



У 60-75% постменопаузальних пациенток с метастатическим раком грудной железы (мРГЖ) опухоль положительно по гормональным рецепторам (Nam et al., 2008). Предпочтительным методом лечения таких больных является гормональная терапия, обладающая более благоприятным профилем токсичности по сравнению с химиотерапией.

Эффективность экземестана у пациенток с метастатическим раком грудной железы, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы

Результаты

В исследовании приняли участие 88 пациенток (средний возраст 52 года), большинство находились в постменопаузе. Медиана безрецидивного интервала составила 3,7 года (при исключении 23,9% больных, у которых заболевание было диагностировано на IV стадии). Более чем у двух третей пациенток имелись множественные метастазы. У всех больных опухоли были положительными по ER и/или PR, и в большинстве случаев (89,9%) новообразования были HER2-отрицательными. Аджьювантную гормонотерапию получали 59,0%, аджьювантную химиотерапию – 60,2% женщин. Из 52 пациенток (59,0%), подвергшихся паллиативной химиотерапии, одну линию химиотерапии получили 21,3%, две линии – 27,0% и три линии – 11,2% больных. Пятнадцать женщин (17,0%) получили тамоксифен по поводу мРГЖ. Все пациентки принимали НИА для лечения метастатического заболевания: 67,0% – летрозол и 33,0% – анастрозол. Семьдесят женщин (79,5%) получали экземестан в качестве второй линии терапии и 18 пациенток (20,5%) – в качестве третьей линии терапии. Сорок пять участниц (51,1%) принимали экземестан в последовательном режиме, т.е. после отмены НИА.

При лечении экземестаном стабилизация заболевания длительностью ≥ 24 нед была достигнута у 27% пациенток, клинический эффект – у 30,7% (средняя продолжительность сохранения клинического эффекта – 10 мес). Частота достижения клинической пользы не зависела от статуса менопаузы, безрецидивного интервала, предшествующего лечения и тяжести метастатического поражения. Кроме того, клинический эффект от назначения экземестана наблюдался статистически с одинаковой частотой у пациенток, которые ранее получали или не получали пользу от терапии НИА (25,0 vs 38,5% соответственно; $p=0,47$).

При медиане наблюдения 50,3 мес (от 20,2 до 82,8 мес) заболевание прогрессировало у всех пациенток, и 70 больных (79,5%) умерли. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3 мес, медиана общей выживаемости – 21,5 мес. При этом продолжительность жизни пациенток, у которых наблюдался клинический эффект от терапии экземестаном, была значительно выше, чем у больных без клинического эффекта (29,6 vs 17,9 мес соответственно; $p=0,002$). Из 27 пациенток, не достигших клинического эффекта от предшествующей терапии НИА, 12 достигли таковой после назначения экземестана.

Обсуждение

В предыдущих исследованиях необратимый стероидный ингибитор ароматазы экземестан продемонстрировал эффективность при назначении в качестве второй или третьей линии гормонотерапии

пациенткам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения НИА; при этом клинический эффект достигался в 20-55% случаев (Lonning et al., 2000; Chin et al., 2007), а медиана выживаемости без прогрессирования составляла 3,7-4,5 мес (Steele et al., 2006; Chia et al., 2008).

Результаты настоящего исследования подтвердили, что экземестан является эффективным препаратом у пациенток с мРГЖ, ранее получавших НИА. Примечательно, что средняя продолжительность клинического эффекта, достигаемого при лечении экземестаном, была такой же, как при предшествующей терапии НИА. Это означает, что определенная популяция больных мРГЖ может получать полный эффект от последовательной гормонотерапии. Отсутствие перекрестной резистентности между стероидными и нестероидными ингибиторами ароматазы может объясняться связыванием с разными сайтами фермента, кинетикой обратимости связывания и/или андроген-агонистическим эффектом, свойственным экземестану (Lonning, 2009).

Считается, что клиническими предикторами ответа на гормонотерапию являются наличие в опухоли ER и/или PR, возраст, менопаузальный статус, опухолевое поражение мягких тканей, длительность безрецидивного интервала, а также ответ на предшествующее гормональное лечение (Santen et al., 1990; Muss, 1992). Тем не менее в исследовании II фазы при назначении экземестана в качестве третьей линии терапии частота достижения клинического эффекта у пациенток, у которых наблюдался или не наблюдался эффект от предшествующего гормонального лечения, составила 25,2 vs 24,7% соответственно, т.е. практически не различалась (Lonning et al., 2000). Гормонотерапия в этом исследовании включала аминоглютетимид (56,4%), анастрозол (19,1%), летрозол (16,6%) и ворозол (7,9%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что предшествующий ответ на гормонотерапию не всегда позволяет прогнозировать ответ на последующее гормональное лечение. В настоящем исследовании клинический эффект при применении экземестана проявлялся почти в 2 раза чаще у пациенток, у которых не был достигнут ответ на ранее назначенный НИА (44,4 vs 24,6% у больных с ответом на НИА). Медиана выживаемости без прогрессирования также имела тенденцию к большей продолжительности у пациенток, не ответивших на предшествующую терапию. Из этих наблюдений можно сделать два вывода. Во-первых, у больных с полным ответом на ранее назначенную терапию НИА эффективность экземестана является умеренной. Пролонгированное лечение с применением НИА, возможно, приводит к повышению уровней

ароматазы с возобновлением биосинтеза эстрогенов при условии резкого снижения концентраций этих гормонов, что может способствовать развитию резистентности к экземестану (Miller et al., 2008). Во-вторых, у значительной части пациенток, не получивших эффекта от предшествующего гормонального лечения, можно достичь клинического эффекта при помощи последовательной гормонотерапии. По всей вероятности, это обусловлено различиями в чувствительности опухолей к НИА и стероидным ингибиторам ароматазы. Так, при изучении структурно-функциональных характеристик ароматазы были обнаружены белки, резистентные к форместану (стероидный ингибитор ароматазы), но сохраняющие чувствительность к НИА (Miller et al., 2003). Другое объяснение этого феномена основано на андрогенных свойствах стероидных ингибиторов ароматазы. В ряде доклинических исследований было продемонстрировано, что истощение уровней эстрогенов, вызываемое ингибиторами ароматазы, еще больше повышает чувствительность клеток рака грудной железы к антипролиферативным эффектам андрогенов, что может означать наличие аддитивного и комплементарного противоопухолевого механизма действия у стероидных ингибиторов ароматазы, таких как экземестан (Macedo et al., 2006; Suzuki et al., 2007). В целом эти данные позволяют признать несостоятельным устоявшееся мнение о нецелесообразности назначения дальнейшей гормонотерапии пациенткам, не ответившим на первичное гормональное лечение.

Выводы

Экземестан продемонстрировал эффективность у пациенток с мРГЖ, заболевание которых прогрессировало на фоне терапии НИА анастрозолом или летрозолом. Более того, у больных, достигших клинического эффекта в лечении экземестаном, улучшалась общая выживаемость. У пациенток, ранее полностью ответивших на НИА, эффективность экземестана была несколько ниже, однако у значительного количества больных, у которых НИА оказались неэффективными, был получен клинический эффект от терапии экземестаном. Необходимы дальнейшие исследования для отбора популяции пациенток, которые будут давать максимальный эффект при проведении последовательной гормональной терапии.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.
Kim S.H. et al. Efficacy of exemestane after nonsteroidal aromatase inhibitor use in metastatic breast cancer patients. *As Pac J Cancer Prev.* 2012;13 (3): 979-83.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Напечатано при поддержке представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKARO0315016

