со стороны эндометрия в группе эксеместана (пациентки с нормальным гинекологическим статусом в первичной базе данных). В течение 24 мес увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм встречалось значительно чаще в группе тамоксифена [32]. Через 2—3 года лечения тамоксифеном уже у 60% больных наблюдалось увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм. Спустя 24 мес увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм зафиксировано в 32,3 и 62,7% случаев в группах эксеместана и тамоксифена соответственно ($p=0,0005$). Значительное различие между группами наблюдалось в последующие 6 мес (46,1 и 65,5%, $p=0,01$) и через 12 мес (30,7 и 61,3%, $p=0,0001$) [32].

Толщина эндометрия и объем матки значительно уменьшились ($p<0,01$) через 6 мес с момента начала исследования в группе эксеместана, но в дальнейшем не изменялись на протяжении 12 и 24 мес [32]. У пациенток, получавших один лишь тамоксифен, значительных изменений этих параметров не наблюдалось.

Качество жизни

Качество жизни оценивалось в подгруппе, состоящей из 582 больных [21]. Для этого использовались опросники качества жизни. Основным показателем служил TOI (Trial Outcome Index).

TOI за период наблюдения от 3 до 24 мес достоверно не различался в обеих группах [20]. К 6-му месяцу TOI в группе эксеместана был достоверно ниже, чем в группе тамоксифена. Однако это вовсе не означало наличие значимых данных, которые могли бы как-либо трактоваться по отношению именно к этой промежуточной точке оценки.

Пациентки в обеих группах имели достоверно меньше эндокринологических симптомов к 9, 12, 18 и 24-му месяцу, чем в исходной базе данных [20]. Не вы-

явлено достоверной разницы по эндокринологической шкале данных между эксеместаном и тамоксифеном в любой промежуточной точке оценки, хотя эндокринологические симптомы влагалищных выделений чаще встречались в группе тамоксифена (17,1 и 7,6% соответственно, $p<0,01$).

При комбинировании показателя FACT-B с оценкой эндокринологических симптомов различия между лечебными группами были недостоверными в течение всего периода наблюдения [20]. К 6-му месяцу отмечалось достоверное снижение оценочной шкалы по сравнению с основной группой у больных, получавших эксеместан, однако изменение было недостоверным для группы тамоксифена.

Место эксеместана в адъювантной терапии раннего РМЖ у женщин в постменопаузе

Проведение адъювантной эндокринотерапии увеличивает выживаемость постменопаузальных больных гормонозависимым (ЭР+) РМЖ ранних стадий. Золотым стандартом на протяжении многих лет служил тамоксифен, рассчитанный на применение в течение 5 лет. Однако последние исследования показали эффективность перехода на ингибиторы ароматазы по прошествии 2—3 лет лечения тамоксифеном или в качестве первичной терапии вместо него [2, 3, 6].

В ходе различных клинических испытаний выявлено статистически значимое снижение частоты развития рецидива заболевания у постменопаузальных больных с гормоночувствительным (ЭР+) РМЖ ранних стадий.

Результаты исследований ATAC, BIG1-98, MA-17, ABCSG, ARNO продемонстрировали статистически значимое повышение уровня безрецидивной выживаемости, увеличение времени до рецидива, снижение риска метастазирования и развития рака второй молочной железы, а также улучшение переносимости лечения при назначении ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном (в течение 5 лет).

В исследовании IES показано значительное повышение уровня безрецидивной выживаемости, снижение риска развития рака второй молочной железы, более того, увеличился показатель общей выживаемости пациенток в группе Аромазина®.

Профиль безопасности больных значительно выше при лечении ингибиторами ароматазы, чем при терапии тамоксифеном.

Лечение тамоксифеном связано с риском развития рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений. В исследовании IES зафиксировано существенное снижение частоты «гинекологических симптомов», в испытаниях ATAC, BIG1-98, MA-17 — уменьшение риска маточных кровотечений в группах пациенток, получавших ингибиторы ароматазы.

По результатам исследования IES установлено, что переход на эксеместан может реверсировать риск развития нежелательных явлений со стороны эндометрия, возникших после лечения тамоксифеном, а также достоверно снижать риск возникновения тромбоэмбо-

лических осложнений в группе больных, получавших ингибиторы ароматазы.

Эксеместан, как и другие ингибиторы ароматазы, может вызывать побочные явления со стороны костно-мышечной системы, такие как артралгии и мышечные судороги. Эти побочные токсические эффекты обычно слабо выражены и купируются после завершения лечения [20].

Во многих исследованиях отмечено воздействие ингибиторов ароматазы на липидный обмен и костный метаболизм [32, 33]. Известно, что тамоксифен оказывает остеопротективное действие при лечении женщин в постменопаузе [32, 33].

Так же как и в исследованиях ATAC, BIG1-98, ABCSG, ARNO, в испытании IES продемонстрировано некоторое повышение частоты костных переломов в группе пациенток, получавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с данным показателем в группе тамоксифена. В то же время следует отметить, что благодаря остеопротективному эффекту тамоксифена в первые 2 года до перехода на эксеместан частота развития побочных явлений со стороны костной системы незначительна и полностью может купироваться после завершения лечения.

Предполагается, что эксеместан вследствие своего незначительного андрогенного действия менее агрессивен в отношении костной системы по сравнению с другими ингибиторами ароматазы [23—25]. Тем не менее окончательные результаты данных клинических исследований до сих пор еще полностью не продемонстрированы.

В исследовании IES показано увеличение частоты развития остеопороза в группе эксеместана (которое, однако, не является статистически значимым) у пациенток, еще до рандомизации имевших патологические изменения со стороны костной системы. Плотность костной ткани определялась на протяжении всего исследования и статистически не изменялась в течение периода наблюдения [6].

Влияние ингибиторов ароматазы на липидный обмен также до сих пор полностью не изучено. Сосудистые нарушения в обеих группах наблюдались примерно с одинаковой частотой.

Многие вопросы лечения ингибиторами ароматазы пока еще остаются открытыми. Например, неизвестно, какие препараты предпочтительнее — ингибиторы или инактиваторы ароматазы, какова оптимальная продолжительность лечения (2—3 года, 5 лет или более).

В настоящее время проводятся исследования, изучающие оптимальные последовательность применения и продолжительность лечения тамоксифеном и эксеместаном (NSABP, B-33, MA-17, TEAM).

Другой фактор оценки адъювантного лечения — его стоимость. Несмотря на то, что терапия ингибиторами ароматазы по себестоимости выше, чем лечение тамоксифеном, фармакоэкономические исследования в США, Канаде [34] и Испании (доступные пока только в постерных докладах и абстрактах), а также норвежские исследования подтвердили, что последовательное применение ингибиторов ароматазы после тамоксифена может быть экономически выгоднее по сравнению с 5-летним приемом «дешевого» тамоксифена [21, 32].

Таким образом, стоит подвести итоги: назначение эксеместана на 2—3 года после 2—3-летней терапии тамоксифеном (в общей сложности 5-летняя эндокринотерапия) улучшает показатели безрецидивной выживаемости и снижает риск развития рака второй молочной железы у женщин в постменопаузе с рецепторположительными опухолями. Показатель общей выживаемости также был значительно повышен в группе эксеместана (с эстроген-рецепторположительным/неизвестным статусом вне зависимости от наличия или отсутствия поражения лимфоузлов, проведение предшествующей химио- и гормонозаместительной терапии). Эксеместан обладает лучшей, чем тамоксифен, переносимостью. В настоящее время в связи с недостатком исследований оптимальный режим комбинации, последовательности и продолжительности лечения ингибиторами/инактиваторами ароматазы с тамоксифеном еще до конца не разработан. Тем не менее женщинам в менопаузе, уже получавшим в течение 2—3 лет адъювантную терапию тамоксифеном, следует назначать эксеместан в качестве 5-летней эндокринотерапии [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Crucitta E., Fornier M.N., Locopo N. et al. Current status and future potential role of exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer (review). *Int J Oncol* 2002;20(6):1283—8.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М., МИА; 2008. с. 128—44, 178—88, 229—30.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Стандарты адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы по материалам 10-й Международной конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2007. *Опух жен репродукт сист* 2008;(1):5—11.
4. Clemett D., Lamb H.M. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 2000;59(6):1279—96.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351(9114):1451—67.
6. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23(3):619—29.
7. Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther* 2005;27(11):1671—84.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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(9472):1687—717.
9. Nordenskjold B., Rosell J., Rutqvist L.-E. et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1609—10.
10. Boccardo F. Switching trial of adjuvant tamoxifen with an aromatase inhibitor in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;(5 Suppl 1):13—77.
11. Buzdar A.U., Robertson J.F.R., Eiermann W. et al. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95(9):2006—16.

12. AstraZeneca Pharmaceuticals. Arimidex (anastrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
13. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Femara (letrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
14. Pfizer. Aromasin (exemestane tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.pfizer.com> [Accessed 2006].
15. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary Am J Cancer 2006;5(4) breast cancer. Intergroup Exemestane Study. N Engl J Med 2004;350(11):1081—92.
16. Geisler J., King N., Anker G. et al. In vivo inhibitors of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 1998;4(9):2089—93.
17. Johannessen D.C., Engan T., Di Salle E. et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. Clin Cancer Res 1997;3(7):1101—8.
18. Coombes R.C., Hall E., Snowden C.F. et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen - updated survival analysis [abstr 3]. Breast Cancer Res Treat 2004;(88 Suppl 1):7. Plus oral presentation at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2004 Dec 8—11, San Antonio (TX).
19. Coombes R.C., Paridaens R., Jassem J. et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study [abstr LBA527]. J Clin Oncol 2006;24(18):933. Plus oral presentation at the 42nd Annual Meeting of the ASCO 2006 Jun 2—6; Atlanta (GA).
20. Kuchadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. CA Cancer J Clin 2005;55(3):145—63.
21. Younis T., Rayson D., Dewar R. et al. Modeling for cost-effective strategies in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women with breast cancer: upfront aromatase inhibitors vs sequential tamoxifen-aromatase inhibitors [abstr 5089]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):237—8. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).
22. Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. et al. Skeletal effect of exemestane in the Intergroup Exemestane Study (IES) - 2 year bone mineral density (BMD) and bone biomarker data [abstr 5076 plus poster]. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).
23. Lonning P.E., Geisler J., Krag L.E. et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(22):5126—37.
24. Lonning P.E. Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2—3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. Ann Oncol 2006;17(2):217—25.
25. Lonning P.E. Exemestane for breast cancer prevention: a feasible strategy? Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 2):918—24.
26. Markopoulos C., Chrissochou M., Michailidou A. et al. Effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal operable breast cancer patients following 5—7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. Anticancer Drugs 2005;16(8):879—83.
27. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA 2002;288(16):2015—22.
28. Fallowfield L.J., Bliss J.M., Porter L.S. et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(6):910—7.
29. Gil J.M., Lluch A., Gonzalez P. et al. Pharmacoeconomic analysis of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer [abstr PCN15]. Value Health 2005 Nov—Dec;8(6):37—8. Plus poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2005 Nov 6—8, Florence.
30. Anker G.B., Refsum H., Ueland P.M. et al. Influence of aromatase inhibitors on plasma total homocysteine in postmenopausal breast cancer patients. Clin Chem 1999;45(2):252—6.
31. Bundred N.J. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. Br Cancer 2005;(93 Suppl 1):23—7.
32. Gradishar W.J. Safety considerations of adjuvant therapy in early breast cancer in postmenopausal women. Oncology 2005;69(1):1—9.
33. Skedgel C., Rayson D., Dewar R. et al. Cost-utility evaluation of adjuvant hormonal options in postmenopausal women with breast cancer: tamoxifen vs. anastrozole vs. tamoxifen then exemestane [abstr 5036]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):217—8.
34. Risebrough N.A., Verma S., Trudeau M. et al. Economic evaluation of switching to exemestane at 2.5 years versus continuing tamoxifen as adjuvant therapy in early breast cancer; a Canadian perspective [abstr 2050]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):101. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Т. Зулъкарнаева¹, Р.Х. Хакимова¹, Е.И. Лапан², И.Л. Благодетелев³

¹Республиканский клинический онкологический диспансер; ²Городская поликлиника №43;

³Поликлиника городской клинической больницы №21, Уфа

INDOL-3-CARBINOL IN THE TREATMENT OF BENIGN BREAST DISORDERS

E.T. Zulkarnayeva¹, R.H. Hakimova¹, Ye.A. Lapan², I.L. Blagodetev³

¹Republic clinical oncology dispensary; ²Municipal policlinic №43; ³Policlinic of Municipal clinical hospital №21, Ufa

123 patients with various forms of fibrocystic mastopathy (n=114) and fibroadenoma of mammary gland (n=9) were enrolled into the study. Indol-3-carbinol (indinol, Close corporation «Mirax-Pharma») was administered in the dose of 300—400 mg per day for 3—6 months. Disappearance of complaints to pain was observed in 35% of patients after 3 months of therapy and in 63% — after 6 months of therapy. Objective signs of fibrocystic mastopathy completely regressed in 9% of patients after 3 months of therapy and in 16% — after 6 month of therapy. Overall considerable improvement of condition or complete cure was seen in 55% of patients after 3 month of treatment and in 92% — after 6 months of therapy. Thus, indinol is highly effective and safe agent for treatment of different types of mastopathy.