



ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (часть II*)

Н.Ю. Добровольская, Э.К. Ввозный, Ю.М. Бычков
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

Адъювантное гормональное лечение рака молочной железы у женщин в постменопаузе

В течение более чем 20 лет стандартом эндокринной адъювантной терапии постменопаузальных больных ранним раком молочной железы (РМЖ) было назначение антиэстрогена тамоксифена. Детальный анализ такой терапии не продемонстрировал значимого вклада в увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости [8, 9]. Ряд побочных эффектов тамоксифена ограничивал его возможности как препарата для длительного назначения. Частичная эстрогенная активность тамоксифена повышала риск развития рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений [10–12]. Также отмечалось развитие устойчивости к тамоксифену [9]. Таким образом, продолжительность приема тамоксифена на протяжении 5 лет в качестве стандарта адъювантного лечения была ограничена свойствами препарата. Известно, что для опухолей со средним и низким риском развития рецидива оправдано продолжение адъювантной терапии в течение более 5 лет, что также подтверждается данными о риске раннего рецидива: 1,5–2% в сроки 5–15 лет после установления диагноза РМЖ [14, 15].

Ограниченные возможности назначения тамоксифена на длительный срок привели к необходимости поиска альтернативного варианта эндокринной терапии с более высокой эффективностью и меньшей частотой осложнений. Ингибиторы ароматазы 3-го поколения — анастрозол, летрозол, эксеместан — высо-

коселективны к ферменту ароматазе и на 97–99% подавляют синтез эстрогенов [16, 17]. По результатам ряда исследований, таких как ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination — аримидекс, тамоксифен — монотерапия или комбинация), выявлено преимущество анастрозола перед тамоксифеном в эффективности и переносимости при адъювантной терапии постменопаузальных гормоночувствительных больных ранним РМЖ.

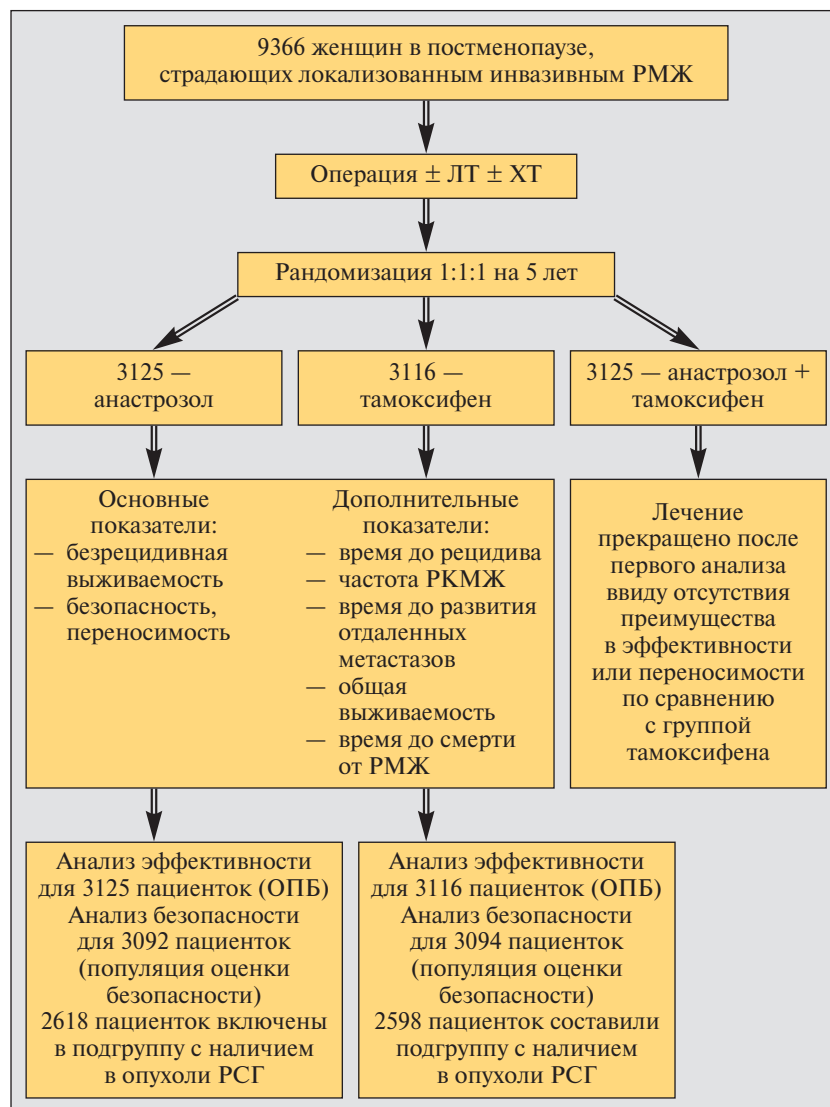


Рис. 1. Исследование ATAC.

ЛТ — лучевая терапия, ХТ — химиотерапия. ОПБ — общая популяция рандомизированных больных. РСГ — рецепторы стероидных гормонов

* Начало см. в №3, 2008 г.

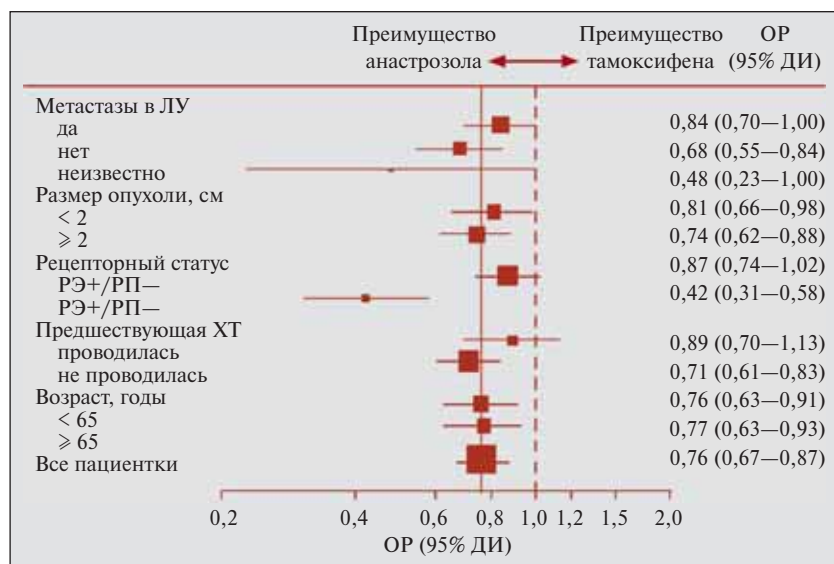


Рис. 2. Анализ времени до рецидива при применении анастрозола и тамоксифена в зависимости от исходных характеристик пациенток и параметров лечения в подгруппе с наличием в опухоли РСГ. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы; РЭ — рецепторы эстрогенов; РП — рецепторы прогестерона

В многоцентровом рандомизированном исследовании АТАС приняли участие 9366 пациенток, находящихся в постменопаузе. Медиана времени наблюдения составила 68 мес, а полученные в ходе сравнительного клинического исследования данные подтвердили преимущество анастрозола по эффективности в период лечения, а также сохранение этого эффекта не менее 1 года после 5-летнего приема препарата [12—18].

В рамках исследования АТАС сравнивали 3 режима: анастрозол в дозе 1 мг в течение 5 лет ($n=3125$), тамоксифен — 20 мг в течение 5 лет ($n=3116$) и комбинация этих препаратов ($n=3125$). Уже после первого анализа результатов в группе комбинированной терапии (тамоксифен + анастрозол) лечение было прекращено из-за отсутствия преимущества в эффективности по сравнению с монотерапией тамоксифеном (рис. 1). Изучали показатели эффективности, а именно: безрецидивная и общая выживаемость, частота рака контралатеральной молочной железы (РКМЖ), время до развития отдаленных метастазов.

Среди пациенток, включенных в исследование, у 2618 в группе анастрозола и 2598 в группе тамоксифена определялось присутствие в опухоли РСГ. Было установлено, что преимущества гормональной терапии (ГТ) ограничены именно этой подгруппой, составляющей 84% от общего числа рандомизированных больных (рис. 2) [19, 20].

ОР и 95% ДИ рассчитывали на основании частотного правдоподобия для модели пропорционального риска Кокса без поправок на коварианты [21—23].

Результаты исследования продемонстрировали уменьшение риска развития всех событий у пациенток с положительными рецепторами гормонов в группе аримидекса по сравнению с группой тамоксифена на 17%, рецидива — на 26%, а отдаленных метастазов — на 16%. Также при приеме анастрозола были зафиксированы удлинение периода времени до прогрессирования и меньшая частота возникновения РКМЖ. Рак эндометрия, маточные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, тромбоз вен и приливы реже наблюдали у больных, получавших анастрозол, однако в период лечения им возрастало число переломов [24]. На сегодняшний день получены новые данные исследования АТАС за период наблюдения 100

(от 0 до 126) мес, являющегося наиболее продолжительным после 5 лет терапии ингибиторами ароматазы. Вследствие этого решен ряд важных вопросов, например, в течение какого времени после окончания терапии сохраняются преимущества в эффективности и проявляются побочные действия.

Отмеченное при предыдущем анализе преимущество анастрозола по такому важному показателю, как безрецидивная выживаемость у пациенток с наличием в опухоли РСГ, сохраняется ($p=0,03$), что отражено на рис. 3 [12].

Различие в частоте возникновения отдаленных метастазов при медиане времени наблюдения 68 мес было статистически значимым только для общей популяции больных, и это сохранилось при более длительном времени наблюдения ($p=0,022$). У пациенток с наличием в опухоли РСГ к периоду наблюдения 100 мес была достигнута статистически значимая разница в пользу анастрозола: ОР 0,84 (0,72—0,97), $p=0,022$ (рис. 4) [12].

В той же подгруппе пациенток отмечалось значимое различие по показателю времени до развития рецидива — абсолютное преимущество в 2,8% ($p=0,002$), зафиксированное к 5 годам, увеличилось до 4,8% ($p=0,0001$) к 9 годам.

Частота рецидивов и возникновения РКМЖ (см. рис. 2) также оставалась статистически значимо более низкой, чем в группе тамоксифена.

Несмотря на то что общая выживаемость оказалась одинаковой в группах сравнения, число летальных исходов после рецидива у больных, принимавших анастрозол, в общей популяции снизилось на 9% по сравнению с идентичным показателем в группе тамоксифена, а в подгруппе

с наличием в опухоли РСГ — на 10% (анастрозол, $n=245$; тамоксифен, $n=269$); различия не были статистически значимыми. РКМЖ и развитие метастазов в отдаленные органы также встречались реже в группе анастрозола. Эта тенденция может привести к реальному снижению летальности от РМЖ, так как преимущество в уровне выживаемости со временем будет обязательно достигнуто [24]. Следующий анализ результатов запланирован на 2010 г., когда продолжительность жизни всех пациенток от момента рандомизации достигнет 10 лет.

Нашел свое подтверждение и профиль безопасности анастрозола, установленный при медиане времени наблюдения 68 мес [12, 25]. Показатель повышения частоты переломов за год по сравнению с таковым в группе тамоксифена, отмеченный в период терапии (2,93% против 1,90%, относительное повышение — 55%), стал практически одинаковым в группах после лечения (относительная частота 1,03; различие статистически незначимо). Следовательно, в отличие от влияния анастрозола и тамоксифена на частоту рецидивов, которое сохраняется после окончания лечения, повышение частоты переломов в группе анастрозола наблюдается только в период активного лечения и прекращается после его окончания (рис. 5).

Как показало ранее исследование АТАС, применение анастрозола связано с потерей 6—7% костной массы в период активной терапии и развитием остеопороза через 5 лет после окончания лечения [26, 27]. Появляется все больше данных, указывающих на возможность выявления пациенток с низкой минеральной плотностью костей в начале терапии и лечения этой категории больных в соответствии с новыми клиническими рекомендациями [28, 29].

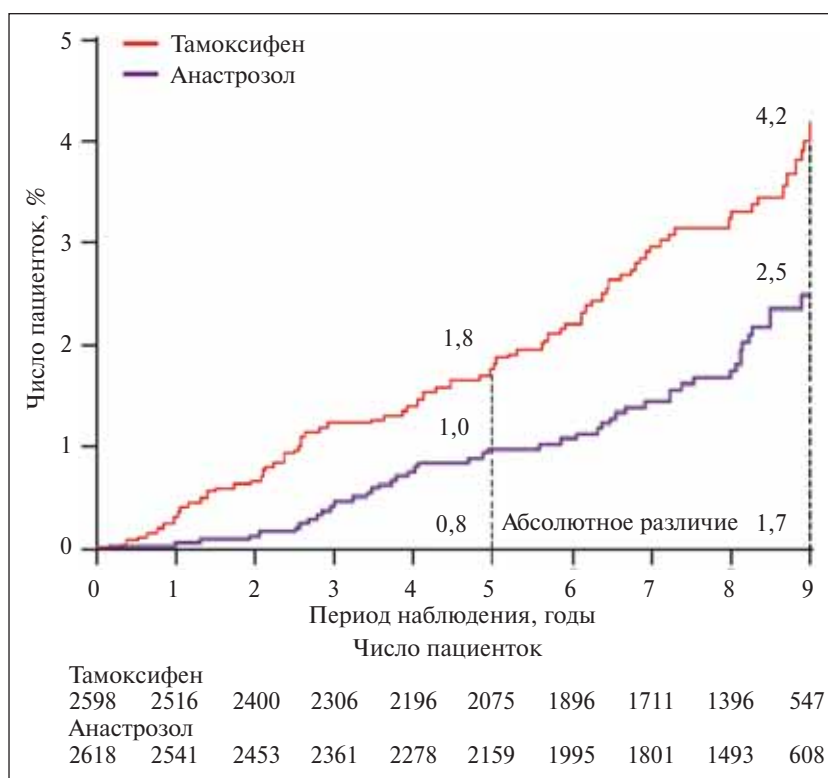


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана—Майера для подгруппы с наличием в опухоли РСГ

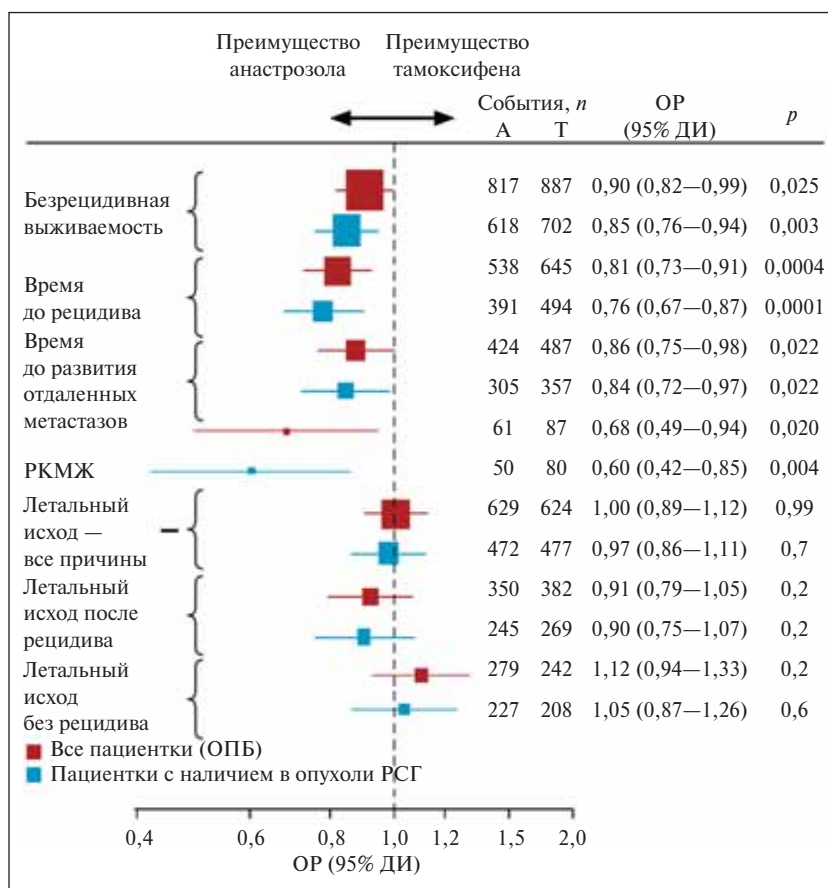


Рис. 4. Показатели эффективности для всех пациенток и пациенток с наличием в опухоли РСГ. А — анастрозол, Т — тамоксифен

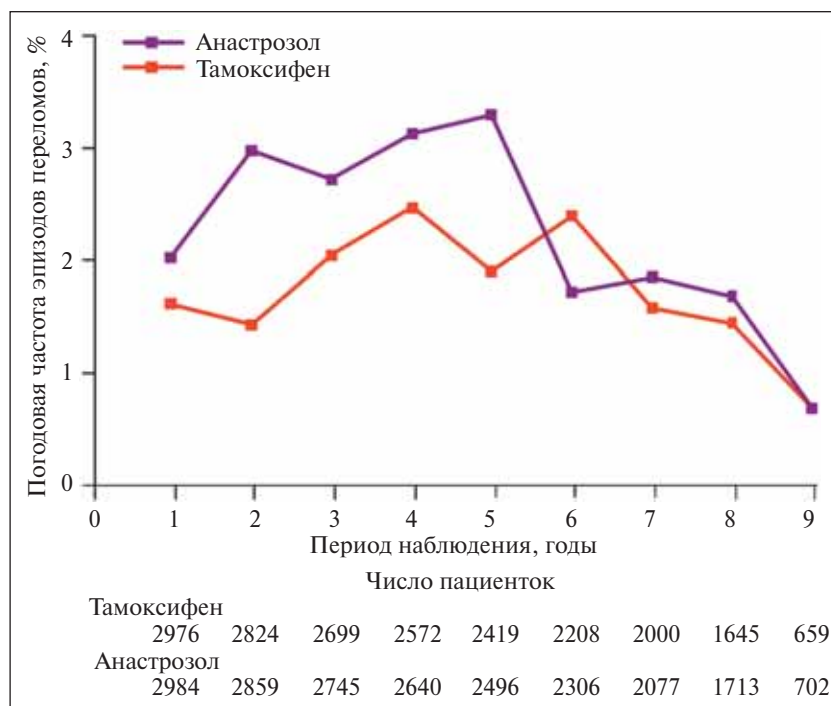


Рис. 5. Частота эпизодов переломов в течение всего периода исследования (эпизод переломов определяли как один перелом или более в течение одних суток. Не включены переломы после развития рецидива, так как пациенток после рецидива цензурировали и переломы не регистрировали)

Серьезные нежелательные явления отмечены в двух исследуемых группах с одинаковой частотой, но в период лечения эти показатели в группе анастрозола были ниже, чем в группе тамоксифена. После окончания терапии показатели в двух группах сравнивались и в результате общая частота этих явлений в группе анастрозола оказалась ниже: 202% против 341%, отношение шансов 0,57 (0,47—0,68), $p < 0,0001$ (табл. 8).

Другие побочные эффекты возникали только в период лечения и в первые 14 сут после его окон-

чания, поэтому частота их существенно не изменилась со времени предыдущего анализа [25]. Снижение частоты рака эндометрия в группе анастрозола по сравнению с тамоксифеном ($p = 0,0004$) зафиксировано на протяжении всего периода наблюдения и не вызывает удивления, так как известно, что тамоксифен благодаря своему частичному эстрогенному воздействию повышает частоту этого осложнения [30].

В табл. 9 представлена частота появления новых злокачественных опухолей других локализаций (не молочной железы) до момента рецидива. В целом статистически значимых различий не выявлено.

Таким образом, результаты исследования АТАС после достижения медианы времени наблюдения 100 мес указывают на сохранение преимущества в эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном у больных РМЖ в постменопаузе с наличием рецепторов к гормонам в опухоли. Это является еще одним аргументом необходимости изменения позиции тамоксифена как «золотого стандарта» адъювантной ГТ. Исследование АТАС показало, что эту позицию в клинической практике в настоящее время занял анастрозол (аримидекс).

Ряд клинических испытаний — ITA (Italian Tamoxifen Arimidex), ARNO (Arimidex/Nolvadex), ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study

Таблица 8. Серьезные нежелательные явления в период лечения и по его окончании до развития в популяции оценки безопасности: число (частота в год)

Показатель	Во время лечения		После лечения	
	анастрозол	тамоксифен	анастрозол	тамоксифен
Период наблюдения, человеко-лет	12 781	12 331	9351	9448
Все серьезные нежелательные явления	1054 (8,25)	1125 (9,12)	356 (3,81)	339 (3,59)
Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением*	153 (1,20)	284 (2,30)	49 (0,52)	57 (0,60)
Рак эндометрия	4 (0,03)	12 (0,10)	1 (0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	34 (0,27)	33 (0,27)	26 (0,28)	28 (0,30)
Инсульт	20 (0,16)	34 (0,28)	22 (0,24)	20 (0,21)
Эпизоды переломов**	375 (2,93)	234 (1,90)	146 (1,56)	143 (1,51)

Примечание. Указано число пациенток с данным явлением, кроме эпизодов переломов, поскольку у одной больной могло быть более одного эпизода. Для пациенток, у которых отмечены нежелательные явления в период лечения, отсутствовал риск тех же нежелательных явлений после лечения, кроме эпизодов переломов. *По оценке исследователя. **Эпизод переломов определяется как один перелом и более за одни сутки.

Group) — продемонстрировали, что использование анастрозола после 2 лет приема тамоксифена дает больший эффект по сравнению с 5-летней терапией тамоксифеном.

Целью исследований Австрийской группы по изучению РМЖ и колоректального рака ABCSG 8 и ARNO 95 было показать, что назначение анастрозола после 2 лет приема тамоксифена более эффективно, чем стандартное 5-летнее назначение тамоксифена. Проведено сравнение двух различных тактик адъювантной терапии, а именно: переход с адъювантной терапии тамоксифеном на анастрозол после завершения 2-летнего приема тамоксифена и продолжение приема тамоксифена до общего срока 5 лет.

Оба исследования (ABCSG 8 и ARNO 95) были проспективными мультицентровыми рандомизированными открытыми, имели сходные критерии включения и оценку эффективности. В исследования включены 3224 женщины, находящиеся в постменопаузе, с инвазивным или малоинвазивным РМЖ и не получавшие ХТ, ГТ или ЛТ. Все пациентки имели гормоночувствительные опухоли. В исследование ABCSG 8 вошли больные протоковым РМЖ G₁ и G₂ степени дифференциации, дольковым РМЖ G_x, а в ARNO 95 — пациентки с дольковым РМЖ с любой (идентифицированной) G. Критерии включения в рамках испытаний предполагали поражение не более 10 регионарных ЛУ в ABCSG 8 и не более 9 — в ARNO 95, а также отсутствие отдаленных метастазов. В рамках исследования на I этапе выполнялась радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция с подмышечной лимфаденэктомией или биопсией сторожевого ЛУ с последующей ЛТ или без нее. Адъювантная терапия тамоксифеном начиналась в течение 6 (ABCSG 8) или 4 нед (ARNO 95) после хирургического или лучевого лечения.

В обоих исследованиях пациентки должны были завершить 2-летний прием тамоксифена согласно протоколу (20 мг ежедневно внутрь для ABCSG 8; 20 или 30 мг ежедневно внутрь для ARNO 95; больные, получавшие тамоксифен 30 мг/сут, продолжали лечение в данном дозовом режиме до регистрации признаков «передозировки»). Рандомизация пациенток производилась до начала терапии тамоксифеном в испытании

ABCSG 8 и в течение 2 лет приема тамоксифена — в исследовании ARNO 95.

В дальнейшем больные были рандомизированы на 2 группы, в одной (n=1618) пациентки получали анастрозол по 1 мг ежедневно внутрь, а в другой — тамоксифен 20 или 30 мг ежедневно внутрь в качестве продолжения адъювантной ГТ. Во время лечения оценивался прежде всего показатель безрецидивной выживаемости (время до развития локального рецидива, отдаленных метастазов или РКМЖ).

В ARNO 95 больных рандомизировали либо на продолжение терапии тамоксифеном, либо на замену тамоксифена на анастрозол (1 мг ежедневно внутрь) в течение 3 лет после завершения первых 2 лет адъювантной терапии.

Объединенный анализ данных этих исследований продемонстрировал значительное улучшение бессобытийной выживаемости у пациенток, перешедших на анастрозол, по сравнению с группой тамоксифена. Событием считалось развитие локорегиональных, контралатеральных или отдаленных метастазов.

Всего было зарегистрировано 278 событий, подлежащих окончательному анализу. Наличие или отсутствие поражения ЛУ не влияло на риск возникновения события. Коэффициент риска рецидива в группе анастрозола по сравнению с данным показателем в группе тамоксифена составил 0,60 (p=0,0009) при выраженном снижении часто-

Таблица 9. Новый рак других локализаций или иная форма злокачественного новообразования до развития рецидива (популяция оценки безопасности)

Показатель	Анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Всего ...	292 (9)	288 (9)
Голова и шея	12 (0,4)	5 (0,2)
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта	8 (0,3)	6 (0,2)
Толстая кишка	56 (2)	36 (1)
Легкие	42 (1)	24 (0,8)
Кожа (не меланома)	96 (3)	107 (3)
Меланома	8 (0,3)	18 (0,6)
Яичники	12 (0,4)	26 (0,8)
Эндометрий*	5 (0,2)	24 (0,8)
Шейка матки	2 (0,1)	6 (0,2)
Почки или мочевого пузыря	17 (0,5)	15 (0,5)
Лейкоз, лимфома или меланома	22 (0,7)	19 (0,6)
Другие	37 (1,2)	32 (1)

Примечание. Представлено число пациенток (%). *Рак матки, кроме рака шейки матки.

ты развития отдаленных, локорегиональных или контралатеральных метастазов в группе анастрозола по сравнению с группой тамоксифена. Учитывая, что снижение риска событийности составило 40%, полученные данные еще раз доказывают, что женщины в постменопаузе, получившие курс адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2 лет, в дальнейшем должны переходить на анастрозол. Оба исследуемых лечебных режима были хорошо переносимыми, достоверно большее число переломов ($p=0,015$) и меньшее число тромбозов ($p=0,034$) отмечалось в группе больных, принимавших анастрозол по сравнению с группой получавших тамоксифен [31].

Несмотря на то что в этих исследованиях анастрозол применялся в качестве 1-й линии адъю-

вантной терапии, полученные результаты свидетельствуют, что по завершении 2-летнего курса терапии тамоксифеном все больные должны получать анастрозол.

Таким образом, анализ долгосрочных результатов исследования АТАС 100 еще раз подтвердил, что наиболее эффективный и хорошо переносимый препарат должен назначаться в качестве терапии 1-й линии. Анастрозол значительно превосходит тамоксифен по своей эффективности, переносимости и безопасности в адъювантном лечении, а полученные убедительные и достоверные данные служат основой для утверждения 5-летней терапии анастрозолом в качестве нового стандарта адъювантного лечения у женщин в менопаузе с ранними стадиями гормоночувствительного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296—300.
- Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937—47.
- Lewis S. Do endocrine treatments for breast cancer have a negative impact on lipid profiles and cardiovascular risk in postmenopausal women? *Am Heart J* 2007;153:182—8.
- Wysowski D.K., Honig S., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832—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.
- Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1—98. *J Clin Oncol* 2007;25:486—92.
- Coombs R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. 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.
- 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;23:619—29.
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131—9.
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802—10.
- Goldhirsch A., Wood W., Gelber R. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133—44.
- Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1—98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846—52.
- Dowsett M., Allred D.C., on behalf of the TransATAC Investigators. Relationship between quantitative ER and PgR expression and Her-2 status with recurrence in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100 (suppl 1):21 (abstr 48).
- Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187—220.
- Jones M.C., Wand M.P. Kernel smoothing. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.
- Food and Drug Administration (COSTART). The coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms, 5th ed; 1995.
- Hanrahan E.O., Gonzalez-Angulo A.M., Giordano S.H. et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952—60.
- The ATAC Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006;7:633—43.
- Coleman R.E., on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Proc ASCO* 2006;24:18. Abstr 511.
- Eastell R., Adams J.E., Coleman R. et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the ATAC trial (18233230). *J Clin Oncol* 2008;26(7):1051—7.
- Eastell R., Van Poznaik C., Hannon R.A. et al. The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate E) study: 12-month analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):113.
- Singh S., Cuzick J., Edward R. et al. Effect of anastrozole on bone mineral density after one year of treatment: results from bone sub-study of the International Breast Cancer Prevention Study (IBIS-II). *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(suppl 1):9. Abstr 28.
- Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527—37.
- Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M. et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. San Antonio Breast Cancer Conference; 2004. Abstr. 2.