

**Информация  
представительства  
«Новартис Фарма Сервисес АГ»  
в Украине**

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ЛЕТРОЗОЛОМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, пациентки в постменопаузальный период, гормон-рецепторположительные опухоли, гормонотерапия, летрозол (Фемара), продленный адъювантный, адъювантный, неоадъювантный режимы, эффективность, переносимость.

**Резюме.** Приведен обзор последних международных клинических испытаний летрозола (Фемары) в различных режимах при гормон-рецепторположительном раке молочной железы (РМЖ) ранних стадий у пациенток в постменопаузе: летрозол — первый и единственный препарат, одобренный Комиссией ASCO для «посттамоксифенового» лечения в продленных адъювантных условиях; в адъювантном и неоадъювантном режимах летрозол существенно превосходил тамоксифен.

Как было отмечено в Международном экспертном соглашении, принятом на 9-й Международной конференции в Сент-Галене (Швейцария), по первичному лечению раннего рака молочной железы (РМЖ) (Annals of Oncology, 2005) заболеваемость РМЖ продолжает повышаться во всем мире, в то же время смертность, связанная с ним, снижается во многих развитых странах, что отражает возросшую информированность, раннее выявление заболевания и повышение качества лечения. *Одним из важнейших направлений в оптимизации лечения пациенток с РМЖ является разработка подходов, позволяющих минимизировать острую и отсроченную токсичность без снижения эффективности лечения.* Согласно выводам Международного экспертного соглашения (Сент-Гален, 2005) *выбор адъювантной терапии должен проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациенток и в соответствии с оценкой потенциальной чувствительности опухоли* (эндокринный ответ — экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR)) *к гормонотерапии (ГТ). Этот аспект представляется наиболее важной инновацией конференции 2005 года. Рекомендовано, чтобы при потенциальной чувствительности РМЖ к ГТ последнюю предлагали в качестве первичной терапии, с добавлением химиотерапии (ХТ) лишь в некоторых группах пациенток среднего и высокого риска.* ХТ рекомендовано назначать при гормон-рецепторотрицательном статусе опухоли, ХТ в комбинации с ГТ — пациенткам, относящимся к категории неопределенного ответа на ГТ.

Интересно отметить, что ГТ играла важную роль при лечении больных РМЖ задолго до начала применения ХТ. Овариэктомию начали использовать у больных РМЖ в предклимактерическом возрасте более 100 лет назад, через 50 лет дополнительно стали выполнять адrenaлэктомию и гипофизэктомию у пациенток в постклимактерическом возрасте. Период современной ГТ начался после появления первого поколения антиэстрогенных препаратов (тамоксифен, Там) и ингибиторов ароматазы (нестероидный ингибитор — аминоглутетимид).

В 1984 г. появилось сообщение о клинической эффективности стероидных ингибиторов ароматазы (ИА) 2-го поколения; появление большинства современных препаратов для ГТ РМЖ относится к концу 80-х годов. Они могут быть разделены на 3 основных класса: селективные модификаторы эстрогенных рецепторов (SERM), «чистые» или стероидные антиэстрогены и ИА (нестероидные — производные аминоглутетимида (глутетимид, роглетимид) и производные имидазола или триазола (летрозол, анастрозол); стероидные — фарместан, экземестан)) [1, 2].

Адъювантная ГТ приводит к значительному улучшению показателя выживаемости без признаков заболевания (DFS) и общей выживаемости пациенток с операбельным РМЖ. В течение многих лет лечение Там было стандартной терапией для женщин в постменопаузальный период с гормон-рецепторположительным РМЖ [3]. В декабре 2001 г. на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио были представлены предварительные результаты первого многоцентрового исследования АТАС, в котором применяли не только Там, но и ИА (Там, анастрозол; раздельное применение или их комбинация) [4]. При появлении нового терапевтического подхода Американское общество клинической онкологии (ASCO) образовало Комиссию по технологической оценке для разработки руководства для врачей и пациентов относительно применения ИА в качестве адъювантного средства. Начальный отчет комиссии был опубликован в 2002 г., с тех пор аналогичные отчеты ежегодно обновляются [5].

ИА 3-го поколения согласно результатам многочисленных рандомизированных многоцентровых исследований «бросили вызов» прежнему «золотому стандарту» ГТ — Там [1, 2, 5, 6, 7]. В частности анастрозол и летрозол (ФЕМАРА, «Новартис Фарма Сервисес АГ») экстенсивно оценивались при лечении пациенток с метастатическим РМЖ [8, 9] и были *утверждены в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для 1-й и 2-й линии терапии при гор-*

*мон-рецепторположительном метастатическом РМЖ.* Оба препарата превосходили Там по различным клиническим параметрам. Летрозол более выражено снижал уровень эстрогенов [10], вызывал статистически более высокую степень общего ответа, однако исследуемые препараты не имели статистически значимого отличия при оценке времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости [11].

*Летрозол (Фемара) одобрен и зарегистрирован в настоящее время во многих странах для лечения распространенного РМЖ у пациенток в постменопаузальный период с прогрессированием болезни после терапии антиэстрогеном, а также для применения в первой линии терапии у пациенток в постменопаузальный период при местно-распространенном РМЖ (с положительным или неизвестным рецепторным статусом) [5, 6, 7].*

В настоящее время интенсивно проводят международные клинические испытания эффективности летрозола (Фемары) при применении в продленном адъювантном режиме, в неоадъювантном режиме, а также исследования, направленные на поиск прогностических маркеров для оценки чувствительности РМЖ к этому препарату и мониторинга результатов лечения. Целью данного сообщения является обзор информации о таких исследованиях, их промежуточных или окончательных результатах, а также о требующих решения клинических вопросах применения ИА при РМЖ.

*Применение летрозола (Фемары) в продленной адъювантной терапии по поводу раннего РМЖ.* В мире насчитывается около 1 млн пациенток в постменопаузальный период, которые получали стандартный адъювантный курс терапии Там в течение 5 лет после операции по поводу РМЖ. Продление адъювантного приема Там более этого срока не сопровождалось дальнейшим улучшением безрецидивной и общей выживаемости, и в 1995 г. Национальный институт по изучению рака США выпустил клиническую директиву по ограничению длительности адъювантного применения Там 5 годами [12].

Было показано, что у женщин, которые получали Там (5 лет ГТ), в последующие годы наблюдают развитие рецидивов и метастазов РМЖ, новых первичных опухолей, вследствие чего выживаемость продолжает снижаться. Была выдвинута гипотеза, что микрометастатические клетки, являющиеся источником прогрессирования заболевания РМЖ у получавших Там женщин, становятся резистентными к нему, однако могут сохранить зависимость от уровня эстрогенов в организме и, таким образом, частичную уязвимость при ингибировании ароматазы. Период лечения после стандартного адъювантного курса ГТ Там называется *продленным адъювантным режимом. Совсем недавно в качестве препарата, применяемого в таком режиме, приблизительно в 25 странах разрешен летрозол (Фемара).*

Эффективность Фемары в продленном адъювантном режиме оценена в мультицентровом исследовании *MA-17* Национального института Канады по изучению рака (National Cancer Institute of Canada) [12, 13, 14]. Пациентки в постменопаузальном периоде, у которых был диагностирован ER(+) или PgR(+) РМЖ, завершившие адъювантный курс лечения Там (длительностью от 4,5 до 6 лет), были рандомизированы к ежедневному приему летрозола (n = 2593) или плацебо (n = 2594) в течение 5 лет. Промежуточный анализ результатов был проведен после среднего периода наблюдения 28 мес (диапазон от 1,5 до 61,4 мес). Первичная конечная точка анализа — безрецидивная выживаемость (БРВ); вторичные точки — выживаемость без метастазов (ВБМ), общая выживаемость, частота возникновения контралатерального РМЖ, токсические эффекты, качество жизни. Выживаемость оценивали с помощью анализа Каплан-Майера и логарифмических ранговых критериев. 4-летняя БРВ для пациенток, получавших летрозол, составила 94,4%, для получавших плацебо — 89,8%. Соответственно относительный риск (ОР) рецидива составил 0,58 (95% ДИ = 0,45–0,76, p < 0,001), относительное снижение риска рецидива при приеме летрозола — 42%. Летрозол приводил также к статистически значимому улучшению ВБМ: ОР — 0,6 (95% ДИ = 0,43–0,84, p = 0,002); относительное снижение риска развития метастазов на 40%. Годовой показатель заболеваемости контралатеральным РМЖ составил 4,8 на 1000 пациенток при приеме плацебо и 3,0 — летрозола (разница 1,8 на 1000, 95% ДИ = –1,3 – +4,9); относительное снижение риска на 37,5% (ОР = 0,63, 95% ДИ = 0,18–2,21, p = 0,12). Общая выживаемость была одинаковой в обеих группах (ОР смерти от любой причины — 0,82, 95% ДИ = 0,57–1,19 p = 0,3). Тем не менее, среди пациенток с поражением лимфатических узлов общая выживаемость была статистически значимо выше при приеме летрозола (ОР — 0,61, 95% ДИ = 0,38–0,98, p = 0,04) [12, 14]. Отмечены 3 главные причины для прерывания пациенткам протокольного лечения: отказ (11,4% принимавших летрозол и 11,1% — плацебо, p = 0,79), токсичность (соответственно 4,9 и 3,6%, p = 0,019), другие причины (соответственно 3,8 и 4,7%). У женщин, принимавших летрозол, отмечали больше гормонально-ассоциированных побочных эффектов (приливы, анорексия, артралгия, миалгия, алопеция и др.); вагинальное кровотечение статистически значимо чаще выявляли у принимавших плацебо. Кардиоваскулярные осложнения наблюдали соответственно у 5,8 и 5,6% пациенток (p = 0,76). Разница в частоте диагностирования остеопороза была статистически значимой: 8,1% принимавших летрозол, 6,0% — плацебо (p = 0,003), однако частота переломов костей практически не отличалась (соответственно 5,3 и 4,6%, p = 0,25). Был сделан вывод, что *продленное адъювантное лечение летрозолом хорошо переносится и улучшает БРВ и ВБР, а также общую*

**выживаемость пациенток с поражением лимфатических узлов** [12]. Было объявлено о продлении исследования дополнительно еще на 5 лет с повторной рандомизацией групп по завершении 5-летнего курса приема летрозолола. Цель этого — оценить долгосрочную эффективность и безопасность летрозолола, а также выяснить оптимальную длительность (5 или 10 лет) терапии этим препаратом после стандартного применения Там. Столь длительное (10-летнее) наблюдение за пациентками с гормон-рецепторположительным РМЖ после ГТ Там ранее не проводилось. Оценивая в ноябре 2004 г. результаты исследования MA-17, *комиссия ASCO отметила [5], что для достижения оптимальных результатов адъювантной ГТ у женщин в постменопаузальный период с гормон-рецепторположительным РМЖ, завершающих 5-летний курс терапии Там, целесообразно рассматривать возможность продолжения лечения таким ИА, как летрозол, как минимум в течение 2,5 лет. Следует подчеркнуть, что в настоящее время летрозол (Фемара) является первым и единственным препаратом, одобренным для «посттамоксифенового» лечения при раннем РМЖ в продленных адъювантных условиях.*

**Применение летрозолола (Фемары) в адъювантном режиме у пациенток в постменопаузальном периоде с ранним РМЖ.** В 2003 г. закончен набор пациенток в международном двойном слепом рандомизированном мультицентровом исследовании III фазы **BIG** (Breast International Group — I-98), в котором проводится сравнение эффективности адъювантного применения Фемары (5 лет) или Там (2 года), а также последовательных режимов применения Там (2 года) и Фемары (3 года) или наоборот. В исследование включены более 8 тыс. пациенток в постменопаузальном периоде после радикального удаления (квадрантэктомию или люмпэктомию) первичной ER(+) и/или PR(+) опухоли молочной железы (T1-3N0-2M0). Анализ результатов адъювантной ГТ, проведенный при среднем периоде наблюдения 26 мес, показал, что применение Фемары (2,5 мг/сут 1 раз в день, ежедневно) значительно снижало риск развития рецидива РМЖ (на 19% по сравнению с Там,  $p = 0,003$ ); а также риск метастазирования (на 27%,  $p = 0,0012$ ).

**Применение летрозолола (Фемары) в неоадъювантном режиме у пациенток с ранним РМЖ в постменопаузальном периоде.** Неоадъювантная (первичная) ГТ применяется с теми же целями, что и неоадъювантная ХТ. Эффективность неоадъювантного применения Фемары была оценена в исследовании **P024** (многоцентровое рандомизированное испытание III фазы; исследование завершено). Методом двойного слепого рандомизирования сравнивали объективный эффект применения Фемары и Там у не леченных ранее пациенток в постменопаузальном периоде с ER(+) или PgR(+) РМЖ. В исследование были включены 337 пациенток, у которых уровень экспрессии ER составлял не менее 10% злокачественно инфильтрирующего компонента опухоли. Все пациентки были диагностированы как изначально не соответствующие критериям для проведения органосохраняющей операции (минимальный размер опухоли — 3 см). В течение 4 мес проводили лечение Фемарой или Там. Было показано, что Фемара превосходит Там по показателю регрессии (уменьшение размеров опухоли более чем на 30–50%), клиническим, радиологическим показателям ответа (55 против 36%), а также по частоте возможности проведения последующей органосохраняющей операции (45 против 35%).

Преимущество летрозолола оказалось особенно очевидным при суперэкспрессии в опухоли Her2 одновременно с высокой экспрессией ER; применение Там при таких опухолях почти не вызывает объективного ответа. Кроме того, по данным иммуногистохимического анализа, ИА более выражено, чем Там, снижал экспрессию маркера пролиферативной активности Ki-67, что свидетельствует о более существенном влиянии на клеточный цикл. Вопрос об отдаленных результатах неоадъювантного применения ГТ остается пока открытым. Средний период наблюдения в исследовании P024 — 4 года, так что в скором времени можно ожидать появления таких результатов. Однако, как было отмечено в редакционной статье J Clin Oncol [15], исследования эффективности неоадъювантной ГТ при РМЖ имеют низкую мощность и требуют проведения мета-анализа. Актуальным является поиск маркеров (кроме рецепторов гормонов) для прогнозирования ответа опухоли на неоадъювантную ГТ с помощью ИА в диапазоне 80–90%, а также маркеров для идентификации опухолей, при которых не эффективна ХТ. Путем определения спектра таких маркеров удалось бы достичь реального прогресса в создании нового стандарта лечения посредством неоадъювантной ГТ. В настоящее время подобные исследования при неоадъювантном применении Фемары проводятся в рамках проектов **FAST** (исследование уровня эстрогенов E1, E2, E1S в опухоли), **FEMARA** (исследование в опухолевой ткани маркеров пролиферации и апоптоза), **LETMA-2** (маркеры ответа/резистентности к Фемаре, выявляемые мультиплексным анализом биопсий опухоли), **FRAGRANCE** (исследование корреляции экспрессии Her2, EGFR, Bcl-2, AIB1, MTAs, уровней ароматазы и других биологически активных белков в опухоли с ответом последней на неоадъювантную ГТ).

Информацию о результатах клинических исследований летрозолола можно резюмировать следующим образом. Летрозол (Фемара, «Новартис Фарма Сервисес АГ») является основным (наиболее широко исследуемым и назначаемым) ИА, который принимается 1 раз в день, доступен в настоящее время в более чем 90 странах мира. В 57 странах, включая страны-участники ЕС и США, Фемара одобрена для применения в продленной адъювантной терапии по поводу раннего гормон-рецепторположи-

тельного РМЖ у пациенток в постменопаузальном периоде, завершивших стандартный курс адъювантной терапии Там. Фемара показана также в качестве препарата 1-й линии терапии пациенток в постменопаузальном периоде с рецептор-положительным или рецептор-неизвестным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, а также для лечения пациенток в постменопаузальном периоде с распространенным РМЖ при прогрессировании болезни после терапии антиэстрогеном. Есть данные об эффективности неоадъювантного применения Фемары у пациенток в постменопаузальном периоде с гормон-рецепторположительным РМЖ, не соответствующим критериям проведения органосохраняющей операции.

В проведенных клинических испытаниях наиболее распространенными побочными событиями, отмечаемыми при приеме Фемары, были приливы, артралгия/артриты и миалгия. Другие, часто отмечаемые реакции — тошнота, утомляемость, анорексия, повышенный аппетит, периферические отеки, головная боль, головокружение, рвота, диспепсия, запор, диарея, алопеция, потливость, сыпь, боль в костях, увеличение массы тела, остеопороз и перелом костей. Однако *в целом при сравнении Фемары с плацебо нет существенных различий в симптомах, влияющих на качество жизни*. Фемара противопоказана женщинам в пременопаузальный период, в период беременности или кормления грудью. Препарат противопоказан пациенткам с известной гиперчувствительностью к данному препарату или какому-либо из его ингредиентов.

Применение ИА связано с остеопорозом и риском переломов, обусловленных снижением уровня эстрогенов. Потеря костной ткани, связанная с ИА, может представлять собой состояние предотвратимое и поддающееся лечению. Данные клинических испытаний указывают, что использование бисфосфонатов эффективно для сохранения плотности костей у пациенток с РМЖ, получающих ГТ и искусственно переведенных проводимой терапией в менопаузальный период [16, 17, 18]. На основании недавно полученных результатов и текущих исследований, бисфосфонаты могут стать обычной составной лечения пациенток с РМЖ ранних стадий [19]. В настоящее время проводят клинические исследования (*US 32: Z-FAST*, набор пациенток закончен в сентябре 2003 г.; *ZO-FAST*, набор закончен в ноябре 2004 г.) адъювантного применения летрозолола (Фемары) и золедроновой кислоты (Зометы), в постменопаузальный период у пациенток, прооперированных по поводу ER(+) и/или PgR(+) РМЖ I, II, IIIA стадии.

По мнению комиссии ASCO по технологической оценке имеются также следующие важные не решенные вопросы применения ИА, которые будут адресованы текущим исследованиям и дополнительному последующему наблюдению. 1. Действительно ли ИА наиболее эффективны, если их применяют в

качестве начальной терапии, или их следует применять после воздействия Там? Как долго следует принимать Там перед переходом на ИА? 2. Что входит в долгосрочную токсичность и риски, связанные с применением ИА? Могут ли эти риски измениться при других видах медицинского вмешательства? 3. Существуют ли группы пациенток, в различной степени получающие пользу от ИА по сравнению с Там или отсутствием лечения? Если да, как определить такие группы? 4. Существуют ли особые группы пациенток, имеющие больший риск проявления токсичности ИА? 5. Как долго следует принимать ИА? 6. Эффективны ли ИА у женщин в пременопаузальном периоде во время постановки диагноза? 7. Могут ли ИА 3-го поколения применяться, заменяя друг друга? Есть ли клинические различия в их токсичности (например, во влиянии на костную ткань)? Есть все основания надеяться, что в последующие годы удастся достаточно полно оценить преимущества и недостатки различных стратегий лечения пациенток с гормон-рецепторположительным РМЖ и повысить на этой основе продолжительность и качество их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lonning PE. Breast 2001; **10** (3): 198–208.
2. Экземестан: клиническая эффективность и безопасность. Онкология 2001; **3** (2–3): 227–32.
3. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials — Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; **351**: 1451–67.
4. Baum M, et al. Breast Cancer Res Treat 2001; **69**: abstr. 8.
5. Winer EP, Hudis C, Burstein H, et al. J Clin Oncol 2005; **23** (3).
6. Международный опыт применения ингибиторов/инактиваторов ароматазы III поколения в лечении больных раком молочной железы. Онкология 2001; **3** (4): 301–6.
7. Международный опыт применения летрозолола и других ингибиторов ароматазы в лечении больных раком молочной железы. Онкология 2004; **6** (2): 148–8.
8. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. J Clin Oncol 2001; **19**: 3357–66.
9. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al. Cancer 1997; **79**: 730–9.
10. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. J Clin Oncol 2002; **20**: 751–7.
11. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; **21** (34): abstr. 131.
12. Goss PE, Ingle JN, Piccart J, et al. J Nat Cancer Inst 2005; **97** (17): 1262–71.
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. N Engl J Med 2003; **349**: 1793–802.
14. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; **23** (87): abstr. 84.
15. Ellis MJ. J Clin Oncol 2005; **23** (22).
16. Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg D, et al. Breast Cancer Res Treat 2002; **76** (suppl): 531.
17. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. J Clin Oncol 1997; **15**: 1341–7.
18. Saarto T, Vehmanen L, Elomaa I, et al. Br J Cancer 2001; **84**: 1047–51.
19. Powles TJ, Paterson E, McCloskey M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; **23** (9): abstr. 528.