

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ/ ИНАКТИВАТОРОВ АРОМАТАЗЫ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, гормональная терапия, ингибиторы/инактиваторы ароматазы, АРОМАЗИН.

Резюме. На основании результатов рандомизированных международных исследований II и III фазы представлена информация об эффективности применения стероидного инактиватора ароматазы АРОМАЗИНА во 2-й–3-й линии терапии больных с распространенным раком молочной железы (включая больных с метастазами во внутренних органах), у которых оказалась неэффективной предшествующая гормональная терапия (тамоксифеном или тамоксифеном с последующим применением мегестрола ацетата).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (II, III ФАЗЫ) ИНГИБИТОРОВ И ИНАКТИВАТОРОВ АРОМАТАЗЫ III ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

M.J. Piccart

Institute Jule Bordet, Brussels, Belgium

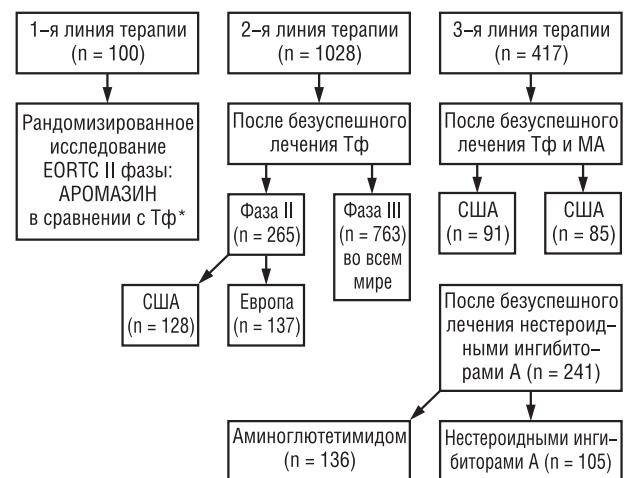
В число новых ингибиторов/инактиваторов ароматазы (А), называемых препаратами III поколения благодаря их более высокой активности по сравнению с препаратами I (например, аминоглютетимид) и II (например, форместан) поколений, входят стероидный инактиватор А АРОМАЗИН и нестероидные ингибиторы А. К последним относятся анастрозол и летрозол, которые были представлены на фармацевтическом рынке как препараты 2-й линии терапии при распространенном раке молочной железы (РРМЖ), используемые при неэффективности тамоксифена.

АРОМАЗИН оказывает необратимое действие, отличающееся от такового нестероидных ингибиторов А, эффект которых обратим. Все препараты III поколения ингибируют активность А на 96–98%, в сравнимой степени снижают уровень циркулирующих эстрогенов (Э), но их эффекты на уровне опухоли мало изучены.

Клинические испытания АРОМАЗИНА. АРОМАЗИН был исследован как препарат 2-й линии терапии больных, лечение тамоксифеном (Тф) которых оказалось неэффективным [1, 2]; как препарат 3-й линии — при резистентности к терапии Тф и мегестрола ацетатом (МА) [3, 4], Тф и аминоглютетимидом [5], Тф и нестероидным ингибитором А [6] (рис. 1). АРОМАЗИН в качестве препарата 2-й линии использовали более чем у 1000 женщин, приблизительно четверть из которых была включена в Североамериканское и Европейское исследования II фазы, а остальные — в международное исследование III фазы (сравнение эффективности АРОМАЗИНА и МА). Более 400 женщин включили в исследование II фазы, в котором изучали результаты применения АРОМАЗИНА в дозе 25 мг/сут как препарата 3-й линии. EORTC проводит в настоящее время рандомизированное исследование II фазы, в котором сравнивали АРОМАЗИН с Тф в качестве препарата 1-й линии гормональной терапии (ГТ).

Все испытания II фазы, в которых оценивали АРОМАЗИН в качестве препарата 2-й и 3-й линии, проводили в рамках международных многоцентровых исследований II фазы, в которых сравнивали АРОМАЗИН с Тф в качестве препарата 1-й линии гормональной терапии (ГТ). Более 400 женщин включили в исследование II фазы, в котором изучали результаты применения АРОМАЗИНА в дозе 25 мг/сут как препарата 3-й линии. EORTC проводит в настоящее время рандомизированное исследование II фазы, в котором сравнивали АРОМАЗИН с Тф в качестве препарата 1-й линии гормональной терапии (ГТ).

Все испытания II фазы, в которых оценивали АРОМАЗИН в качестве препарата 2-й и 3-й линии, проводили в рамках международных многоцентровых исследований II фазы, в которых сравнивали АРОМАЗИН с Тф в качестве препарата 1-й линии гормональной терапии (ГТ).



* Продолжающееся исследование EORTC — European Organization for the Research and Treatment of Cancer

Рис. 1. Клинические исследования II фазы, в которых изучали эффективность АРОМАЗИНА в дозе 25 мг/сут при далеко зашедшем РМЖ

ДАЙДЖЕСТ

вых исследований. Частоту объективного ответа и стабилизации заболевания в каждом исследовании оценивали группы экспертов. У 60–90% больных, включенных в каждое из исследований, в опухоли была обнаружена экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ+); приблизительно у $2/3$ больных опухоль можно было измерять, в диаметре она была не менее 2 см; приблизительно у $1/2$ больных выявлены метастазы во внутренних органах. Около $1/3$ больных были полностью резистентны к проводимой ранее ГТ.

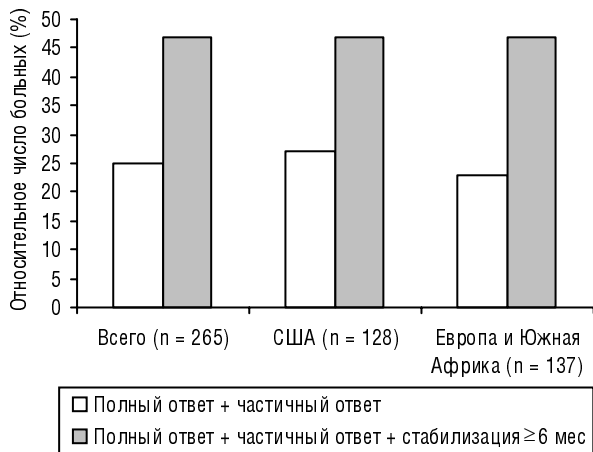


Рис. 2. Результаты клинических исследований II фазы, в которых изучали эффективность АРОМАЗИНА (25 мг/сут) в качестве препарата 2-й линии терапии

При проведении обобщенного анализа результатов применения АРОМАЗИНА в качестве препарата 2-й линии терапии (265 больных) установлено, что частота объективного ответа на лечение и частота клинически благоприятного эффекта («уровень успешности лечения») составили соответственно 26 и 47% (рис. 2), медианы сохранения объективного ответа, клинического эффекта и времени до прогрессирования процесса — соответственно 71, 61 и 24 нед. По результатам изучения АРОМАЗИНА в качестве препарата 3-й линии (417 больных) выявлено, что общая частота объективного ответа составила 9%, частота клинически благоприятного эффекта — 26%, медиана сохранения объективного ответа — 61 нед, клинического эффекта — 37 нед, время до начала прогрессирования заболевания — 14 нед. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которые были включены больные, резистентные к лечению Тф и МА или Тф и нестероидными ингибиторами А (рис. 3).

Больные, получавшие АРОМАЗИН внутрь, хорошо переносили лечение. Из 700 больных, получавших АРОМАЗИН в рекомендованной дозе (25 мг/сут), лишь 1% были вынуждены прекратить лечение вследствие развития побочных явлений, наиболее частыми из которых, отмечавшимися у 10% больных и более, были приливы (15%) и тошнота (13%).

Рандомизированные исследования ингибиторов/инактиваторов А в сравнении с МА. В трех международных многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы, в которые были включены более

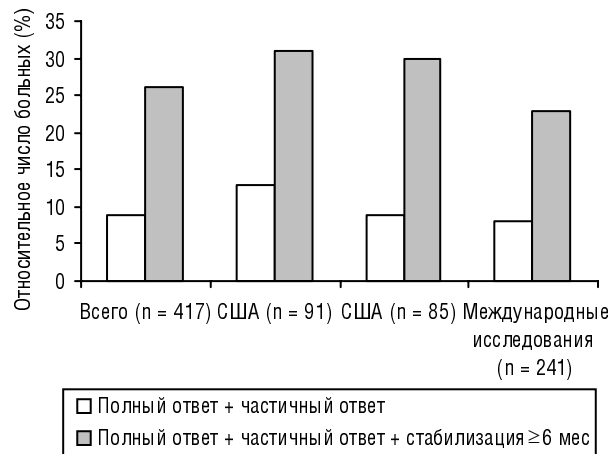


Рис. 3. Результаты клинических исследований II фазы, в которых изучали эффективность АРОМАЗИНА (25 мг/сут) в качестве препарата 3-й линии терапии

500 больных, сравнивали действие ингибиторов А III поколения (анастрозол и летрозол) и инактиватора А (АРОМАЗИН) с МА в качестве препаратов 2-й линии терапии после безуспешного лечения Тф больных РРМЖ в постменопаузальный период (рис. 4); в четвертом проводили сравнительное изучение результатов применения летрозолола и аминоклотегида [7–11]. В исследовании использовали разные дозы анастрозола и летрозолола, оценивая зависимость «доза–ответ», подобную оценку АРОМАЗИНА не проводили. Исследования летрозолола и АРОМАЗИНА были двойными слепыми, анастрозолола — двойным слепым только в отношении дозы препарата. Различались и первичные критерии оценки препаратов («первичные конечные точки исследования»). Сравнение анастрозолола с МА проводили на основании оценки частоты объективного ответа на лечение и времени до начала прогрессирования заболевания. При исследовании летрозолола «конечной точкой исследования» было повышение частоты ответа на лечение. Сравнение АРОМАЗИНА с МА проводили, основываясь на показателях частоты объективного ответа и продолжительности времени до прогрессирования заболевания.

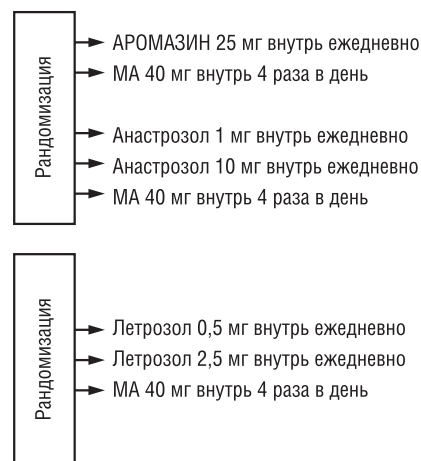


Рис. 4. Рандомизированные исследования ингибиторов А в сравнении с МА

Следует отметить, что группы больных, участвующих в этих исследованиях, значительно различались, это обстоятельство является важным, поскольку подбор больных может влиять на исход лечения. Различия состояли в относительном количестве участвующих в каждом исследовании больных с РЭ+-опухольями, получающих химиотерапию, и с опухолями, поддающимися измерению. Следует также отметить, что различались и критерии измеримости: при исследовании анастрозола считали измеримой опухоль диаметром 0,5 см. При исследовании АРОМАЗИНА минимальным размером, поддающимся измерению, считался размер опухоли 2 см. Во всех четырех исследованиях приблизительно у 50% больных выявлены висцеральные метастазы; 50% пациентов получали ранее Тф.

Указанные различия, вероятно, стали причиной несоответствия результатов применения МА (в дозе 40 мг 4 раза в сутки) в контрольных подгруппах больных в разных исследованиях. Например, частота объективного ответа на применение МА в исследовании, в котором сравнивали МА с летрозолом, составила 16%, а в сравнительном исследовании МА и анастрозола — 8%. При проведении III фазы испытаний было установлено, что анастрозол (в дозе 1 мг) в сравнении с МА не улучшал показатели объективного ответа, медиану времени до начала прогрессирования заболевания, однако улучшал медиану выживаемости (таблица). Интересно, что более высокая доза анастрозола (10 мг, в таблице результаты не представлены) по сравнению с МА не обеспечивала продления жизни больных.

Применение летрозолола (2,5 мг) по сравнению с МА чаще сопровождалось развитием объективного ответа [9], однако не влияло на продолжительность стабилизации заболевания и не изменяло существенно продолжительность жизни больных. По сравнению с аминокллететимидом летрозол в дозе 2,5 мг обеспечивал некоторое увеличение медиан времени до прогрессирования процесса и продолжительности жизни. АРОМАЗИН был единственным препаратом, обеспечивающим как статистически значимое продление периода стабилизации заболевания, так и увеличение медианы продолжительности жизни по сравнению с МА. Во всех рандомизированных исследованиях было установлено, что больные лучше переносили лечение ингибито-

рами А III поколения, чем препаратами II поколения, в том числе МА и аминокллететимидом (применение МА сопровождалось увеличением массы тела, аминокллететимида — частым развитием сыпи и случаями летаргии).

Разработка хорошо переносимых ингибиторов/инактиваторов А III поколения способствовала повышению эффективности лечения больных с РРМЖ. Однако для достижения этой цели необходимо решить ряд вопросов:

- Следует ли применять препараты ГТ последовательно или лучше их назначать в самом начале лечения для достижения максимального угнетения Э?
- Целесообразно ли проведение рандомизированных исследований для сравнения эффективности Тф или Тф в сочетании с ингибитором А III поколения при лечении больных РМЖ в постменопаузальный период? Следует ли проводить аналогичные испытания у женщин до наступления периода менопаузы либо целесообразнее использовать сочетанное применение Тф и агониста гонадотропин рилизинг-гормона?
- Насколько сравнимы стероидные и нестероидные ингибиторы А с «чистыми» антиэстрогенами?
- Какова лучшая последовательность применения ингибиторов А III поколения и других препаратов ГТ?
- Какова сравнительная эффективность ингибиторов А III поколения?

Интересным было бы исследование эффективности этих препаратов (как при последовательном, так и при сочетанном применении) в составе неоадьювантной терапии.

В настоящее время ингибиторы/инактиваторы А III поколения оценивают в качестве препаратов для адьювантной терапии в нескольких крупных международных рандомизированных исследованиях (рис. 5 и 6) в сравнении со стандартной адьювантной терапией, Тф или в зависимости от последовательности применения.

Таким образом, установлено, что нестероидные ингибиторы А (анастрозол и летрозол), вводимые 1 раз в сутки, обеспечивают клинический эффект при лечении больных с ГТ-чувствительным РРМЖ. Эти препараты более эффективны и лучше переносятся больными, чем бывшие ранее стандартом ГТ аминокллететимид и мегэстрола ацетат. АРОМАЗИН эффективен в качестве препарата 2–3-й линии терапии при

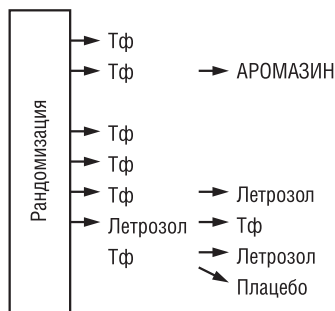
Таблица

Ингибиторы А в сравнении с МА или аминокллететимидом: результаты рандомизированных исследований

Показатель	АРОМАЗИН в сравнении с МА [11]	Анастрозол в дозе 1 мг в сравнении с МА [7, 8]	Летрозол в дозе 2,5 мг в сравнении с МА [9]	Летрозол в дозе 2,5 мг в сравнении с аминокллететимидом в дозе 250 мг 2 раза в сутки [10]
Число больных	366 против 403	263 против 253	174 против 189	185 против 178
Полный ответ + частичный ответ (%)	15 против 12	10 против 8	24 против 16*	20 против 12
Полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания в течение ≥ 24 нед (%)	37 против 35	42 против 34	33 против 32	36 против 29
Прогрессирование заболевания (%)	35 против 36	54 против 54	53 против 56	57 против 62
Медиана времени до прогрессирования (мес)	4,7 против 3,8*	4,9 против 4,9	5,6 против 5,5	3 против 3
Медиана продолжительности жизни (мес)	Не достигнута против 28*	27 против 23*	25 против 22	28 против 20

*Статистически значимые отличия.

ДАЙДЖЕСТ



BIG 9702
Координация ICGG
(International Collaborative Cancer Group —
Международная объединенная группа исследования рака)

BIG 9801
Координация IBCSG
(International Breast Cancer Study Group —
Международная группа исследования рака молочной железы)

BIG 9701
Координация NCIC
(National Cancer Institute of Canada —
Канадский национальный институт рака)

Рис. 5. Международная группа рака молочной железы (Breast International Group, BIG): адъювантные исследования новых ингибиторов А

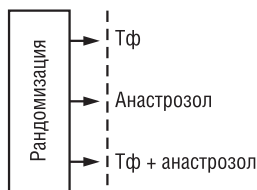


Рис. 6. Адъювантное исследование анастрозола «Zeneca» в лечении больных РРМЖ в постменопаузальный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones S, Belt R, Cooper B, *et al.* A phase II study of exemestane as second-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **50**: 304 (abstr 436).
2. Kvinnsland S, Anker G, Dirix LY, *et al.* Activity of exemestane, an irreversible, oral, aromatase inhibitor in metastatic postmenopausal breast cancer patients failing tamoxifen. *Eur J Cancer* 1998; **34** (suppl 5): S 91.
3. Jones S, Chang A, Lusch C, *et al.* A phase II confirmatory study of antitumor efficacy and safety of exemestane as third-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **50**: 305 (abstr 437).
4. Jones S, Vogel C, Fehrenbacher P, *et al.* A phase II study of antitumor efficacy and safety of exemestane as third-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen and Megace. *Ann Oncol*, 1998; **9** (suppl 4): 13 (abstr 64P).
5. Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, *et al.* Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre study. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 1767–73.
6. Lunning P, Bajetta E, Murray R, *et al.* A phase II study of exemestane in metastatic breast cancer patients failing non-steroidal aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **50**: 304 (abstr 435).
7. Buzdur AU, Jonat W, Howell A, *et al.* Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in the treatment of

postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2000–11.

8. Buzdur AU, Jonat W, Howell A, *et al.* Anastrozole vs megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based of a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 1998; **83**: 1142–52.

9. Dombernowsky P, Smoth I, Falkson G, *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose-effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 453–61.

10. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2,5 mg daily, 0,5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; **9**: 639–45.

11. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, *et al.* Survival advantage of exemestane (EXE, Aromazin) over megestrol acetate (MA) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to tamoxifen (TAM): results of a phase III randomized double-blind study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: abstr 412.

РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ АРОМАЗИНА, ПРОВЕДЕННЫХ В СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ

Ch.L. Vogel

Columbia (HCA) South Florida, Aventura, Florida

Тамоксифен (Тф) является препаратом выбора 1-й линии терапии больных в постменопаузальный период с гормонально-чувствительным распространенным раком молочной железы (РРМЖ). Хотя прогестины, в том числе мегестрола ацетат (МА) и медроксипрогестерона ацетат, в течение определенного времени были стандартными препаратами 1-й линии, их вытеснили коммерчески доступные нестероидные ингибиторы ароматазы (А) II типа (анастрозол и летрозол). По результатам исследований I фазы АРОМАЗИНА — стероидного необратимого ингибитора А I типа — установлена его безопасность, хорошая переносимость и эффективность у больных, которым проводили интенсивное лечение другими препаратами. Частота объективного ответа составляла 10–54%, средняя продолжительность ответа (медиана) — 8–17 мес [1–4]. В США были проведены три крупномасштабных исследования (II фаза) АРОМАЗИНА у 334 женщин в постменопаузальный период, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения Тф [5] или Тф и в дальнейшем — МА [6, 7]. Первое исследование, в котором АРОМАЗИН оценивали в качестве препарата 2-й линии терапии при неэффективности Тф, было открытым; доза АРОМАЗИНА составляла 25 мг/сут. В исследование включили больных, находящихся в постменопаузальный период, с далеко зашедшим РРМЖ, которых стратифицировали при регистрации в зависимости от предшествующего ответа на Тф. В двух других открытых исследованиях АРОМАЗИН оценивали в качестве препарата 3-й линии терапии и применяли в дозе 25 мг/сут. В одном из этих двух исследований в случаях прогрессирования заболевания на фоне приема АРОМАЗИНА его дозу повышали до 100 мг/сут.

Во всех исследованиях были одинаковые критерии включения в них пациенток: постменопаузальный период, экспрессия в опухолях рецепторов эстрогенов (РЭ+) и/или рецепторов прогестерона (РП+) либо неизвестный рецепторный статус с ответом на предшествующую гормональную терапию; поддающиеся измерению опухолевые очаги и/или поддающиеся оценке литические поражения костей; общее состояние (по шкале ECOG) — не более 2; адекватные функции костного мозга, печени и почек, предшествовавшая химиотерапия по поводу метастатического процесса (допустимо) (одна линия). Из исследования исключали женщин, у которых выявляли изъязвление и распад опухолевых очагов, в случае быстрого прогрессирования процесса, наличия множественных висцеральных или костных метастазов, лечения бисфосфонатами в течение 8 нед до включения в исследование (два исследования) либо независимо от срока его проведения (одно исследование).

Результаты применения АРОМАЗИНА во 2-й линии терапии. Средний возраст 128 пациенток в постменопаузальный период, получавших АРОМАЗИН, составил 63 года. Общее состояние (по шкале ECOG) большинства больных (91%) — 0 или 1; у 82% выявлены РЭ(+)- и/или РП(+)-опухоли; у 52% больных преобладали висцеральные метастазы; у 69% очаги поражения поддавались измерению. Предшествующую химиотерапию по поводу РРМЖ проводили 20% больных.

В табл. 1 представлены результаты этого исследования, которые совпадают с результатами II фазы Европейского исследования с участием 134 пациенток, выполненного с соблюдением аналогичных условий включения больных в испытания препарата. По данным Европейского исследования объективный ответ и «суммарный эффект» лечения АРОМАЗИНОМ составили соответственно 22 и 48% [8]. АРОМАЗИН был эффективен в отношении метастазов всех локализаций [5]. Ответ отмечен у 33, 16 и 44% больных с метастазами соответственно во внутренних органах, костях и мягких тканях. Средняя частота ответа и частота «суммарного эффекта» у больных, изначально резистентных к Тф, составили соответственно 21 и 29%; у больных, чувствительных к Тф, — 29 и 50%; у больных, получавших Тф в качестве адъювантной терапии, — 23 и 43%. Уровень эстрогенов определяли у 115 женщин. АРОМАЗИН эффективно снижал содержание эстради-

ола, эстрона и эстрона сульфата (до 10,1, 7,4 и 8% от исходного уровня соответственно). Как показано на рисунке, уровень эстрона сульфата был снижен почти до предельной чувствительности метода определения и оставался таким на протяжении всего исследования. АРОМАЗИН не оказывал существенного влияния на уровни андростенедиона, тестостерона, кортизона, глобулина, связывающего половые гормоны.

Субъективный лечебный эффект применения АРОМАЗИНА был отмечен соответственно у 97 и 92% пациенток, у которых наблюдали объективный эффект или стабилизацию заболевания, и у 32% больных, у которых не удалось достичь объективного ответа или долговременной стабилизации опухолевого процесса. Пациентки хорошо переносили препарат, побочные эффекты в большинстве случаев были обусловлены влиянием АРОМАЗИНА на гормональный статус. К числу побочных эффектов, отмеченных приблизительно у 10% больных, относились приливы (у 25%), усталость (у 11%), тошнота (у 10%), потливость (у 10%). Побочные эффекты 3-й и 4-й степени тяжести возникали редко. Четыре пациентки выбыли из исследования вследствие развития побочных эффектов, но ни один из них не был расценен как связанный с лечением АРОМАЗИНОМ.

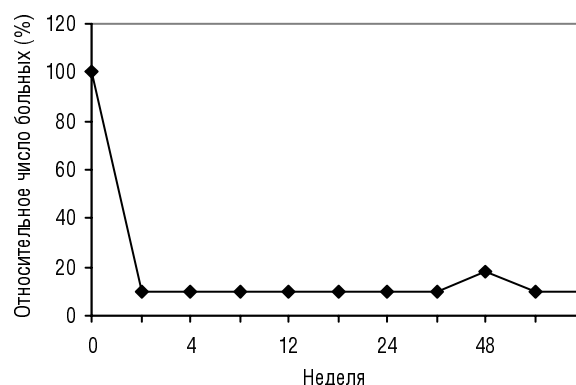


Рисунок. Вызванное АРОМАЗИНОМ снижение уровня эстрона сульфата у 115 больных, у которых при лечении Тф отмечено прогрессирование заболевания

Результаты применения АРОМАЗИНА в качестве препарата 3-й линии терапии. В двух исследованиях, в которых оценивали эффективность АРОМАЗИНА при прогрессировании заболевания на фоне лечения Тф с последующим назначением МА, принимали участие 176 пациенток (в первом — 91, во втором — 85). Средний возраст больных составил соответственно 66 лет и 64 года. Общее состояние (по шкале ECOG) 0 или 1 — у 87 и 90%, РЭ(+)- и/или РП(+)-опухоли диагностированы у 89 и 92% больных соответственно. Приблизительно у половины пациенток были выявлены метастазы преимущественно во внутренних органах. В оба исследования включали больных с множественным поражением костей. Очаги поражения могли быть измерены соответственно у 56 и 68% больных; приблизительно

Таблица 1
Результаты применения АРОМАЗИНА в качестве препарата 2-й линии терапии у 128 больных

Показатель	%
Полный ответ + частичный ответ, % (95% доверительный интервал)	28 (21–37)
«Суммарный эффект», % ¹	47
Медиана сохранения объективного ответа, нед	74
Медиана суммарного эффекта, нед	66
Медиана времени до прогрессирования процесса, нед	24

¹ Суммарный эффект = полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания > 24 нед.

Таблица 2

Результаты применения АРОМАЗИНА
в качестве препарата 3-й линии терапии

Показатель	Результаты исследований		
	1-го (n = 91)	2-го (n = 85)	1-го + 2-го (n = 176)
Полный ответ + частичный ответ, % (95% доверительный интервал)	13 (7–22)	9 (4–18)	11
«Суммарный эффект», % ¹	30	29	29
Медиана сохранения объективного ответа, нед	40	96	67
Медиана «суммарного эффекта», нед	34	39	38
Медиана времени до прогрессирования процесса, нед	9	16	14
Медиана продолжительности жизни	111	Не достигнута	

¹ «Суммарный эффект» = полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания > 24 нед.

у половины пациенток в обоих исследованиях проводили химиотерапию по поводу метастазов РМЖ.

В табл. 2 представлены результаты этих исследований — каждого в отдельности и объединенные. Частота ответа на применение АРОМАЗИНА (11%) сравнима с таковой (10%) при применении анастрозола в дозе 1 мг/кг в качестве препарата 2-й линии терапии в исследовании III фазы, в котором оценивали анастрозол в сравнении с МА после безуспешного лечения Тф [9]. В зависимости от резистентности или чувствительности к МА «суммарный эффект» (по данным обоих исследований) составлял соответственно 22 и 32%. По результатам каждого из исследований частота объективного ответа составила соответственно: у больных с висцеральными метастазами — 7 и 11%, с метастазами в мягких тканях — 50 и 25%. Во втором исследовании 15 больным дозу АРОМАЗИНА повысили с 25 мг/сут до 100 мг/сут, однако объективный ответ отсутствовал. Другие эффекты АРОМАЗИНА, выявленные в этих исследованиях, оказались сходными с таковыми при исследовании АРОМАЗИНА в качестве препарата 2-й линии терапии. Во-первых, АРОМАЗИН вызывал выраженное снижение уровня эстрогенов; во-вторых, субъективный эффект применения АРОМАЗИНА был выражен в первую очередь у больных, у которых отмечали объективный эффект или клинически благоприятное действие; в-третьих, наиболее типичными побочными явлениями, отмечавшимися с частотой 10% и выше, были приливы, тошнота, усталость. Побочные эффекты 3-й и 4-й степеней были отмечены у 4 и 6% больных соответственно. Из первого исследования выбыли 7 (8%) больных в результате развития побочных эффектов, три из которых (в 2 случаях — тошнота, в 1 — астения и головокружение) расценены как возможно обусловленные лечением. Из второго исследования вследствие развития побочных

явлений выбыли 5 (6%) больных, в том числе 1 по причине тошноты, расцененной как осложнение при лечении АРОМАЗИНОМ.

Таким образом, АРОМАЗИН (в дозе 25 мг 1 раз в сутки) эффективен как препарат 2-й и 3-й линии терапии у больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения Тф или Тф с последующим применением МА. Эффективность АРОМАЗИНА, установленная в исследованиях II фазы, сравнима с таковой нестероидных ингибиторов А. Лечение АРОМАЗИНОМ оценено как достаточно безопасное, основными побочными эффектами препарата являются тошнота и приливы.

ЛИТЕРАТУРА

1. di Salle E, Ornati G, Paridaens R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of the aromatase inhibitor exemestane (FCE 24304). In: Sex Hormones and Antihormones in Endocrine Dependent Pathology: Basic and Clinical Aspects. Motta M, Serio M, eds. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 1994: 303–10.
2. Johannesen DC, 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: 1101–8.
3. Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, et al. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 587–91.
4. Paridaens R, Thomas J, Wildiers J, et al. Safety, activity and estrogen inhibition by exemestane in postmenopausal women with advanced breast cancer: a phase I study. Anti-Cancer Drugs 1998; 9: 675–83.
5. Jones S, Belt R, Cooper B, et al. A phase II study of exemestane as second-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 1998; 50: 304 (abstr 436).
6. Jones S, Chang A, Lusch C, et al. A phase II confirmatory study of antitumor efficacy and safety of exemestane as third-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 1998; 50: 305 (abstr 437).
7. Jones S, Vogel C, Fehrenbacher P, et al. A phase II study of antitumor efficacy and safety of exemestane as third-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen and Megace. Ann Oncol 1998; 9 (suppl 4): 13 (abstr 64P).
8. Kvinnsland S, Anker G, Dirix LY, et al. Activity of exemestane, an irreversible, oral, aromatase inhibitor in metastatic postmenopausal breast cancer patients failing tamoxifen. Eur J Cancer 1998; 34 (suppl 5): S 91.
9. Buzdur AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. J Clin Oncol 1996; 14: 2000–11.

Адрес представительства компании

«Фармация Корпорейшн»:

01011, Киев, ул. Лескова, 9, 9-й этаж,
тел.: (044) 295-30-05, факс: 295-07-16