

О.И. Балашова
Н.Г. Звонарева
И.В. Литвин
Ю.Д. Потоцкий
Ю.В. Шевчик

Областной маммологический центр Днепропетровского областного клинического онкологического диспансера, Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, ингибиторы ароматазы, экземестан (Аромазин).

АРОМАЗИН: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Согласно данным международных клинических исследований и результатам собственных наблюдений, ингибитор ароматазы Аромазин является безопасным и эффективным препаратом при лечении пациенток в постменопаузе с рецептор-положительным раком молочной железы.

Коррекция гормонального статуса является существенным компонентом профилактики рака молочной железы (РМЖ). В лечении при этом заболевании гормонотерапия (ГТ), направленная на снижение влияния эстрогенов (Э) на опухолевые клетки, также занимает важное место. Подавление эффекта воздействия Э на опухолевые клетки, достигаемые различными путями, подавляет прогрессирование опухолевого процесса и повышает эффективность лечения больных. Первым препаратом, утвердившимся в качестве стандарта ГТ при РМЖ, был тамоксифен, связывающий рецепторы эстрогенов (РЭ). Однако было установлено, что при его длительном применении проявляется эффект сродства препарата к РЭ в других тканях: отмечается повышенный риск развития вторичного рака (наиболее часто — рака эндометрия), возрастание частоты неблагоприятных воздействий на сосуды и др. побочные эффекты (приливы, развитие катаракты). В связи с этим большой интерес представляет разработка альтернативных способов лечения, направленных на снижение синтеза Э в организме. Важным шагом в данном направлении стала разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы (А) — фермента, который играет ключевую роль во внеяичниковом образовании Э из андрогенов, в том числе у женщин в постменопаузе.

Имеющиеся в настоящее время антиароматазные препараты разделяются на два типа в зависимости от структуры их молекул и механизма действия: необратимые ингибиторы (инактиваторы) А (ИА), структура которых аналогична структуре естественного субстрата фермента А (экземестан и форместан) и имидазольные ИА, связывающие фермент обратимо (аминоглотетимид, анастрозол и летрозол).

Аромазин (экземестан) — необратимый стероидный ИА, сходный по структуре с природным веществом андростендионом. Механизм действия Аромазина обусловлен необратимой инактивацией каталитического центра фермента. В постменопаузе Аромазин достоверно снижает концентрацию Э

в сыворотке, уже начиная с дозы в 5 мг. Аромазин снижает уровень Э в плазме на 95%, в тканях организма на 98%, максимальный эффект наступает на 2–5-й день терапии. Аромазин не обладает прогестагенной и гестагенной активностью, не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, в связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

На сегодня стандартными показаниями к применению Аромазина является адъювантная терапия ранних стадий РМЖ с положительной и неутонченной пробой на эстрогенные рецепторы у женщин в постменопаузальный период для снижения риска развития отдаленных, локорегионарных или контрлатеральных метастазов. Как препарат первого ряда применяют при лечении распространенного РМЖ с положительной пробой на гормональные рецепторы у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом. Как препарат второго ряда показан при лечении распространенного РМЖ у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом, а также при выявлении прогрессирования болезни на фоне монотерапии антиэстрогенами. Как препарат третьего ряда применяют при лечении распространенного РМЖ у женщин в постменопаузальный период и при прогрессировании болезни на фоне полигормональной терапии [1, 2].

Особого внимания заслуживают последние данные, касающиеся адъювантного применения ИА, в частности Аромазина. Результаты исследований, в ходе которых сравнивали эффективность стероидных и нестероидных ИА третьего поколения и тамоксифена (селективного модулятора РЭ), свидетельствуют о том, что весь класс ИА эффективнее тамоксифена в отношении профилактики развития рецидивов заболевания и контрлатерального РМЖ [3–5]. В большинстве руководств и материалов конференций по достижению консенсуса рекомендуют проведение 5-летней адъювантной те-

рапии ИА или применение тамоксифена в течение 2–3 лет с последующим назначением ИА на протяжении 2–3 лет в качестве стандартной терапии для пациенток в постменопаузе, клетки РМЖ которых экспрессируют гормональные рецепторы (РЭ(+)).

Основные побочные эффекты Аромазина являются типичными для ИА и включают легко выраженные приливы, тошноту и утомляемость. В целом, по данным большого количества клинических исследований, Аромазин показал себя безопасным и хорошо переносимым: при стандартной рекомендованной дозе 25 мг/сут больные хорошо переносят даже дозировки до 600 мг/сут. Важным и клинически значимым является влияние препарата на липидный обмен и обмен веществ в костной ткани. В исследовании EORTC 10951 было продемонстрировано, что экземестан оказывает благоприятное воздействие на уровень триглицеридов; значительных изменений уровня общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина высокой плотности не отмечено. В проспективном исследовании у больных с метастатическим РМЖ было показано, что уровни щелочной фосфатазы и коллагена I типа в костной ткани при введении экземестана повышаются, что свидетельствует об улучшении обмена веществ в костной ткани.

Переломы костей, являющиеся одним из побочных эффектов при приеме ИА, вызывают наибольшую обеспокоенность онкологов и их пациентов. Предыдущие данные, полученные как исследовательской группой АТАС, так и другими исследователями, действительно свидетельствуют, что на протяжении периода терапии у пациенток, получавших ИА, отмечают более высокую частоту переломов костей по сравнению с принимавшими тамоксифен [6, 7]. Однако в период после окончания терапии частота переломов снизилась в обеих группах и более различий в частоте данного осложнения не отмечали [6]. Эти данные свидетельствуют в пользу рабочей гипотезы о том, что повреждение костей при применении ИА является обратимым и потенциально контролируемым.

С учетом того, что эстрогеновая блокада является важным звеном в лечении больных РМЖ с РЭ(+)-статусом, а также высокой скорости наступления эффекта при лечении Аромaziном, последний выглядит привлекательным и в качестве средства для неoadъювантной терапии.

В Областном маммологическом центре Днепропетровского областного клинического онкологического диспансера мы имеем собственный опыт применения препарата Аромазин с 2000 г. для амбулаторного лечения больных с распространенным РМЖ (в кабинете амбулаторной химиотерапии). С неoadъювантной целью препарат нами пока не применялся.

Аромазин применен нами у 47 пациенток с распространенным РМЖ. Распространенность РМЖ

включала метастазы в висцеральных органах (легких, плевре, печени), в костях, в мягких тканях и лимфатических узлах (периферические и медиастинальные). На момент назначения препарата 30 пациенток находились в естественной менопаузе, 17 — в индуцированной. 11 пациенткам препарат был назначен в качестве первой линии терапии при прогрессии РМЖ, 10 — в качестве второй линии ГТ (после прогрессии на фоне терапии антиэстрогенами), 26 — в качестве третьей линии специального лечения (после прогрессии на фоне полихимиотерапии и ГТ антиэстрогенами). Минимальная продолжительность приема препарата до прогрессии составила 8 нед (1 случай), максимальная — 6 лет и 2 мес (1 случай).

У 2 (4,3% общего количества включенных в исследование) пациенток с метастазами в легких и плевре зарегистрирован полный регресс клинико-рентгенологических симптомов заболевания (через 2 и 4 мес приема препарата соответственно). У 2 (4,3%) пациенток с поражением лимфатических узлов, мягких тканей и костей достигнут полный клинический регресс патологических симптомов, в одном случае он сохраняется в течение 7 мес, в другом — сохранялся более 5 лет на фоне монотерапии Аромaziном. У 23 (48,9%) больных отмечали частичный регресс и стабилизацию процесса на фоне приема Аромазина от 6 до 14 мес. В 12 (25,5%) случаях зарегистрирована прогрессия, 8 (17,0%) пациенток умерли.

Ни в одном случае за время наблюдения не отмечено выраженных побочных эффектов; наиболее часто отмечали приливы и слабость различной степени выраженности. 1 пациентка (2,1%) жаловалась на постоянную тошноту, в связи с чем препарат был отменен через 8 нед. Ни в одном случае в нашем наблюдении не выявлено патологического влияния ГТ на костную ткань — не было характерных изменений в биохимических анализах крови, переломов костей. Следует отметить, что препарат назначали пациенткам с различным общим состоянием (ECOG от 0 до 2), во всех случаях, кроме отмеченного выше, он переносился удовлетворительно, не требовал дополнительного применения специальных симптоматических средств.

ГТ и наблюдение в данной группе пациенток продолжаются. Данные собственных наблюдений позволяют подтвердить вывод об эффективности и безопасности применения Аромазина при лечении больных с распространенным РЭ(+) РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, *et al.* American Society of Clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3317–27.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, *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.

3. **Howell A, Cuzick J, Baum M, et al.** 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.

4. **Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al.** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *New Engl J Med* 2004; **350** (11): 1081–92.

5. Breast International group (BIG) 1-98 Collaborative group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med* 2005; **353** (26): 2747–57.

6. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; **8**: 45–53.

7. **Coleman L, Banks S, Girgis L, et al.** Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence on postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup exemestane Study 9IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 119–27.

AROMASIN: CLINICAL EFFICACY AND SAFETY IN TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

O.I. Balashova, N.G. Zvonarjova, I.V. Lytvyn, Y.D. Pototskij, Y.V. Shevchic

Summary. *The paper summarises literature and own research data on hormone therapy by aromatase inhibitors. Aromatase inhibitor Aromasin is a safe and effective drug that could be used for treatment of patients with receptor-positive breast cancer in postmenopausal women.*

Key Words: breast cancer, hormone therapy, aromatase inhibitor, exemestane (Aromasin).

Адрес для переписки:

Литвин И.В.

49055, Днепропетровск, ул. Гавриленко, 1

Областной онкологический диспансер

E-mail: oblonco@atlantis.dp.ua