

А.В. Русин
М.Ф. Рішко

Закарпатський обласний
клінічний онкологічний
диспансер

Ужгородський національний
університет, Ужгород,
Україна

АРОМАЗИН У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРІОД З ПОШИРЕНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: рак молочної залози, метастази, гормонотерапія, інгібітори/інактиватори ароматази, екземестан (Аромазин), ефективність.

Резюме. Проаналізовано ефективність гормонотерапії екземестаном (Аромaziном) пацієнток у постменопаузальний період з поширеним раком молочної залози.

ВСТУП

Естрогени (Е) відіграють важливу роль у патогенезі й клінічному перебігу раку молочної залози (РМЗ), що особливо простежується при гормонозалежних формах РМЗ, коли наявні рецептори до стероїдних гормонів — до Е (ER+) та/або прогестерону (PR+). Визначення гормональних рецепторів є важливим в обґрунтуванні лікувальної тактики при РМЗ. Традиційно стратегія гормонотерапії (ГТ) при РМЗ полягає у позбавленні пухлинних клітин стимулювального впливу Е. Це може бути досягнуто декількома шляхами: селективною модифікацією естрогенових рецепторів; застосуванням «чистих» або стероїдних антиестрогенів; зниженням рівня Е (у крові і неоваріальних тканинах, включаючи пухлину) у жінок у постменопаузальний період за допомогою інгібіторів ароматази (ІА); оваректомією або супресією функції яєчників антагоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону.

На сьогодні проводять дослідження молекулярних механізмів резистентності до дії тамоксифену (Там); встановлено участь рецепторів EGFR і Her2/neu у виключенні активності цього препарату. Водночас виникнення резистентності до Там не означає втрату чутливості пухлини до альтернативних варіантів ГТ. У сучасних підходах до останньої відзначають нові тенденції, які включають, насамперед, ширше застосування ІА [1], що викликають пригнічення ферментативної активності ароматази з наступним глибоким зниженням рівня Е у жінок з нефункціонуючими яєчниками. Третє покоління ІА (анастрозол, летрозол, екземестан) характеризується високим клінічним ефектом при всіх стадіях РМЗ. Стероїдний інактиватор екземестан (Аромазин) незворотно пригнічує каталітичний центр ароматази, тоді як після припинення дії двох перших зі згаданих ІА (нестероїдних) активність ферменту відновлюється. Дослідженнями встановлено, що препарат у постменопаузальний період достовірно знижує концентрацію Е у плазмі крові на 95%,

у тканинах організму на 98%, пригнічує активність ароматази на 96–98% [5, 6].

Ефект настає, як правило, на 7-й день терапії. Аромазин не впливає на біосинтез кортизолу і альдостерону в наднирковій залозі, у зв'язку з чим не виникає необхідності в замісній терапії глюко- і мінералокортикоїдами [4]. На сьогодні стандартними показаннями до застосування Аромазину є: ад'ювантна ГТ при РМЗ з позитивною або неуточною експресією гормональних рецепторів у жінок у менопаузальний період; лікування при поширеному гормоночутливому РМЗ у жінок з природним або індукованим постменопаузальним статусом; проведення другої лінії ГТ при прогресуванні хвороби на фоні застосування антиестрогенів; проведення третьої лінії ГТ при поширеному РМЗ у жінок у менопаузальний період при прогресуванні хвороби на фоні полігормонотерапії [2, 3, 6].

Мета дослідження — вивчення ефективності і безпеки застосування Аромазину як ГТ другої лінії при поширеному РМЗ у хворих з природною або індукованою менопаузою, у яких захворювання прогресувало на фоні прийому Там або мала місце вторинно-метастатична генералізація процесу після ад'ювантної ГТ Там.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 40 пацієнток з морфологічно верифікованим поширенням РМЗ, які знаходилися на лікуванні та диспансерному спостереженні у Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері. Вік пацієнток становив від 51 до 70 років (у середньому — 58 років). На момент застосування Аромазину 32 (80%) пацієнтки знаходилися у природній менопаузі, 8 (20%) — в індукованій.

Поширеність процесу включала метастази (М) у легенях, плеврі, печінці, кістках, шкірі й підшкірній клітковині, лімфатичних вузлах. М у легенях та плеврі діагностовано у 3 (7,5%) пацієнток, печінці — у 2 (5,0%), кістках — у 9 (22,5%), лімфатичних

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

вузлах — у 4 (10,0%), шкірі й м'яких тканинах — у 4 (10,0%), поєднані М — у 18 (45,0%). Позитивний гормональний статус діагностований у 32 (80%) пацієнток, неуточнений — у 8 (20%).

Аромазин застосовували у наступних групах пацієнток: як другу лінію паліативної ГТ при первинно-поширеному РМЗ у хворих, у яких відзначали прогресування захворювання на фоні лікування Там — 10 осіб; після 5-річної ад'ювантної ГТ Там у випадках вторинно-метастатичного поширення РМЗ — 28 хворих; як перша лінія паліативної ГТ при первинно-поширеному РМЗ — 2 хворих. Режим лікування включав прийом Аромазину в рекомендованій дозі 25 мг/добу до початку прогресування захворювання. Період спостереження за пацієнтками — від 12 до 24 міс (середній період — 20 міс).

Оцінку ефективності та безпеки препарату проводили за наступними критеріями: частота об'єктивного ефекту (ОЕ); тривалість ремісії (з моменту реєстрації ремісії до появи нових вогнищ ураження); оцінка загального стану пацієнток за шкалою ECOG ВООЗ; оцінка ОЕ залежно від локалізації М; ступінь вираженості побічних реакцій на прийом препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні аналізу ефективності застосування Аромазину встановлено, що частота ОЕ становила: повна регресія — 3 (7,5%), часткова регресія — 17 (42,5%), стабілізація процесу — 18 (45,0%) випадків; прогресування хвороби зареєстровано у 2 (5,0%) пацієнток, які померли через 12 і 18 міс з моменту початку застосування Аромазину.

Аромазин був ефективний щодо М усіх локалізацій, водночас ступінь вираженості ОЕ залежав від локалізації М. Так, була зареєстрована повна регресія М у легенях і плеврі у 2 випадках, М у шкірі, підшкірній клітковині та лімфовузлах — у 3 пацієнток. Значний ефект досягнутий при М у кістках — у всіх 9 пацієнток відзначали об'єктивну відповідь. Найбільш несприятливими щодо чутливості до лікування Аромaziном виявилися М у печінці. У 2 випадках із 3 відзначали прогресування метастатичного ураження печінки на фоні прийому Аромазину, яке стало причиною смерті пацієнток.

Лікування Аромaziном зумовило покращання якості життя у 37 (92,5%) пацієнток (за шкалою ECOG ВООЗ з 1–2 балів до 0–1). Препарат переносився добре. Виражених побічних ефектів, у тому числі патологічного впливу на кісткову тканину, не спостерігали в жодному випадку. Найчастіше відзначали такі ускладнення: припливи, нудоту, пітливість, стомлюваність, але вони були слабовиражені. Ні в одному випадку не зареєстровано патологічних переломів та тромбоемболічних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження підтверджують ефективність препарату як другої лінії ГТ у хворих у постменопаузальний період з поширеним РМЗ, у яких зареєстровано прогресування захворювання на фоні прийому Там або мала місце вторинно-метастатична генералізація РМЗ після 5-річної ад'ювантної ГТ Там у 95% випадків.

2. Вища ефективність Аромазину зареєстрована при М у м'яких тканинах, кістках, легенях та плеврі. Найменш чутливими до впливу препарату виявилися М у печінці.

3. Препарат зручний для прийому, добре переноситься та дозволяє забезпечити високу якість життя пацієнток.

4. Отримані результати дають підстави рекомендувати Аромазин як препарат вибору у хворих у постменопаузальний період з розповсюдженим РМЗ при неефективності терапії антиестрогенами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Семиглазов ВФ. Эндокринотерапия рака молочной железы. Маммология 2007; 1: 18–23.

2. Winer EP, Hudis C, Burstein, *et al.* American Society of Clinical oncology technology assessment on the of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor — positive breast cancer; status report. J Clin Oncol 2002; 20: 331–27.

3. Coldhirs, Wood WC, Celber 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.

4. Балашова ОИ, Звонарева НГ, Литвин ИВ и др. Аромазин: клиническая эффективность и безопасность гормонотерапии у больных раком молочной железы. Онкология 2008; 10 (4): 452–3.

5. Deeks ED, Scott LJ. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. Drugs 2009; 69 (7): 889–918.

6. Шпарик ЯВ. Гормонотерапия хворих на рак молочної залози: акцент на стероїдні інгібітори ароматази. Онкология 2009; 11 (3): 203–7.

AROMASIN TREATMENT IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER

A.V. Rusyn, M.F. Rishko

Summary. *The paper analyses efficacy of hormone therapy of postmenopausal patients with advanced breast cancer by exemestane (Aromasine).*

Key Word: breast cancer, metastasis, hormone therapy, aromatase inhibitors/inactivators, exemestane (Aromasine), efficacy.

Адреса для листування:

Русин А.В.
88000, Ужгород, вул. Бродлаковича, 2
Закарпатський обласний клінічний онкодиспансер