

Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы длительностью 10 лет: за и против (обзор литературы)

С.М. Портной, Т.А. Шендрикова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», Москва

Контакты: Татьяна Анатольевна Шендрикова shendrikova.tatyana@gmail.com

ЦУ больных гормонально-зависимыми опухолями молочной железы тамоксифен является одним из основных препаратов адъювантной гормонотерапии. Целью данной статьи является анализ результатов 7 рандомизированных исследований по длительной адъювантной гормонотерапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная гормонотерапия, тамоксифен, отдаленные результаты

Ten-year adjuvant hormone therapy for breast cancer: the pros and cons (a review of literature)

S.M. Portnoy, T.A. Shendrikova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Tamoxifen is one of the basic drugs of adjuvant hormone therapy in patients with hormone-dependent breast tumors. The purpose of this paper is to analyze the results of randomized trials of long-term adjuvant hormone therapy for breast cancer.

Key words: breast cancer, adjuvant hormone therapy, tamoxifen, long-term results

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место по частоте возникновения в популяции (у мужчин и женщин) после рака легких. За последние 20 лет заболеваемость РМЖ в России выросла на 64 % [1]. В 2009 г. в России зарегистрированы 54 315 новых больных РМЖ, по сравнению с 2004 г. прирост составил 10,3 %. РМЖ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения стран СНГ. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России эта патология занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 40–85 лет и 2-е — в возрастной группе 15–39 лет (после рака шейки матки). Максимальной была доля РМЖ в возрастной группе 40–54 года (29,2 %) [2].

Достигнуты существенные успехи в диагностике и лечении РМЖ. При выборе подхода к лечению стандартом является определение биологического подтипа опухоли. При решении вопроса о проведении адъювантной гормонотерапии у больных гормонально-зависимыми опухолями одним из основных препаратов является тамоксифен.

В 1988 г. выполнен первый метаанализ исследований, посвященный применению тамоксифена, получивший название объединенной группы исследований раннего РМЖ (EBSTCG). Целью данного метаанализа явился анализ результатов 61 рандомизированного исследования, включавших 28 896 женщин. В нем рассматривалось преимущество адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и химиотерапии. Было показано, что гормонотерапия тамоксифеном снижает вероятность рецидива болезни и риск смерти как у больных, получающих химиотерапию, так и без нее [3].

В 1995 г. произведен обзор 55 исследований, изучающих РМЖ, с участием 37 тыс. женщин. Среди них около 8000 имели отрицательный, или низкий, рецепторный уровень, около 18 тыс. — положительный, около 12 тыс. — неизвестный. Пациентки с положительным и неизвестным уровнем рецепторов эстрогена (РЭ) были рандомизированы на 1, 2 года или 5 лет приема тамоксифена с длительностью наблюдения 10 лет. Снижение риска рецидива составило 21, 29 и 47 % соответственно, снижение риска смерти от РМЖ — 12, 17 и 26 % с выраженной тенденцией в пользу 5-летнего приема тамоксифена. Было показано, что абсолютное снижение риска рецидива наиболее выражено в первом пятилетии приема тамоксифена, тогда как увеличение выживаемости возрастало в течение 10 лет наблюдений. Также продемонстрировано, что пропорциональное снижение риска смерти при 5-летнем приеме тамоксифена было одинаковым у пациенток с поражением лимфатических узлов и без такового. Однако абсолютное снижение риска смерти было выше в группе с поражением лимфоузлов. Так, при 10-летнем наблюдении абсолютное снижение риска смерти составило 10,9 % у больных с поражением лимфоузлов и 5,6 % — без поражения лимфоузлов [4].

В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности применения тамоксифена длительностью более 5 лет. До сентября 2012 г. считалось, что применение тамоксифена сроком более 5 лет не дает лучших результатов по сравнению с 5-летним приемом (табл. 1).

На сегодняшний день получены новые результаты исследований, изучающих применение тамоксифена

Таблица 1. Лечебные эффекты длительной (10 лет) адъювантной гормонотерапии в сравнении с 5-летним приемом тамоксифена

Исследование	n	Вариант терапии	Снижение риска рецидива	Снижение риска смерти
H.J. Stewart et al. (1996)	342	Тамоксифен 10 лет	Отсутствие эффективности по сравнению с контрольной группой	Отсутствие эффективности по сравнению с контрольной группой
B. Fisher et al. (2001)	1172	Тамоксифен 10 лет	Незначительные преимущества в группе плацебо	Незначительные преимущества в группе плацебо
ATLAS (2012)	12 894	Тамоксифен 10 лет	10–25 %	3–29 %
aTTom (2013)	6953	Тамоксифен 10 лет	28–32 %	21–24 %
P.E. Goss et al. (2012)	5187	Тамоксифен 5 лет + летрозол 5 лет	42–48 %	24–39 %
6a ABCCSG (2007)	856	Тамоксифен 5 лет + анастрозол 3 года	38 %	Нет данных
E.P. Mamounas et al. (2008)	1598	Тамоксифен 5 лет + экземестан 2,5 года	56 %	Нет данных

в течение 10 лет в качестве монотерапии и с заменой тамоксифена через 5 лет на ингибиторы ароматазы (на срок 2,5–5 лет).

Целью нашей работы является анализ результатов 7 крупных рандомизированных исследований по длительной адъювантной гормонотерапии РМЖ.

Прием тамоксифена в течение 5 или 10 лет: есть ли польза?

Оценка эффективности адъювантного применения тамоксифена в течение 5 лет и более продолжается в 4 рандомизированных исследованиях (см. табл. 1). Работа H.J. Stewart et al. [5] была основана на сравнении отдаленных результатов лечения в 2 группах: больные, принимавшие тамоксифен в течение 5 лет, не имевшие рецидива болезни и прекратившие прием препарата на этом сроке ($n = 169$); и больные, принимавшие тамоксифен в течение 5 лет, не имевшие рецидива болезни и продолжающие прием препарата ($n = 173$). Авторы не наблюдали очевидного усиления эффекта, в то же время возрастал риск развития рака эндометрия (табл. 2). При последнем анализе результатов вновь констатируется: адъювантная терапия тамоксифеном свыше 5 лет неэффективна [6].

Аналогичным образом было построено исследование NSABP B-14 [7]: больные с РЭ(+)-опухолями, получавшие тамоксифен в течение 5 лет, рандомизировались на прием плацебо ($n = 579$) или продолжение лечения тамоксифеном ($n = 593$). При 7-летнем наблюдении после

рандомизации отмечены некоторые преимущества у получавших плацебо: безрецидивная выживаемость составила 82 % по сравнению с 78 % в опытной группе ($p = 0,03$), общая выживаемость – 94 и 91 % соответственно ($p = 0,07$).

Похожий дизайн имеет исследование aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?). В исследование включены 6934 больных с положительным или неизвестным уровнем РЭ. При первом анализе со средней длительностью наблюдения 4,2 года наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидива на 6 % у больных, получавших тамоксифен 10 лет, по сравнению с пациентами, получавшими его 5 лет (415 против 442 случаев, $p = 0,4$). У первых частота рака эндометрия была более чем в 2 раза выше (76 против 35 случаев). Влияние терапии на смертность от РМЖ не анализировалось. Смерть от рака эндометрия, так же как и смерть от причин, не связанных с РМЖ, наблюдалась с равной частотой [8].

В 2013 г. проведен второй анализ исследования aTTom. Показано, что 10-летний прием тамоксифена снижает риск рецидива болезни (580 случаев в опытной группе ($n = 3468$), 672 случая – в группе контроля ($n = 3485$), $p = 0,003$). Риск рецидива зависит от интервала наблюдений: относительный риск в опытной группе и группе контроля в течение 5–6 лет составляет 0,99 [95 % доверительный интервал 0,86–1,15], в интервале 7–9 лет – 0,84 [0,73–0,95], после 9 лет – 0,75 [0,66–0,86]. Длительное лечение также снижает риск смерти от РМЖ (392 случая смерти после рецидива в опытной группе, 443 случая – в конт-

Таблица 2. Осложнения длительной (10 лет) адъювантной гормонотерапии в сравнении с 5-летним приемом тамоксифена

Исследование	n	Вариант терапии		Частота рака эндометрия (%)	
		опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа
H.J. Stewart et al. (1996)	342	Тамоксифен 10 лет	Тамоксифен 5 лет	1,2	0,3
B. Fisher et al. (2001)	1172	Тамоксифен 10 лет	Тамоксифен 5 лет	2,1	1,1
ATLAS (2012)	12 894	Тамоксифен 10 лет	Тамоксифен 5 лет	3,1	1,6
aTTom (2008)	6953	Тамоксифен 10 лет	Тамоксифен 5 лет	1,1	0,6
aTTom (2013)	6953	Тамоксифен 10 лет	Тамоксифен 5 лет	2,9	1,2

рольной, $p = 0,05$), относительный риск в течение 5–9 лет – 1,03 [0,84–1,27], после 9 лет – 0,77 [0,64–0,92]. Снижается общая смертность на третьем пятилетии наблюдений (849 случаев смерти в опытной группе, 910 случаев – в контрольной, $p = 0,1$), относительный риск в течение 5–9 лет – 1,05 [0,90–1,22], после 9 лет – 0,86 [0,75–0,97]. Показатели общей смертности, не связанной с РМЖ, не зависят от приема тамоксифена (457 случаев в опытной группе и 467 – в контрольной, относительный риск 0,94 [0,82–1,07]). Было зарегистрировано 102 случая рака эндометрия в опытной группе и 45 случаев в группе контроля (относительный риск 2,20 [1,31–2,34], $p < 0,0001$); 37 (1,1 %) случаев смерти от рака эндометрия в опытной группе и 20 (0,6 %) случаев в контрольной группе (абсолютный риск 0,5 %, $p = 0,02$) [9].

ATLAS (Adjuvant Tamoxifen – Longer Against Shorter) – самое крупное рандомизированное исследование. В него включены 12 894 больных РМЖ, которые получали тамоксифен в течение 5 лет и не имели к этому моменту рецидива болезни. Слепым методом выбиралась дальнейшая адъювантная терапия – тамоксифен в течение еще 5 лет или наблюдение. У пациенток с РЭ(+)–опухолями ($n = 6846$) оценена эффективность лечения. Во всех группах, включавших также больных с неопределенным уровнем РЭ и с РЭ(–)–опухолями, оценена частота побочных эффектов. У больных с РЭ(+)–опухолями преимущества 10-летнего приема тамоксифена над 5-летним проявились только на третьем пятилетии наблюдений (на протяжении первой «пятилетки» принимали тамоксифен все, на протяжении второй – только больные опытной группы, а на третьем пятилетии тамоксифен не принимали пациентки обеих групп). Снижение риска рецидива в опытной группе по сравнению с контрольной составило 10 % (различия недостоверны) за 5–9-й годы и 25 % ($2p < 0,01$) за 10 и более лет наблюдений; снижение риска смерти – 3 % (статистически недостоверно) и 29 % ($2p = 0,001$) соответственно. При сравнении эффекта 10-летнего лечения тамоксифеном и отсутствия адъювантной системной терапии получали следующие значения на протяжении трех пятилетий: снижение риска рецидива – 47 % ($2p < 0,00001$), 39 % ($2p < 0,00001$) и 30 % ($2p < 0,01$); снижение риска смерти от РМЖ – 29 % ($2p < 0,00001$), 36 % ($2p = 0,0001$) и 48 % ($2p < 0,00001$) соответственно в первую, вторую и третью «пятилетки». В группе 10-летнего приема тамоксифена частота тромбоэмболий легочной артерии повышалась на 87 % ($p = 0,01$), рака эндометрия – на 74 % ($p = 0,0002$). На 24 % ($p = 0,02$) снижалась частота событий, связанных с ишемической болезнью сердца. Вероятность развития рака эндометрия за 5–14 лет составила 3,1 % в группе 10-летнего приема тамоксифена и 1,6 % в группе контроля, а смертность от рака эндометрия – 0,4 и 0,2 % соответственно [10] (см. табл. 2).

Результаты исследования ATLAS имеют большее значение для женщин в перименопаузе. Для этой группы пациенток тамоксифен является стандартом лечения. Учи-

тывая риск смерти от рака эндометрия (0,4 % для женщин, принимающих тамоксифен 10 лет, 0,2 % для принимающих тамоксифен 5 лет) и снижение риска смерти от РМЖ (абсолютное значение 2,8 %), можно заключить, что польза от приема тамоксифена в течение 10 лет превышает предполагаемые риски побочных эффектов [10].

Продленная терапия тамоксифеном и ингибиторами ароматазы

P.E. Goss et al. [11] представили результаты изучения эффективности летрозолола в качестве второго этапа адъювантной гормонотерапии РМЖ. Больные РМЖ ($n = 5187$) с положительным уровнем РЭ и/или рецепторов прогестерона, получавшие ранее тамоксифен от 4,5 до 6 лет, были рандомизированы на применение летрозолола или плацебо в течение 5 лет. При средней длительности наблюдения после рандомизации 2,4 года зарегистрировано статистически достоверное снижение частоты рецидива болезни (развитие второго рака в контралатеральной молочной железе учитывалось как рецидив). Снижение риска рецидива составило 43 %, в том числе у больных с N0 – 53 %, с N+ – 40 %. Расчетная 4-летняя безрецидивная выживаемость в группе летрозолола составила 93 %, в группе плацебо – 87 % ($p < 0,001$). Снижение риска смерти было менее выраженным и статистически незначимым, так же как и различия в общей выживаемости (96 и 94 % соответственно). В группе пациенток, лечившихся летрозололом, достоверно чаще наблюдались «приливы» (47 % против 41 % в группе контроля), артриты (6 % против 4 %), артралгии (21 % против 17 %); реже – кровотечения из половых путей (4 % против 6 % соответственно). При последующем наблюдении (медиана 64 мес) отмечено снижение вероятности рецидива на 42–48 % ($p < 0,001$) и снижение риска смерти на 24–39 % ($p < 0,02$) в сравнении с группой плацебо [12] (табл. 1, 3).

Эффективность адъювантной терапии анастрозолом оценивалась в исследовании ба ABCCSG [13], в которое были включены больные ($n = 856$) в постменопаузе с рецептор-положительными опухолями, получавшие в течение 5 лет тамоксифен ($\pm$ аминоглутетимид в течение первых 2 лет), без рецидива болезни. Пациенток рандомизировали на 3-летнее применение анастрозолола или отсутствие терапии. Медиана наблюдения составила 62 мес. В группе с применением анастрозолола отмечено снижение риска рецидива болезни на 38 % ($p = 0,03$) по сравнению с больными, не получавшими дальнейшей терапии.

Изучению эффективности экземестана в режиме продленной адъювантной терапии больных гормонально-положительным РМЖ было посвящено исследование B-33 NSABBP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project). Больные РМЖ T1–3N1M0 ($n = 1598$), не имеющие рецидива болезни, получавшие тамоксифен в течение 5 лет, слепым методом были разделены на группы: получение экземестана (25 мг/сут) или плацебо. При медиане наблюдения 30 мес зарегистрировано снижение риска

Таблица 3. Осложнения 5-летней адъювантной гормонотерапии тамоксифеном в сравнении с 5-летним приемом тамоксифена и дальнейшей терапией ингибиторами ароматазы

Исследование	n	Вариант терапии		Частота переломов костей		Приливы		Артриты		Артралгии		Кровотечения из половых путей		Остеопороз	
		опытная группа (ОГ)	контрольная группа (КГ)	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
P.E. Goss et al. (2012)	5187	Тамоксифен 5 лет + летрозол 5 лет	Тамоксифен 5 лет	—	—	47 %	41 %	6 %	4 %	21 %	17 %	4 %	6 %	5,8 %	4,5 %
6a ABCCSG (2007)	856	Тамоксифен 5 лет + анастрозол 3 года	Тамоксифен 5 лет	—	—	39 %	22,4 %	—	—	22,4 %	18,3 %	0,3 %	0,2 %	—	—
B-33NSABBP (2008)	1598	Тамоксифен 5 лет + экземе-стан 2,5 года	Тамоксифен 5 лет	3,5 %	2,6 %	—	—	—	—	1,0 %	0,5 %	—	—	—	—

рецидива в лечебной группе на 56 % ($p = 0,004$) по сравнению с группой плацебо [14].

Выводы

1. У больных гормонально-зависимыми опухолями переход на прием ингибиторов ароматазы после 5-летнего приема тамоксифена сопровождался быстрым и наибольшим снижением риска рецидива и риска смерти.

2. Анализ данных 2 крупнейших рандомизированных исследований по изучению результатов 10-летнего приема тамоксифена в сравнении с 5-летним показал, что

на третьем пятилетии наблюдений регистрируется снижение безрецидивной выживаемости и риска смерти от РМЖ у больных, принимавших тамоксифен на протяжении 10 лет.

3. Для женщин в перименопаузе тамоксифен является стандартом лечения. Учитывая риск смерти от рака эндометрия (0,4 % для принимающих тамоксифен 10 лет, 0,2 % для принимающих тамоксифен 5 лет) и снижение риска смерти от РМЖ (абсолютное значение 2,8 %), можно заключить, что польза от приема тамоксифена в течение 10 лет превышает риски осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO Statistical Information System (WHOSIS). URL: <http://www.who.int/whosis> (дата обращения: 24.03.2010).
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн РОНЦ 2011;22(3 прил 1):57.
- Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med 1988;319(26):1681–92.
- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351(9114):1451–67.
- Stewart H.J., Forrest A.P., Everington D. et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. Br J Cancer 1996;74(2):297–9.
- Stewart H.J., Prescott R.J., Forrest A.P. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001;93(6):456–62.
- Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93(9):684–90.
- Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al. aTTom Collaborators. aTTom (adjuvant Tamoxifen—To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—Preliminary results. J Clin Oncol 2008;26(15S):513.
- Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al. aTTom Collaborative Group. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013;31(18S):5.
- Davies C., Pan H., Godwin J., et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet 2013;381(9869):805–16.
- 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(19):1793–802.
- Jin H., Tu D., Zhao N. et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol 2012;30(7):718–21.
- Jakesz R., Greil R., Gnant M. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst. 2007;99(24):1845–53.
- Mamounas E.P., Jeong J.H., Wickerham D.L. et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol 2008;26(12):1965–71.