

УДК 618.19—006.6:615.357(476)

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗЕМЕСТАНА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

*Н.Н. Антоненкова**ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»*

АНТОНЕНКОВА
Нина Николаевна,
канд. мед. наук, ведущий
научный сотрудник отдела
онкомаммологии,
ГУ «Научно-исследовательский
институт онкологии и
медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»

Статья посвящена проблеме лечения больных раком молочной железы. Представлены данные о первом опыте применения ингибитора ароматазы экземестана для проведения адъювантной эндокринотерапии пациенткам, имеющим неблагоприятные прогностические факторы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринотерапия, экземестан.

The paper deals with the issue of breast cancer treatment. The data on early experience in the use of exemestane, an aromatase inactivator, in adjuvant endocrine therapy for patients with poor prognosis are presented.

Key words: breast cancer, endocrine therapy, exemestane.

Введение

Улучшение отдаленных результатов лечения онкологических больных, обусловленное выявлением ранних форм рака, а также разработкой новых методов терапии, ставит перед хирургами новую проблему – улучшение качества жизни больных после радикального лечения. В структуре заболеваемости среди женского населения рак молочной железы занимает первое место. Ежегодный прирост вновь заболевших этой формой рака во всем мире составляет 1%.

Эстрогены представляют на сегодняшний день одним из наиболее значимых факторов, способствующих росту и развитию злокачественных опухолей молочной железы. У женщин в пременопаузе основным источником выработки этих гормонов являются яичники. В период менопаузы две основные эстрогенные фракции – эстрадиол и эстрон – образуются под влиянием ароматазы из андрогенных предшественников: тестостерона и андростендиола соответственно. Процесс синтеза этих гормонов происходит в неэндокринных тканях организма – жировой, мышечной, ткани центральной нервной системы при участии фермента – ароматазы.

Системная терапия рака молочной железы предполагает проведение химиогормональных воздействий. У заболевших прогностически неблагоприятными являются следующие факторы: размер первичной опухоли – более 2 см, низкая степень ее

дифференцировки, более 8 метастатических лимфатических узлов. Обязательной составляющей лечения данной категории пациенток является цитостатическое воздействие с использованием антрациклинсодержащих производных. Вместе с тем, у значительного числа больных еще до начала специального лечения отмечается выраженная сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой, нервной, свертывающей систем, органов желудочно-кишечного тракта и др. В связи с чем провести полноценное химиотерапевтическое лечение представляет определенные трудности. Больным с положительным гормонорецепторным статусом опухоли альтернативным и единственно возможным способом лечебного воздействия является проведение гормонотерапии. Стандартной схемой лечения является использование антиэстрогенного препарата – тамоксифена (зитазониума), который назначается в дозе 20 мг в течение 5 лет [8].

По данным обзора Оксфордского университета 5-летнее адъювантное применение тамоксифена приводит к снижению смертности на 47% и на 21% снижает риск возврата болезни [3].

Установлено, что зитазониум способен конкурентно связываться с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях и препятствовать их взаимодействию с эндогенным лигандом – 17 β -эстрадиолом, что приводит к блокированию роста опухолевых клеток [9].

В результате экспериментальных исследований установлено, что тамоксифен ингибирует включение меченого НЗ-тимидина в культуру клеток рака молочной железы линии MCF-7, подавляет активность ДНК-полимеразы, уменьшает число клеток и содержание в них ДНК. Одновременно при этом наблюдается уменьшение клеток в S-фазе и увеличение в фазе G1 митотического цикла [2].

Вместе с тем, зитазониум способен проявлять эффекты слабого агониста эстрогенов. Научные исследования дают основание полагать, что это свойство препарата объясняется тем, что один из участков в комплексе тамоксифен-рецептор эстрогенов остается активным, поэтому сохраняется способность к транскрипции, и, соответственно, пролиферации эпителиальных клеток [4].

Из нежелательных побочных действий зитазониума наиболее значимыми являются: увеличение риска развития рака эндометрия, тромбозы, тромбофлебические осложнения, офтальмопатии.

В последние годы синтезированы препараты, относящиеся к группе ингибиторов ароматазы. Наиболее изученным из них является аминоглютетимид, относящийся к классу нестероидных неселективных лекарственных средств; его прием сопровождается выраженными побочными эффектами. Механизм действия основан на ингибировании нескольких ферментов цитохрома P-450, включая ароматазу. Ароматаза принадлежит к 19 классу семейства цитохромов P-450 (CYP19) и представляет собой гемсодержащий белок, связывающий стероидный андрогенный субстрат. Биохимические реакции, происходящие вследствие действия препарата, приводят к подавлению стероидогенеза в надпочечниках, и, чтобы избежать возможных негативных реакций, необходимо дополнительное введение глюкокортикоидов [6].

Ингибиторы ароматазы третьего поколения – анастрозол, ворозол и летрозол – обладают высокой тропностью к ферменту – ароматазе и поэтому не воздействуют на функцию надпочечников в максимально эффективной дозе [10].

Новейшим препаратом четвертого поколения является ароматазный инактиватор – экземестан (аромазин). Он оказывает необратимое действие, отличающееся от такового нестероидных ингибиторов ароматазы, эффект которых обратим. Аромазин ингибирует активность ароматазы на 98%, в сравнимой степени снижает уровень циркулирующих эстрогенов. Показана высокая эффективность этого лекарственного средства в качестве I линии эндокринотерапии при метастатических формах рака молочной железы. По результатам III фазы исследований EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) частота объективных эффектов составила 42%, медиана времени до начала прогрессирования – 8,9 мес у больных с диссеминированными формами заболевания [12].

Применение экземестана в качестве первой линии при диссеминированных формах опухоли про-

демонстрировало его более высокую эффективность в сравнении с тамоксифеном. Экземестан достоверно увеличивает медиану времени до начала прогрессирования (11 мес) в сравнении с таковой антиэстрогена – зитазониума (7 мес). Частота полной и частичной ремиссий также при этом выше в группе экземестана: полная ремиссия регистрируется у 7% пациенток, леченных аромaziном, частичная – у 34%, при приеме тамоксифена – эти показатели составляют 3% и 27% соответственно [4, 7, 11].

Экземестан после перорального приема вызывает длительное необратимое связывание ароматазы, сохраняющееся несмотря на относительно быструю элиминацию из плазмы. Доказано, что аромазин снижает уровень всех циркулирующих эстрогенов на 85-90%. Концентрация этих гормонов не повышается даже после начала прогрессирования болезни. Несмотря на то, что уровень эстрогенов под влиянием экземестана снижается, этот препарат практически не влияет на уровень андрогенов.

Аромазин не взаимодействует с 5- α -редуктазой и десмолазой и не связывается с эстрогено-, прогестино-, глюко- и минералокортикоидными рецепторами. 17-гидрометаболит экземестана обладает низкой степенью афинности к рецепторам андрогенов. Препарат не оказывает воздействия на другие ферменты, участвующие в биосинтезе стероидов, следовательно не требуется заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

Период полувыведения аромазина составляет около 24 часов, связывание с белками плазмы – 90% [13].

В результате многочисленных клинических исследований показано, что прием аромазина 25 мг/сутки после безуспешной терапии тамоксифеном в 28% случаев приводит к полной ремиссии опухоли; полная и частичная регрессии при этом регистрируются у 47% больных. Определяющими факторами повышения эффективности терапии инактиватором ароматазы являются положительный гормональный статус опухоли и ответ на предшествующую гормонотерапию [14].

Материалы и методы

Нами проводится исследование, предполагающее изучение эффективности инактиватора ароматазы – экземестана, используемого в качестве адъювантной эндокринотерапии больным раком молочной железы. У 8 человек, включенных в исследование после выполненной на первом этапе мастэктомии, диагностировано более 8 метастатических лимфатических узлов. Возраст больных – от 60 до 75 лет. Гормонорецепторный статус опухоли у всех пациенток – положительный. Степень дифференцировки опухоли – 2-3. У одной больной распространенность опухолевого процесса классифицируется как T1cN3M0, у одной – T2N3M0, а у 6 больных – T4bN3M0. У всех пациенток к моменту начала специального лечения регистрировалась сопутствующая патология: ишемическая бо-

лезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, мозговых сосудов, дисциркуляторная энцефалопатия, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, желчно-каменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, гонартроз, жировой гепатоз, эмфизема легких. В соответствии со стандартами лечения в до- и послеоперационном периоде всем больным проведена лучевая терапия. Химиотерапевтическое лечение не проводилось. Всем пациенткам в адъювантном режиме назначена эндокринотерапия – аромазин по 25 мг длительно. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 35 месяцев. 2 пациентки принимали экземестан в течение полугода, 6 больных – более 1 года.

Результаты и обсуждение

Продолжительность безрецидивного интервала у пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами без системного лечения составляет в среднем от 4 до 6 месяцев. Этот срок значительно увеличивается при проведении полихимиотерапии, в частности, высокими дозами с аутологичной трансплантацией клеток периферической крови либо клеток костного мозга. Однако проведение цитостатических воздействий в 85-90 % случаев сопровождается выраженными побочными эффектами. Наиболее часто встречаемые из них: тошнота, рвота, стоматит, алоpecia, полинейропатия, геморрагии, инфекционные осложнения, нарушения функции печени, почек, цитопения, гиперферментемия. Практически всегда при введении цитостатиков эметогенная активность их достигает III-V уровней (ожидаемая частота рвоты от 30 до 90 %). В данной ситуации необходимо введение сильнодействующих противорвотных препаратов. При развитии цитопении часто необходима корректирующая гемостимулирующая терапия. Противовоспалительное лечение проводится при развитии инфекционных осложнений.

В результате наблюдения за больными, которые принимали экземестан в качестве адъювантной системной терапии ни у кого не отмечено побочных реакций, аналогичных тем, которые регистрируются во время цитостатического лечения. У одной больной после 3-х месяцев приема аромазина на коже грудной стенки появилась сыпь, которая сохранялась в течение 2 недель и самостоятельно исчезла без отмены препарата. У 62,5 % пациенток к моменту начала приема экземестана регистрировались климактерические симптомы: приливы, потливость, сердцебиения, периодически возникающие боли в суставах. Эти явления усилились у 37,5 % больных и у 25 % больных появились вышеперечисленные симптомы.

Никаких осложнений, неблагоприятных реакций, связанных с приемом аромазина, не выявлено.

За период наблюдения не выявлено признаков возврата болезни ни у одной больной.

Выводы

Применение ароматазного инактиватора – экземестана для проведения адъювантной эндокринотерапии открывает новые перспективы в лечении больных раком молочной железы, которым проводится альтернативные методы лечения не представляется возможным ввиду выраженной сопутствующей патологии.

Полагаем, что использование аромазина у пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами позволит улучшить качество жизни этой категории больных по всем критериям оценки.

Литература

1. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли // Москва. ООО Издательство «Триада». — 2005. — 238 с.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб. Грифон. — 1997. — 254 с.
3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев Н.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) // Алматы. — 2001. — 344 с.
4. Тюлядин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 29–35.
5. Carlini P. et al. Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation steroidal aromatase inhibitors. // *Ann. Oncol.* 13 (suppl. S.) 48: abstr. 171 P.
6. Horold A. Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer / *Oncology.* — 1998. — Vol. 12, № 3. — P. 32–36.
7. Howeli A., Robertson J., Lichinitser M. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy. // *J.Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1605–1613.
8. International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer / *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 18, № 17. — P. 3012–3013.
9. Jensen E.V., Joedan V.C. The estrogen receptor: a model for molecular medicine // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1980–1989.
10. Miller W., Ingle J. Endocrine therapy in breast cancer. — New York: Marcel Dekker, 2002. — 378 p.
11. Paridaens R., et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of Exemestane versus Tamoxifen as first-line hormonal therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Arm Oncol* 2003;14:1391–98.
12. Paridaens R., Piccart M. 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 // *Proceeding of ASCO 40 Annual Meeting.* — New Orleans. — 2004. — Vol. 23. — P. 6. abs. 515.
13. Salvadori B., Veronesi U. Conservative methods for breast cancer: the experience of the National Cancer Institute, Milan // *The Breast.* — 1999. — Vol. 8, № 6. — P. 315–320.
14. Soudon I. Comparison of exemestane activity versus other antiaromatase agents // *Breast. Cancer.* — 2000. — Vol. 1, № 1. — P. 68–73.

Resume

EXPERIENCE IN THE USE OF EXEMESTANE IN ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR BREAST CANCER PATIENTS WITH UNFAVOURABLE PROGNOSIS FACTORS

N.N. Antonenkova

The objective of the study is to assess the feasibility of using exemestane, an aromatase inactivator, in adjuvant endocrine therapy for operable breast cancer patients with unfavourable prognosis factors. The preliminary analysis of the data obtained has demonstrated that administration of the hormonal drug aroasin is advisable in the treatment of this category of patients.

Поступила 30.01.06