

*Мещеряков А. А.*

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ ЛЕТРОЗОЛОМ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЧАСТЬ I: ОТБОР ПАЦИЕНТОК, ЧАСТОТА ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

*В 2004–2010 годах в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина Российской академии медицинских наук проводилось проспективное рандомизированное клиническое исследование по химиопрофилактике рака молочной железы (РМЖ) летрозолом у женщин с предраковыми состояниями эпителия молочной железы.*

*Гипотеза исследования заключалась в том, что летрозол способен элиминировать или, по крайней мере, остановить прогрессирование предраковых изменений молочной железы, представленных атипичической гиперплазией или гиперплазией без атипии.*

*В исследование включались женщины с потенциально высоким риском развития РМЖ: пациентки с валидированными факторами высокого риска заболевания или риском контралатерального РМЖ при персональном анамнезе заболевания. Конечная цель обследования заключалась в выявлении пациенток с морфологически доказанными предраковыми изменениями в молочной железе с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов.*

*Для получения морфологического материала проводилась периареолярная тонкоигольная пункция молочной железы. Эффективность разработанной методики забора материала оказалась высокой, позволив установить диагноз у 172 (96,6%) из 178 пациенток. Гиперплазия без атипии выявлена у 69 (38,8%) женщин, атипичическая гиперплазия – у 81 (45,5%) пациентки, у 22 (12,3%) женщин патологических изменений эпителия не выявлено.*

*Исследование не удалось завершить в связи с медленным включением пациенток. Несмотря на незавершённость исследования, получены новые данные о распространённости предраковых изменений молочной железы в постменопаузе в российской популяции женщин и существенный опыт в организации и проведении исследований по химиопрофилактике РМЖ.*

**Ключевые слова:** *молочная железа; предрак молочной железы; предраковые состояния молочной железы; атипичическая гиперплазия; гиперплазия без атипии; рак молочной железы; химиопрофилактика; риск развития рака молочной железы; ингибиторы ароматазы; летрозол.*

**Для цитирования:** Мещеряков А. А. Клиническое исследование по химиопрофилактике рака молочной железы ингибитором ароматазы летрозолом у женщин с высоким риском развития рака молочной железы. Часть I: отбор пациенток, частота предраковых состояний. *Российский онкологический журнал.* 2018; 23 (1): 10–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-10-13>

**Для корреспонденции:** Мещеряков Андрей Альбертович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24. E-mail: [a\\_meshcheryakov@mail.ru](mailto:a_meshcheryakov@mail.ru)

*Meshcheryakov A. A.*

## CLINICAL TRIAL ON CHEMOPROPHYLAXIS OF BREAST CANCER WITH AROMATASE INHIBITOR LETROZOLE IN WOMEN WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING BREAST CANCER. PART I: SELECTION OF PATIENTS, THE FREQUENCY OF PRECANCEROUS STATES

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

*In 2004 – 2010, in the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology there was implemented a prospective randomized clinical trial on chemoprophylaxis of breast cancer with letrozole in women with precancerous states of the breast epithelium. The hypothesis of the study supposed letrozole to be capable to eliminate or at least halt the progression of breast precancerous changes, represented by atypical hyperplasia or hyperplasia without atypia. The study included women with a potentially high risk of developing breast cancer: female patients with validated risk factors for the disease or a risk of contralateral breast cancer with a personal history of the disease. The ultimate goal of the examination was to identify patients with morphologically proven precancerous changes in the mammary gland with positive expression of estrogen receptors. To obtain a morphological material, periareolar fine-needle puncture of the mammary gland was performed. The effectiveness of the developed method of sampling happened to be high, allowing the diagnosis in 172 (96.6%) of 178 patients. Hyperplasia without atypia was detected in 69 (38.8%) women, atypical hyperplasia – in 81 (45.5%) patients, in 22 (12.3%) women no pathological changes in the epithelium were detected. The study has failed to be completed due to the slow recruitment of patients. Despite the incompleteness of the study, new data on the prevalence of breast precancerous changes in the postmenopausal women in the Russian population and significant experience in the organization and implementation of studies on chemoprophylaxis of breast cancer have been obtained.*

**Keywords:** *mammary gland; breast pre-cancer; precancerous states of the mammary gland; atypical hyperplasia; hyperplasia without atypia; mammary cancer; chemoprophylaxis; risk of developing breast cancer; aromatase inhibitors; letrozole.*

**For citation:** Meshcheryakov A.A. Clinical trial on chemoprophylaxis of breast cancer with aromatase inhibitor letrozole in women with a high risk of developing breast cancer. Part I: selection of patients, the frequency of precancerous states. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (1): 10–13. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-10-13>

**For correspondence:** *Andrey A. Meshcheryakov*, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Combined Chemotherapy and Treatment of Cancer of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: [a\\_meshcheryakov@mail.ru](mailto:a_meshcheryakov@mail.ru)

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study was carried out with the financial support of CJSC «Novartis Pharma»: study CFEM345AR03 – «Prospective study of breast cancer prevention by aromatase inhibitor letrozole in high-risk women with precancerous states (Natalia study).»

Received 18 December 2017

Accepted 28 December 2017

В 2004–2010 годах в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) в сотрудничестве с почётным профессором Нью-Йоркского государственного университета Д. Рознером проводилось международное открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы «Проспективное исследование по профилактике рака молочной железы (РМЖ) ингибитором ароматазы – летрозолом у женщин групп высокого риска с предраковыми состояниями (исследование "Наталья")». Клинический протокол выполнялся в рамках «исследования, инициированного исследователем». Для его выполнения был получен исследовательский грант от ЗАО «НовартисФарма».

Цель исследования состояла в оценке эффективности летрозола для предотвращения прогрессирования предраковых состояний молочной железы – атипичской гиперплазии и гиперплазии без атипичии – с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов. Эффективность химиопрофилактики летрозолом определялась частотой достижения полной или частичной элиминации патологической пролиферации по данным повторных периареолярных тонкоигольных пункций при сравнении лечебных групп (летрозол) с группой наблюдения.

Пациентки рандомизировались на четыре группы: 50% женщин принимали летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно (25% только летрозол и 25% летрозол вместе с золедроновой кислотой), 25% – только золедроновую кислоту и 25% наблюдались без лечения. Золедроновая кислота вводилась в дозе 4 мг внутривенно каждые 6 мес.

Повторные периареолярные тонкоигольные пункции выполнялись каждые 6 мес. Длительность исследования составляла 2 года.

## Материал и методы

Для участия в исследовании были приглашены женщины в постменопаузе с высоким риском развития РМЖ.

Риск РМЖ считался высоким при наличии любого фактора высокого риска:

- 1) семейный анамнез РМЖ у одного родственника первой степени родства и более или двух родственников второй степени родства и более;
- 2) семейный анамнез носительства мутаций *BRCA1* и *BRCA2*;

- 3) риск инвазивного РМЖ в течение 5 лет по модели Гейла, равный 1,67% и более;
- 4) гиперплазия эпителия молочной железы при биопсии в анамнезе;
- 5) протоковый или дольковый рак *in situ* в анамнезе;
- 6) маммографическая плотность 10% и более;
- 7) односторонний инфильтративный РМЖ при низком риске возникновения отдаленных метастазов (менее 10%). К низкому риску относились: протоковый или дольковый рак *in situ* (исключая угревидный рак *in situ*), инфильтративный РМЖ, не требующий назначения адъювантной лекарственной терапии (T1N0M0 при T до 1,0 см любой степени злокачественности или до 2,0 см при первой степени злокачественности), инфильтративный РМЖ в анамнезе при отсутствии метастазов через 5 лет после операции с поражением не более трёх лимфатических узлов и размером опухоли не более 3 см.

Пациентки не могли участвовать в исследовании при выявлении критериев исключения: пременопауза или перименопауза, приём антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в течение последнего года, заместительная гормональная терапия в течение последних 3 мес, остеопороз, подозрение на РМЖ по маммографии в течение последних 12 мес, другие злокачественные новообразования в анамнезе в течение последних 5 лет, кроме злокачественных новообразований с высокой вероятностью излечения (базальноклеточный рак кожи, рак шейки матки *in situ*), тяжёлые сопутствующие заболевания, угрожающие жизни (например, например, инсульт, инфаркт, неконтролируемая аритмия, тяжёлый диабет, тромбоэмболия лёгочной артерии).

Общее количество женщин, зарегистрированных в базе первичного приёма, составило 662.

На первичном приёме проводился сбор анамнеза и, при отсутствии критериев исключения, обсуждение клинического исследования и подписание информированного согласия. Сбор анамнеза включал паспортные данные, номер истории болезни в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, онкологический диагноз, если пациентка ранее получала лечение по поводу РМЖ, профессию, возраст менархе, дату менопаузы, возраст на момент первых родов, длительность грудного кормления, анамнез биопсий молочных желёз, семейный онкологический анамнез, анамнез сопутствующих заболеваний, в том числе потенциально влияющих на продолжительность жизни, а также

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Общая характеристика пациенток, принявших участие в исследовании (n = 336)**

Характеристика пациенток	Количество пациенток, абс. (%)
Возраст: средний 57 лет, мин/макс 35/77 лет	
Менструальная функция:	
постменопауза	335 (99,7)
пременопауза/перименопауза	1 (0,3)
РМЖ в анамнезе:	
анамнез не отягощён	180 (53,6)
РМЖ, всего	154 (45,8)
В том числе:	
в течение 5 лет после операции	129 (83,8)
через 5 лет после операции	2 (0,6)
Нет данных	
Менархе:	
минимальный/максимальный возраст, годы	8/17
Первые роды, возраст:	
минимальный/максимальный, годы	16/40
Семейный анамнез РМЖ:	
родственники первой степени родства	94 (27,9)
родственники второй степени родства	24 (7,1)
Тонкоигольная пункция/биопсия молочной железы в анамнезе	74 (22,0)
Доброкачественные новообразования:	
фиброаденома	9 (2,7)
внутрипротоковая папиллома	9 (2,7)
атипическая гиперплазия	2 (0,6)

информацию об остеопорозе и аллергических реакциях на местные анестетики. При наличии РМЖ в анамнезе уточнялись дата и объём операции, стадия по системе TNM, степень дифференцировки опухоли, гистологический вариант опухоли, уровень экспрессии РЭ, РП, HER-2/neu, применение неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, лучевой терапии, эндокринной терапии, в том числе дата окончания противоопухолевого лечения.

В исследовании могли принять участие только женщины в постменопаузе в течение не менее чем 12 мес. 191 (28,9%) женщина отказалась от участия в исследовании, у 135 (20,3%) пациенток при сборе анамнеза выявлены критерии исключения. Наиболее частыми критериями исключения были пременопауза/перименопауза, продолжение приёма антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в адъювантном режиме и диссеминированный РМЖ. Информированное согласие подписали 336 (50,8%) пациенток (общая характеристика пациенток представлена в таблице).

Более половины пациенток – 180 (53,6%) – были включены в исследование в связи с высоким риском заболевания, не ассоциированным с перенесённым РМЖ. 154 (45,8%) пациентки болели РМЖ ранее и нуждались в профилактике контралатерального РМЖ: 129 (83,8%) обратились через 5 лет и более после лечения РМЖ, 25 (16,2%) пациенток включе-

ны в исследование в течение 5 лет, так как лечение по поводу раннего РМЖ (T1aN0M0, T1bN0M0 и T1cN0M0G1) не исключало возможности их участия в данном исследовании.

Треть пациенток имели семейный анамнез РМЖ, преимущественно у родственников первой степени родства. На момент включения в исследование ни одна из женщин не была консультирована медицинским генетиком.

У включённых в исследование пациенток отмечалась высокая частота гистерэктоми в анамнезе, что не позволило установить точное время наступления менопаузы у 90 женщин. При соответствии критериям включения/исключения по данным анамнеза, но неясной функции яичников, для подтверждения постменопаузы исследовались уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в сыворотке крови.

Для исключения остеопороза выполнялась рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и шейки правого бедра. Для постановки диагноза остеопороза использовались критерии ВОЗ: снижение коэффициента костной плотности до -2,5 и ниже. Для поясничного отдела позвоночника критерием исключения был коэффициент -2,9 и ниже.

Перед периареолярной тонкоигольной пункцией молочной железы все женщины проходили скрининговую маммографию для исключения РМЖ с оценкой маммографической плотности.

Периареолярная тонкоигольная пункция выполнялась только пациенткам с высоким расчётным риском развития РМЖ и отсутствием всех критериев исключения.

В процессе обследования из исследования дополнительно исключено 149 (44,3%) пациенток. Наиболее частой причиной исключения был отзыв информированного согласия на разных этапах обследования 112 (33,3%) женщинами. Второй по частоте причиной исключения являлся остеопороз, диагностированный у 24 (7,1%) женщин.

## Результаты

Главным критерием для назначения лечения было наличие предраковых изменений в молочной железе.

Анализ частоты выявления предрака молочной железы выполнен на основании цитологического исследования материала, полученного путём периареолярной тонкоигольной пункции, у 178 (52,9%) женщин из групп высокого риска развития РМЖ.

Атипическая гиперплазия выявлена у 81 (45,5%) женщины, гиперплазия без атипии – у 69 (38,8%) пациенток. Только у 22 (12,3%) не было патологических изменений эпителия, у 6 (3,4%) пациенток клеточного материала было недостаточно для постановки диагноза.

В результате исследования установлена частота предраковых состояний молочной железы у женщин групп высокого риска и осуществлён отбор пациенток, нуждающихся в профилактике РМЖ.

## Обсуждение

Гиперплазия без атипии и атипическая гиперплазия – предраковые состояния, указывающие на высокий риск развития РМЖ. В частности, при обнаружении атипической гиперплазии абсолютный риск

развития РМЖ в течение 25 лет составляет 30% [1].

Частота обнаружения предраковых состояний в молочной железе неизвестна. В США ежегодно выполняется более 1 млн биопсий молочной железы, где находят доброкачественные изменения [2]. По данным Simpson J., 10% доброкачественных изменений молочной железы представлено атипической гиперплазией [3].

Частота выявления предрака молочной железы зависит от множества факторов и, прежде всего, от конкретной популяции пациенток. Возраст, персональный анамнез РМЖ, отягощённый семейный анамнез, носительство мутаций генов, ассоциированных с заболеванием, выявленные ранее пролиферативные изменения являются ведущими факторами риска выявления предрака молочной железы.

В проведённом исследовании впервые применены комбинированные критерии высокого риска развития РМЖ, включавшие высокий риск по модели Гейла, предраковые изменения в анамнезе, маммографическую плотность, персональный анамнез РМЖ. Частота выявления предрака в аналогичной выборке не была изучена ранее.

Высокая частота выявления предраковых состояний в молочной железе в проведённом исследовании может быть связана с частым сочетанием нескольких

факторов риска у отдельных пациенток (пациентки с очень высоким риском) и применением периареолярной тонкоигольной пункции в качестве метода диагностики.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке ЗАО «НовартисФарма»: исследование CFEM345AR03 – «Перспективное исследование по профилактике рака молочной железы ингибитором ароматазы – летрозолом у женщин групп высокого риска с предраковыми состояниями (исследование "Наталья")».

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hartmann L.C., Degnim A.C., Santen R.J., et al. Atypical Hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(1): 78-89.
2. Gutwein L.G., Ang D.N., Liu H., et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am. J. Surg.* 2011; 202: 127-32.
3. Simpson J.F. Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *Pathology.* 2009; 41: 36-9.

Поступила 18.12.17  
Принята к печати 28.12.17

## Уважаемые авторы!

### «РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

включён в **Russian Science Citation Index (RSCI)** на базе **Web of Science**.

В связи с чем статьи просим оформлять по правилам – [http://medlit.ru/for\\_authors/](http://medlit.ru/for_authors/)  
и обязательно прикладывать **сопроводительные документы**:

- ◆ **заявление о подаче статьи к публикации**  
(бланк заявления размещён на сайте журнала в сети Интернет  
[http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/2015\\_aplicationforarticle.pdf](http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/2015_aplicationforarticle.pdf));
- ◆ **контрольный лист**  
(бланк размещён на сайте журнала в сети Интернет  
[http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/2015\\_checklist.pdf](http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/2015_checklist.pdf))