



## НЕОБХОДИМОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИЭСТРОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ

УДК 616-082.8: 616-006.66: 615.065

**Стражев С. В.**

*Государственное учреждение здравоохранения города Москвы "Онкологический диспансер № 3 Управления здравоохранения Восточного административного округа города Москвы", главный врач, главный онколог УЗ ВАО г. Москвы*

Стандартом лечения гормонально-зависимого рака молочной железы как в адьювантном режиме, так и при самостоятельном лечении распространенных форм, стало использование гормонотерапии. Этот вид лечения за последние 40 лет эволюционировал и требует определенных клинических навыков как по его применению, так и профилактике различного вида осложнений [1–6, 8, 12, 22, 23, 42, 45, 52, 53]. Наиболее важными антиэстрогенными препаратами в настоящее время являются:

1. Ингибиторы эстрогеновых рецепторов – тамоксифена цитрат, фульвестрант (Фазлодекс®);
2. Селективные нестероидные ингибиторы ароматазы – анастрозол (Аримидекс®), летрозол (Фемара®);
3. Стероидные ингибиторы ароматазы – Аромазин® (экзаместан);
4. Прогестины - медроксипрогестерона ацетат (Провера®, Депо-провера®), мегестрола ацетат (Мегейс®).

В последнее десятилетие мы становимся свидетелями того, что подходы к эндокринной терапии рака молочной железы изменяются кардинально, акцент в ней делается на применение ингибиторов ароматазы [11, 16, 17, 29–31], что требует разработки научно обоснованных специфических профилактических и реабилитационных мероприятий по коррекции побочных эффектов новой группы препаратов. Огромного внимания заслуживают последствия снижения уровня эстрогенов в организме в течение длительного времени. После того как в нескольких испытаниях было сообщено о повышенной частоте кардиологических заболеваний и смертей при использовании селективных ингибиторов ароматазы в сравнении с использованием тамоксифена [20, 37, 48, 53], особым вниманием во многих исследованиях стала кардиологическая безопасность применения антиэстрогенной гормонотерапии.

Механизм действия тамоксифена состоит из двух составляющих [1, 21–23]. К первой относится конкурентное блокирование рецепторов эстрогена (ЭР), что позволяет получить эффект у 50–70% пациентов с положительными ЭР. На наличии эстрогеновых рецепторов в опухоли построено прогнозирование ответа на эндокринную терапию клеток рака молочной железы. Вторым механизмом действия тамоксифена относится влияние на факторы роста опухоли (трансформирующий фактор роста – альфа, бета, инсулиноподобный фактор роста – 1), а также возможность препарата ускорять апоптоз эстроген-зависимых пролиферирующих клеток и снижать метастазирующий потенциал опухоли путем замедления неоангиогенеза.

Факторы роста влияют на клетки, вступившие в клеточный цикл деления. Для их перехода из G0 в следующую фазу клеточного цикла необходимо присутствие следующих факторов: тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов. Продвижение компетентной клетки через G1-фазу (длительность которой лимитирует скорость пролиферации клеток) происходит под влиянием факторов прогрессии: инсулиноподобного и эпидермального, а также трансформирующего факторов роста. Следовательно, развитие клетки происходит при синергическом действии факторов роста в определенной последовательности и сочетании. Предполагается, что действие тамоксифена на клетки, развивающиеся под влиянием факторов роста, происходит через рецепторы эстрогена.

Действие тамоксифена как препарата для лечения рака молочной железы является доказанным фактом [21–23, 38]. Однако препарат влияет также и на другие параметры и функции организма, что было показано в экспериментах на животных и при обследовании людей, принимающих тамоксифен [2]. Во-первых, следует отметить влияние

тамоксифена на минеральную плотность костной ткани. Согласно полученным результатам, в группе, получавшей плацебо, наблюдалось большее снижение плотности костной ткани по сравнению с группой, получавшей тамоксифен в постменопаузе. Следует отметить, что у женщин репродуктивного возраста тамоксифен вызывает значительное снижение минеральной плотности костной ткани. Механизм развития данного эффекта основан на антиэстрогенном действии тамоксифена. В связи с этим представляется необходимым продолжать наблюдение за состоянием костной ткани у женщин в репродуктивном и постменопаузальном возрасте при продолжительном приеме тамоксифена [10, 20].

Во-вторых, при приеме тамоксифена происходит снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 15% и снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [10, 35, 50]. Эти данные были подтверждены в ходе девяти клинических исследований. Уровень холестерина и ЛПНП снижались у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Наблюдалось снижение заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, а также снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях, проводившихся в Шотландии и Швеции, получены документально подтвержденные данные о значительном снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных, принимавших тамоксифен [38, 46]. Тем не менее изучение этого вопроса продолжается, так как влияние тамоксифена на уровень холестерина еще всесторонне не изучено.

Наряду с положительными вторичными эффектами тамоксифена существуют данные об отрицательных его влияниях на организм животных и человека. Так, в эксперименте было установлено, что тамоксифен обладает канцерогенным действием, вызывая развитие рака печени у крыс, что связано с образованием олигонуклеотидов. Образование «обрывочных» нуклеотидов возможно и в гепатоцитах человека, но разница в том, что в организме человека и крысы имеются большие различия в процессах метаболизма и детоксикации: в организме человека эти процессы протекают более интенсивно, и в результате таких различий вероятность развития рака печени у человека ничтожно мала. У женщин, получающих тамоксифен, не было зарегистрировано ни одного случая развития рака печени. Проведенные исследования показывают [45], что при приеме стандартной дозы тамоксифена 20 мг/день не увеличивается заболеваемость раком у пациенток, получающих адьювантную гормонотерапию тамоксифеном в течение 10 лет. При более высокой дозе приема – 40 мг/день отмечалось увеличение развития рака ЖКТ. По результатам пилотного исследования было отмечено 15 случаев появления злокачественных опухолей, не относящихся в раку молочной железы и раку эндометрия, однако статистически значимых различий в группе пациентов, принимавших тамоксифен, и в группе пациентов, принимавших плацебо, не было. Документально подтверждено влияние тамоксифена на эндометрий. Впервые эти данные появились в Швеции, где при приеме тамоксифена 40 мг/день отмечалось увеличение случаев развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе в 6 раз. При ретроспективном анализе канцерогенного эффекта тамоксифена у женщин в постменопаузе, принимавших его в дозе 20 мг/день в течение 2–5 лет, оказалось, что риск развития рака эндометрия увеличивается в 2 раза. Имеются сведения о том, что тамоксифен вызывает доброкачественные изменения эндометрия, которые могут проявляться в виде гиперплазии, полипов, а также возможно появление кист

и миом. Такие изменения отмечаются у 30% женщин, принимавших тамоксифен, однако они не свидетельствуют о повышении частоты рака эндометрия, но появление этих гинекологических осложнений может повлечь за собой развитие клинической симптоматики и увеличение числа гистерэктомий у таких пациенток [24, 25, 32]. Практически во всех исследованиях, целью проведения которых было выявить частоту возникновения рака эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, были получены данные о том, что прием тамоксифена не увеличивает частоту развития рака эндометрия. Довольно показательным в этом смысле является пилотное исследование, проведенное Powles and Ashley (1994) [46]. У 40% женщин, участвовавших в этом исследовании, отмечалось утолщение эндометрия (более 8 мм). Эти изменения диагностировались при помощи УЗИ трансвагинальным датчиком. При сравнении с группой, принимавшей плацебо, такое утолщение отмечалось только у 5% женщин. Утолщение эндометрия классифицировалось как гиперплазия, индуцированная тамоксифеном, которая может стать атипической, и, таким образом, увеличивается риск развития рака. Однако при сравнении результатов, полученных в группе тамоксифена и в группе плацебо, оказалось, что рак эндометрия развился только у 5 женщин в обеих группах. Статистические различия по риску развития рака эндометрия незначительны, что позволяет сделать вывод об отсутствии серьезного повышения частоты развития рака этой локализации при продолжительном лечении тамоксифеном. Единственно разумный вывод, который можно сделать по данным исследований, изучающих развитие рака эндометрия на фоне приема тамоксифена, – это вердикт шотландских ученых: "Не доказано" [45].

При приеме тамоксифена возможно повышение уровня азота мочевины, увеличение активности щелочной фосфатазы, повышение уровня билирубина, креатинина, развитие тромбоцитопении и лейкопении, а также тромбообразования. Необходимо научиться бороться с этими явлениями, наметить пути специфической профилактики. В данный момент имеются сообщения о множестве лечебных средств, однако единой тактики лечения не существует. Заканчивая тему побочных эффектов тамоксифена, хочется еще раз подчеркнуть, что по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами он обладает наименьшим количеством побочных реакций и довольно хорошо переносится практически всеми больными.

В последнее десятилетие в арсенале онкологов появились нестероидные ингибиторы ароматазы, все чаще используемые как для адъювантной гормонотерапии, так и для самостоятельного лечения. К настоящему времени существует мнение, что использование нестероидных ингибиторов ароматазы более эффективно, чем тамоксифена, а спектр их безопасности значительно уже [13, 15, 18, 19, 25, 34, 36, 43, 44, 50, 53].

Двойное-слепое рандомизированное исследование BIG 1-98 (The Breast International Group 1-98, Международная группа по изучению рака молочной железы) 3 фазы проведено для сравнения эффективности тамоксифена и летроззола в качестве препаратов для инициального адъювантного лечения инвазивного операбельного РМЖ, имеющего эстрогенные и/или прогестероновые рецепторы, у женщин в постменопаузе [14, 19, 43, 49, 51, 52]. Исследование проведено на популяции 8010 женщин. Рандомизация проводилась на 4 возможные схемы адъювантного лечения:

1. Монотерапия летрозолом в течение 5 лет;
2. Монотерапия тамоксифеном в течение 5 лет;
3. Летрозол в течение 2 лет, затем тамоксифен в течение 3 лет;
4. Тамоксифен в течение 2 лет, затем летрозол в течение 3 лет.

При настоящем анализе две группы инициального приема летроззола сравнивали с двумя группами инициального приема тамоксифена. Помимо названных препаратов, влияющих на гормональный статус, приблизительно четверть больных получала другие виды лекарственного противоопухолевого лечения. Лучевая терапия проведена более чем у 70% больных. Главным критерием для сравнения эффективности лечения считалась бессобытийная

выживаемость. Ее определяли на основании времени, прожитого больной без следующих событий: рецидив (местный, регионарный, в виде отдаленных метастазов), новый инвазивный рак в противоположной молочной железе, любой второй рак в другом органе (не в молочной железе), смерть без «событий», связанных с раком. В качестве второстепенных критериев выступали: общая выживаемость, выживаемость без системного РМЖ, частота второго рака другого органа (не молочной железы); показатели безопасности лечения. Медиана наблюдения составила 25,8 месяцев.

Результаты лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования BIG 1-98

Критерий сравнения	Объединенная группа летроззола	Объединенная группа тамоксифена
5-летняя безрецидивная выживаемость	84,0%	81,4%
Бессобытийная выживаемость (за время наблюдения)	91,2%	89,3%
Общая выживаемость (за время наблюдения)	95,9%	95,2%
Выживаемость без системного РМЖ (за время наблюдения)	91,9%	90,4%

Вероятность наступления события оказалась достоверно ниже в группе летроззола (отношение риска 0,81). Особенно преимущество группы летроззола было выражено в сниженной частоте отдаленных метастазов (отношение риска 0,73). При этом указанные две группы достоверно не различались по кумулятивной частоте рака другого органа (не молочной железы). Кумулятивная частота смерти без предшествующих событий, связанных с раком, была несколько выше в группе летроззола (1,4% через 3 года после рандомизации) в сравнении с группой тамоксифена (0,9%), но это различие не было статистически значимым. Общая выживаемость была немного выше в группе летроззола, но это различие также не являлось статистически значимым. Общая частота угрожающих жизни или фатальных осложнений лечения была одинаковой в обеих объединенных группах (по 1,7%). Однако наблюдались достоверные отличия по частоте следующих осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Частота отдельных осложнений в исследовании BIG 1-98

Осложнение	Объединенная группа летроззола	Объединенная группа тамоксифена
Переломы	5,7%	4,0%
Тромбоземболии	1,5%	3,5%
Кровотечения из половых путей	3,3%	6,6%
Гиперхолестеринемия во время лечения	43,6%	19,2%
Тяжелые кардиальные осложнения	2,1%	1,1%

Кроме того, в группе тамоксифена достоверно чаще встречались приливы жара и потливость, а в группе летроззола – артралгия различной степени выраженности.

Более настораживающим показателем является частота случаев смерти, не связанных с осложнением рака. В группе тамоксифена, по сравнению с группой Фемары®, было больше случаев смерти (192 против 166), а также больше случаев смерти, связанных с опухолью (154 против 111 соответственно). Между тем необходимо обратить внимание на то, что частота случаев смерти, которым не предшествовало событие, связанное с опухолью, была выше в группе Фемары® [1,4% (n=55)], чем в группе тамоксифена [0,9% (n=38)] (p=0,077). Из этих смертей в группе Фемары® было 7 случаев и один в группе тамоксифена, имевших цереброваскулярный генез. Непосредственная причина смерти была сердечно-сосудистой у

13 пациентов в группе Фемары® и у 6 пациентов в группе тамоксифена. Не было обнаружено различий в смертности сердечно-сосудистого генеза неустановленной этиологии (10 случаев смерти в каждой группе) или от венозного тромбоза (2 случая смерти в каждой группе). Частота нежелательных явлений со стороны сердца была несколько ниже в группе тамоксифена. Среди 3975 пациенток, леченных Фемарой®, частота таких нежелательных явлений составила 4,1% против 3,8% среди 3988 пациенток, которые получали тамоксифен. Вместе с тем в группе тамоксифена частота тромбозов (2,1%) была значимо выше, чем в группе Фемары (0,8%) ( $p < 0,0001$ ). И наоборот, в группе Фемары было больше сердечных нежелательных явлений 3–5-й степени тяжести, чем в группе тамоксифена: 2,1% против 1,1% соответственно ( $p = 0,0003$ ). В исследовании BIG-1-98 [49] рецидивы отдаленных метастазов, а также случаи смерти сердечного/цереброваскулярного генеза возникали довольно рано. Следует отметить, однако, что аналогичная тенденция наблюдалась в исследовании ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) [7, 9, 27, 48], в котором изучали лечение другим ингибитором ароматазы – аримидексом как на фоне монотерапии или в комбинации с тамоксифеном (табл. 3).

Таблица 3. Серьезные нежелательные явления в период лечения и после лечения до рецидива в популяции оценки безопасности (частота в год)

Показатель	Во время лечения		После лечения	
	анастро-зол	тамокси-фен	анастро-зол	тамокси-фен
Период наблюдения (человеко-лет)	12781	12331	9351	9448
Все серьезные нежелательные явления	1054 (8,25)	1125 (9,12)	356 (3,81)	339 (3,59)
Рак эндометрия	4(0,03)	12 (0,10)	1(0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	34 (0,27)	33 (0,27)	26(0,4)	28(0,30)
Инсульт	20 (0,16)	34 (0,28)	22 (0,24)	20(0,21)
Эпизоды переломов	357 (2,93)	234 (1,90)	146 (1,56)	143(1,51)

По сравнению с терапией тамоксифеном, лечение ингибиторами ароматазы сопровождается меньшим риском тромбозомболических осложнений, однако есть некоторые свидетельства того, что при лечении этими препаратами может повышаться риск сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо уделять больше внимания этому вопросу и дать более четкий ответ на него. В настоящее время нет информации, которая позволила бы определить, является ли указанная тенденция долгосрочной, и, кроме того, пока не представляется возможным сопоставить конкретные ингибиторы ароматазы по степени связанного кардиоваскулярного риска. Остается лишь подтвердить наличие определенных свидетельств того, что с каждым из этих препаратов могут быть связаны различные сердечно-сосудистые осложнения.

Различие между частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациенток возможно обусловлено протективным эффектом тамоксифена, а не негативным влиянием Фемары. Другие крупные исследования продемонстрировали снижение уровня липидов и уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений среди женщин, леченных тамоксифеном, тогда как в исследовании MA-17, касавшемся сравнения Фемары® и плацебо, между двумя лечебными группами не было обнаружено различия в уровнях липидов[47]. Таким образом, то, что мы наблюдаем в клинических исследованиях, касающихся сравнения ингибиторов ароматазы и тамоксифена, может представлять собой протективный эффект последнего. Обнаруженное в исследовании BIG-1-98 [49] 14% улучшение общей выживаемости не является статистически достоверным, однако подгрупповой анализ выявил интересные и потенциально полезные тенденции в плане общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Например, отношение рисков безрецидивной выживаемости у женщин, которые ранее получали химиотерапию, было лучше, чем у женщин, не

получавших химиотерапию (0,70 против 0,85). Кроме того, пациентки с вовлечением лимфатических узлов лучше отвечали на лечение, чем пациентки с интактными лимфатическими узлами (ОР=0,71 и 0,99 соответственно). Наконец, отмечено небольшое и статистически недостоверное увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с опухольями, позитивными по рецепторам к эстрогенам и прогестерону, по сравнению с женщинами, у которых опухоли не имели рецепторов к прогестерону. Как и ожидалось, у женщин, получавших тамоксифен, частота тромбозомболических осложнений была выше, чем у пациенток, леченных Фемарой®. Кроме того, у женщин в группе тамоксифена была выше частота приливов, ночной потливости и влажностных кровотечений. Гистологическое исследование эндометрия потребовалось у 72 женщин в группе Фемары® и у 288 женщин в группе тамоксифена.

На конференции ASCO (2005) [7, 14] были также впервые представлены данные о частоте болей в костях и суствах и о частоте патологических изменений эндометрия у пациенток, леченных Фемарой®. Известно, что ингибиторы ароматазы снижают минеральную плотность костной ткани, и настоящее исследование показало, что у женщин, получавших Фемару®, частота переломов костей была выше, чем у пациенток, которые получали тамоксифен (5,7% против 4,0%). Это соответствует 2,2 перелома на 100 пациенток в год в группе Фемары® и 1,5 перелома на 100 пациенток в год в группе тамоксифена. Боль в суставах тоже чаще наблюдалась у пациенток, леченных Фемарой®, чем у женщин, которые получали тамоксифен: 20,3 и 12,3% соответственно. Лечебные группы отличались по частоте гиперхолестеринемии (43,5% в группе Фемары и 19,1% в группе тамоксифена) [32, 47]. Следует отметить, однако, что гиперхолестеринемия была выражена слабо (т. е. 1-й или 2-й степени). В любом случае риск гиперхолестеринемии был таким, что в настоящее время рекомендуется регулярно определять липидный профиль у женщин, которых лечат Фемарой®. Несмотря на то что частота таких осложнений, как ишемия миокарда, была низкой (1 случай на 100 женщин), необходимо проведение дополнительных исследований для определения влияния терапии Фемарой® на частоту указанных осложнений.

В целом исследование BIG-1-98 продемонстрировало превосходящий эффект Фемары®, по сравнению с тамоксифеном, в отношении снижения риска рецидива рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Помимо того, Фемара® значимо снизила риск развития отдаленных метастазов. В исследовании BIG-1-98 обнаружена более высокая частота переломов костей у женщин, леченных Фемарой®, однако другие исследования, представленные на конференции ASCO, показали, что снижение массы костной ткани, вызываемое противоопухолевой терапией, можно предотвратить с помощью бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота[14]. Наконец, говоря о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений у женщин, которых лечили Фемарой®, была выше, чем у получавших тамоксифен, следует отметить, что этот эффект, по всей видимости, присущ всему классу ингибиторов ароматазы и что в настоящее время проводятся исследования, направленные на выяснение причин данного феномена. В сравнении с лечением тамоксифеном применение летроззола у женщин в постменопаузе с инвазивным операбельным РМЖ, имеющим эстрогенные и/или прогестероновые рецепторы, повышает безрецидивную выживаемость. Однако дальнейшего изучения заслуживает проблема повышенной частоты переломов костей и кардиальных осложнений у больных, принимавших летроззол, пути их профилактики и специфической реабилитации.

Дефицит эстрогенов способствует возникновению менопаузального остеопороза. Показано, что анастрозол и летроззол усиливают костную резорбцию, но их применение не увеличивало частоту остеопороза. В исследовании [47] у большего числа женщин в группе летроззола, по сравнению с группой плацебо, впервые был диагностирован остеопороз во время этой терапии, и, кроме того, костные переломы возникли у несколько большего числа женщин в группе летроззола (3,6%), чем в группе плацебо (2,9%). Однако нужно отметить, что вследствие досрочного прекращения нашего исследования эти данные могут зани-

жать долгосрочное влияние летроззола на костный метаболизм. В настоящее время исследуется эффективность добавления бисфосфонатов к лечению ингибиторами ароматазы. До получения результатов этих исследований мы рекомендуем, чтобы женщины, получающие длительную терапию летрозолом, принимали кальций и витамин D в соответствии с правилами профилактики остеопороза и чтобы у таких пациенток врачи осуществляли мониторинг минеральной плотности костной ткани.

В группе летроззола чаще наблюдались такие побочные эффекты, как приливы, артрит, артралгия и миалгия, которые, однако, были слабо выраженными. Лишь небольшая часть женщин отказалась от продолжения приема летроззола из-за токсических эффектов. Последствия таких эффектов можно было бы более точно оценить путем анализа данных о качестве жизни пациенток, но из-за преждевременного прекращения исследования эти данные не представлены [49].

Рак эндометрия отчасти является эстроген-зависимым и может быть редким осложнением терапии тамоксифеном, которое иногда возникает даже после отмены этого препарата. В исследованиях частота вагинальных кровотечений была значимо ниже в группе летроззола, чем в группе плацебо. В связи с этим было бы интересно провести дополнительные исследования, чтобы установить, действительно ли летроззол снижает риск развития рака эндометрия. С другой стороны, не изучены последствия длительного воздействия ингибиторов ароматазы на минеральную плотность костной ткани и липидный спектр крови. Также неизвестна эффективность ингибиторов ароматазы у женщин в менопаузе.

Аромазин® (экземестан) – стероидный ингибитор ароматазы (ИА), необратимо блокирующий конверсию андрогенов в эстрогены в тканях у женщин в менопаузе. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность Аромазина во 2-й линии терапии после прогрессирования рака молочной железы (РМЖ) на фоне приема тамоксифена, в 3-й линии (после тамоксифена и мегэстрола ацетата) при прогрессировании РМЖ на фоне гормонотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы [18, 28, 35, 37, 39, 40]. При разработке проекта протокола IES, сравнивавшего адъювантную гормонотерапию тамоксифеном в течение пяти лет с назначением Аромазина после двух–трех лет приема тамоксифена до пяти лет, исследователи основывались на теоретических предположениях, позволяющих ожидать преимущества раннего перехода с тамоксифена на ИА. Адъювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение двух лет увеличивала безрецидивную и общую выживаемость, причем при длительном наблюдении (более 10 лет) это преимущество сохранялось. Максимальный эффект адъювантного применения тамоксифена реализуется в течение первых двух лет. В этом случае логично переходить на ИА, т. к. их эффективность во 2-й линии лечения после тамоксифена доказана. Последовательное применение тамоксифена и ИА позволяет помимо всего прочего избежать развития рака эндометрия, отмечаемого при длительном приеме тамоксифена, и использовать позитивный эффект последнего на костный метаболизм и липидный профиль.

Bria E. и соавт. [13] опубликовали анализ пяти адъювантных протоколов, в которых применялись ИА, такие как экземестан, анастрозол, аминаоглутетемид, после двух–трех лет гормонотерапии тамоксифеном, включавших 8794 больных РМЖ. Отмечено статистически значимое преимущество перехода на ИА: риск любого нежелательного явления снижался на 3,8%, уменьшалось количество местных рецидивов и отдаленных метастазов, преимущество в общей выживаемости было достоверным и составило 1,2%. Назначение ИА также уменьшало количество случаев развития других онкологических заболеваний, кроме РМЖ, хотя причина этого не ясна.

В протоколе IES [18] женщины в постменопаузе, которым проводилось радикальное хирургическое лечение по поводу РМЖ, с позитивным или неустановленным рецепторным статусом опухоли. Затем пациентки получали адъювантную гормонотерапию тамоксифеном в течение двух–трех лет, после чего проводилась рандомизация двойным слепым методом с продолжением гормонотерапии Аро-

мазином® в дозе 25 мг/сут или тамоксифеном в дозе 20 мг/сут до пяти лет. В исследование были включены 4724 пациентки, из которых 2352 рандомизированы в группу Аромазина®, 2372 – в группу тамоксифена. Средний срок наблюдения составил 55,7 месяца.

В группе больных, получавших Аромазин®, отмечено повышение вероятности безрецидивной выживаемости на 24%, абсолютная разница между двумя группами в пользу Аромазина® по этому показателю составила 3,4% после пяти лет наблюдения (после 2,5 лет наблюдения – 3,2%, преимущество сохраняется после окончания лечения).

Лечение Аромaziном® способствовало также повышению продолжительности жизни на 15% в сравнении с тамоксифеном, абсолютная разница составила 1,2% ( $p = 0,08$ ) после пяти лет наблюдения (после 2,5 лет наблюдения – 0,8%). При анализе в подгруппе с положительными/неизвестными рецепторами эстрогенов отмечено статистически значимое ( $p = 0,04$ ) уменьшение риска смерти на 17%. Кроме того, лечение Аромaziном® снизило риск развития рака другой молочной железы на 44%, отдаленных метастазов – на 18%. Частота отказов от лечения, обусловленных побочными эффектами или желанием пациентки, была примерно одинаковой в обеих группах. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы, утомляемость, головная боль (их частота в обеих группах была одинакова) и артралгии (чаще отмечались у пациенток, принимавших Аромазин®: 13 против 8%). С точки зрения профилактики и специфической реабилитации при гормонотерапии аромaziном® профиль сердечно-сосудистых осложнений в целом не различался по группам, тромбозомболические осложнения чаще наблюдались у больных, продолжавших прием тамоксифена (3,1 против 1,9%;  $p = 0,01$ ). Осложнения гинекологического плана чаще встречались также в группе больных, продолжавших прием тамоксифена.

По данным доклинических исследований, а также отдельных клинических наблюдений [10, 17, 18], экземестан способствовал повышению плотности костной ткани, что было обусловлено стероидной структурой препарата и образованием слабого андрогенного метаболита 17-гидроэземестана. Однако у больных, получавших Аромазин® в протоколе IES, остеопороз, переломы костей и костно-мышечные осложнения наблюдались чаще, чем у продолжавших прием тамоксифена. Исследование костных маркеров и плотности костной ткани продемонстрировало, что переход на прием Аромазина® сопровождается снижением плотности костной ткани преимущественно в течение первых 12 месяцев от начала применения препарата, что может быть обусловлено потерей протективного влияния тамоксифена, затем снижение плотности костной ткани замедляется. В то же время при ретроспективном сравнении с другими адъювантными протоколами, предусматривающими применение ИА, создается впечатление, что Аромазин® снижает плотность костной ткани в меньшей степени, чем анастрозол или летроззол. [10] Это подтверждено данными опубликованного ранее сравнительного исследования костных маркеров при применении различных ИА у добровольцев [47].

Таким образом, в группе больных, перешедших на прием Аромазина®, отмечено меньше смертей как от РМЖ, так и по другим причинам, реже развивались другие онкологические заболевания, в т. ч. рак матки, желудочно-кишечного тракта, легкого и пр.

У 55 больных РМЖ, 27 из которых получали тамоксифен, а 28 – Аромазин® после тамоксифена, Francini G. и соавт. [26] изучали влияние гормонотерапии на строение тела и липидный профиль. Обследование больных проводили перед рандомизацией, а также через 6 и 12 месяцев после таковой. При отсутствии изменений в калорийности пищи за время исследования у больных, перешедших на прием Аромазина, отмечалось снижение жировой массы тела с повышением соотношения безжировой и жировой масс, а также уменьшение веса (у пациенток, продолжавших прием тамоксифена, вес оставался без изменения). В группе Аромазина® снизился уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, а уровень липопротеидов низкой плотности увеличился. Все выявленные различия были статистически значимы.

Применение Аромасина® (экземестана) в адъювантном режиме у больных РМЖ в менопаузе после двух-трехлетней гормонотерапии тамоксифеном позволило в сравнении с пятилетней монотерапией тамоксифеном повысить безрецидивную выживаемость, снизить количество местных рецидивов, отдаленных метастазов, уменьшить риск развития рака другой молочной железы. У больных, получавших Аромасин, реже встречались тромбоземболические явления и гинекологические осложнения. Следует учитывать, что при длительном применении Аромасина® и других ИА необходимы контроль плотности костной ткани и профилактика остеопороза.

Хотя целесообразность назначения ИА в адъювантном лечении РМЖ очевидна, оптимальная последовательность применения тамоксифена и ИА будет определена после получения данных других проводящихся в настоящее время рандомизированных исследований.

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть следующее. Применение гормонотерапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы стало неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы у женщин. В многочисленных исследованиях выявлено статисти-

чески незначимое различие между группой ИА и группой тамоксифена по показателям выживаемости, по частоте сердечно-сосудистых осложнений, нарушений минерального обмена, жирового обмена и связанной с ними гиперхолестеринемии. Последняя увеличивает число сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо своевременно выявлять и корректировать побочные эффекты ингибиторов ароматазы, для чего необходимо создать методологические подходы для выявления этих грозных осложнений, разработать принципы и методы специфической реабилитации данной категории пациентов. С этой целью необходимы катамнестические и проспективные исследования по мониторингу этих осложнений, более длительное наблюдение за пациентками, получающими ИА, чтобы исключить возможность того, что эти препараты вызывают негативные сердечно-сосудистые и прочие эффекты, осуществлять текущий мониторинг побочных эффектов у женщин, получающих ИА, и провести исследования, устанавливающие влияния этих препаратов на качество жизни, липидный профиль, минеральный обмен и разработать специфическую индивидуальную программу реабилитации указанных выше побочных эффектов ИА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Возный Э. К. Рак молочной железы // Фармацевтич. вестн. 1998; 19: 10–1.
2. Горбунова В. А. Рак молочной железы: проблемы гормонотерапии. // Новый мед. журн. 1998; 2: 7–11.
3. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюляндин С. А Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – Санкт-Петербург, 1997.
4. Горбунова В. А. Новые гормональные препараты для лечения рака. Материалы конференции "Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей", организованная ОНЦ РАМН при содействии ESMO, 9–10 декабря 1997, М. 30–5.
5. Семиглазов В. Ф. Стандарты лечения рака молочной железы (Сан-Галленб 2007) // Совр. Онкология, 2007, экстра-выпуск, с. 3–7.
6. Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Бугрова И. Л. и др. Оценка эффективности адъювантной системной терапии при выполнении органосохраняющего лечения рака молочной железы. *Вопр. онкологии* 1998; 4: 408–413.
7. ANAC trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 year's adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
8. Arteaga C., Koli K., Dugger T. et al. Reversal of tamoxifen resistance of human breast carcinomas in vivo by neutralizing antibodies to transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 46–53.
9. ATAC trialists' Group. Эффективность адъювантной терапии анастрозолом и тамоксифеном у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы: анализ данных исследования ATAC при медиане времени наблюдения 100 мес. (перевод с англ. яз). *Lancet Oncol.*, 2008; 9: 45–53.
10. Banks L, Girgis S, Coleman R, et al. Skeletal effect of exemestane in patients with breast cancer. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl. 1): S. 327.
11. Baum M. Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6: 231–234.
12. Bermstein L., Deapen D., Cerhan J., et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Breast Diseases* 200; 11: 213.
13. Bria E., Ciccarese M., Giannarelli D., et al. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. *Cancer Treat Rev* 2006;32:325–32.
14. Brufsky A. et al. Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss in Postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month BMD results of the Z-fast trial. Data presented at the 2005 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Orlando, FL, USA (Abstract 533).
15. Budzar A., Jonat W., Howell A., et al. Anastrozole vs megestrol acetate in treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase 111 trials. *J Cancer* 1998; 83 (8) 15th Sep: 1142–52.
16. Carlini P, et al. Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation non steroidal aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl. 5):48, abstr. 171P.
17. Coombes R. C., et al. A randomized trial of Exemestane after two or three years of Tamoxifen therapy in postmenopausal woman with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081–92.
18. Coombes R. C., et al. First mature survival analysis of the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2 to 3 years of adjuvant tamoxifen. Presented at: American Society of Clinical Oncologists (ASCO) Annual Meeting 2006.
19. Cuzick J., Howell A. Optimal timing of use of an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:658.
20. Dowsett M., Pfister C., Johnston S., et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Diseases* 2000; 11: 212.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930–42.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
24. Fisher et al. Treatment of lymph-node-negative oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from national surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858–68.
25. Fisher B. et al. 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: 684–90.

26. Francini G., Petrioli R., Montagnani A., et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153–58.
27. Geiser J., Bernsten H., Ottestad L., et al. Neoadjuvant treatment with anastrozole ('Arimidex') causes profound suppression of intra-tumor estrogen levels. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1999, 18 pp 82a Abs 311. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 15–18 May 1999.
28. Gelmon K. A., Pritchard K. I. Evaluating the impact of new data from aromatase inhibitor trials on clinical practice in early breast cancer: a Canadian thought leader perspective from Drs. Karen Gelmon and Kathleen Pritchard. *Medscape Hematology-Oncology* 2006;8:2.
29. Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., et al. Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1267–71
30. Hayward J. L., Carbone P. P., Heuson J.-C., et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 1289–94.
31. Howell A., Defriend D., Robertson., et al. Response to specific antiestrogen (ICI182, 780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 29–30.
32. Ingle J., Suman V., Johnson P., et al. Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assessment of pharmacokinetic interaction in postmenopausal women. *Breast Diseases* 2000; 11: 210–211.
33. Jakesz R., Jonat W., Gnant M., et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–62.
34. Jonat W., Zoladex T. M. (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in premenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. *The Europ J of Cancer* 2000; 36 (Suppl 5): 67.
35. Jones S., et al. Multicenter, phase II trial of Exemestane as third-line hormonal therapy of post-menopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3418–25.
36. Kaufmann M., et al. Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1399–411.
37. Lonning P., et al. Activity of Exemestane (Aromasin) in breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234–44.
38. Lykkesfeldt A. Mechanisms of tamoxifen resistance in the treatment of advanced breast cancer. *Acta Oncol* 1996; 35: 9–14.
39. Paridaens R., et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of Exemestan versus Tamoxifen as first-line hormonal therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391–98.
40. Paridaens R., et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc ASCO* 2004, abstr. 515.
41. Plourde P. V., Yates R. A., Dukes M. Arimidex registered: A potent selective fourth-generation aromatase inhibitor. / *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 103–11.
42. Plourde P. V., Dyroff M., Dosett M., et al. Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53: 175–9.
43. Punglia R. S., Kuntz K. M., Winer E. P., et al. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2005;22:5178–87.
44. Robertson J.F.R., Lee D. Static disease (SD) of long duration (>24 weeks) is an important remission criteria in breast cancer patient treated with aromatase inhibitor "Arimidex" (anastrozole). *Breast Cancer Res. and Treat.*, Oct. 1997; 46(1) 54, abstr. 214.
45. Scottish Cancer Trials Office (MRC): Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial. *Lancet* 1987; 330: 171–5.
46. Stewart H. J., for the Scottish Breast Group. Adjuvant tamoxifen duration in a randomized trial. *Breast* 1995; 4: 256.
47. Subar M., et al. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover and lipid metabolism in healthy volunteers. *Proc ASCO* 2004, abstr. 8038.
48. The ATAC trialists' group. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60–62.
49. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative group. A Comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. Dec. 29, 2005; 353: 2747–57.
50. Walton P. L., Yates R. A., Dukes M. Arimidex: an overview of a new selective nonsteroidal aromatase inhibitor. In: Motta M, Serio M, eds. *Sex Hormones and Antihormones in Endocrine Dependent Pathology: Basic Clinical Aspects*. Proceedings of an International Symposium, Milano, 10-14 April 1994. Amsterdam, New York: Elsevier, 1994; 311–6.
51. Wasan K. M. et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. (NCIC CTG MA. 17L). *Ann Oncol* 2005; 16: 707–15.
52. Winer E. P. et al. American Society of clinical Oncology technology assessment of 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.
53. Yates R. A., Dowsett, et al. Arimidex (ZD1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. *Br. J. Cancer* 1996; 73: 543–8.

**Резюме.** В обзорной статье разработаны принципы проведения специфических реабилитационных мероприятий у пациенток, страдающих гормоночувствительным раком молочной железы в зависимости от вида антиэстрогенной гормонотерапии. С учетом различного механизма действия блокаторов антиэстрогенного воздействия: блокирования рецепторов эстрогенов, ингибирования ароматазы препаратами стероидного и нестероидного класса – разработаны программы реабилитации в зависимости от различного спектра побочных явлений антиэстрогенной терапии.

**Ключевые слова:** специфическая реабилитация, рак молочной железы, антиэстрогенные препараты.

**Abstract.** Review article about the principles of specific rehabilitation for hormone sensitive breast cancer patients depending on the type antiestrogen therapy. According to the different mechanism of action of antiestrogens blockers effects: blocking estrogen receptors, steroid and nonsteroid aromatase inhibitors, were developed programs of rehabilitation, depending on the different spectrum of side effects antiestrogen medicines.

**Key words:** specific rehabilitation, breast cancer, antiestrogens.

#### Контакт

Стражев С. В. – od3@mosgorzdrav.ru