

ЛЕТРОЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГОРМОНОПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

С.Г. Багрова

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

В статье представлен обзор клинических испытаний по применению летрозолола в лечении распространенного гормонопозитивного рака молочной железы. Даны рекомендации по его применению.

Ключевые слова: летрозол, тамоксифен, ингибиторы ароматазы, гормонотерапия.

THE USE OF LETROZOLE IN THE TREATMENT OF ADVANCED HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER. AN OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS

S.G. Bagrova

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The article presents an overview of the clinical trials on the use of letrozole in the treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer. The article outlines the recommendations on its use.

Key words: Letrozole, Tamoxifen, aromatase inhibitors, hormone therapy

Рак молочной железы (РМЖ) — самая частая злокачественная опухоль у женщин. Она занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости после рака легкого и составляет 28,9% всех диагностированных случаев рака у женщин. Заболеваемость РМЖ ежегодно растет. Около 75% заболевших раком молочной железы — женщины в постменопаузе. Примерно у трети больных на момент постановки диагноза есть уже местно-распространенный, а у 6–10% — диссеминированный процесс. При метастатической болезни пятилетняя выживаемость не превышает 21%.

Назначая лечение, врач учитывает стадию болезни, морфологическую картину опухоли, а также биологические особенности самой опухоли, то есть присутствие рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), экспрессия Her-2-neu, Ki 67. Эти параметры отражены в молекулярно-биологической классификации РМЖ (табл. 1).

Эти параметры очень важны, поскольку определяют прогноз заболевания и чувствительность к различным противоопухолевым средствам. Тактика лечения больных раком молочной железы основывается именно

на молекулярно-биологических характеристиках опухоли и стадии болезни.

Гормоночувствительными считаются опухоли с любой (даже самой минимальной, более 1%) экспрессией РЭ. Приблизительно в 75% случаев рака молочной железы наблюдается экспрессия опухолью РЭ и в 66–70% случаев — экспрессия РП. Необходимо помнить о том, что рецепторный статус первичной опухоли и метастатических очагов может быть разным. Это диктует необходимость проводить молекулярно-биологический анализ метастатических опухолевых образований при прогрессировании заболевания. При отсутствии возможности использовать высокотехнологичные методы исследования опухолевого материала заподозрить гормоночувствительность можно по клиническому течению болезни: это медленное прогрессирование заболевания, пожилой возраст, преимущественное поражение костей и мягких тканей. Таким пациенткам допустимо назначить гормональные препараты без определения рецепторного статуса.

Гормонотерапия эффективна в среднем у 60–70% больных с известным положительным рецепторным статусом. Это наиболее

благоприятная категория пациентов: даже при распространенном процессе можно достичь полных регрессий. Если у больной положительны рецепторы только одного вида (только РЭ или только РП) — эффективность этого вида терапии снижается до 30–40%. Но даже при отрицательном рецепторном статусе назначение гормональной терапии эффективно у 10% больных.

Гормонотерапия должна назначаться всем больным, чувствительным к данному таргетному воздействию (люминальный А и В подтипы опухоли). Гормональное воздействие может осуществляться различными способами:

1. Блокада РЭ (Антиэстрогены): тамоксифен, торемифен, фулвестрант.

2. Подавление синтеза эстрогенов:

- ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан);
- подавление функции яичников (хирургическая или лучевая кастрация; медикаментозная кастрация с использованием аналогов гонадотропин-релизинг гормонов гипофиза).

3. Другие гормональные препараты (прогестины, андрогены).

Противодействие эстрогенам — ключевая стратегия лечения гормоночувствительного рака молочной железы на любой стадии. В течение десятилетий до появления ингибиторов ароматазы (ИА) тамоксифен был краеугольным камнем терапии рака молочной железы. С наступлением менопаузы синтез эстрогенов в женском организме переходит с гонадного пути на внегонадный. В жировой ткани андрогены, синтезируемые надпочечниками, преобразуются в эстрадиол, эстриол или эстрон благодаря активности фермента ароматазы, катализирующего этот процесс. Под действием ингибиторов этого фермента концентрация эстрогенов в сыворотке крови у постменопаузальных женщин снижается более чем на 90% [2; 9].

Кроме того, известно, что у больных раком молочной железы этот процесс ароматизации происходит не только в жировой, но и в самой опухолевой ткани, поэтому ИА локально снижают концентрацию эстрогенов и в ткани опухоли, что также влияет на противоопухолевый эффект. У женщин с сохраненной менструальной функцией ИА не могут полностью подавить преобразование андрогенов в эстрогены в яич-

никах, поэтому их применение при сохраненной овариальной функции нецелесообразно.

Препараты первых поколений, ингибирующие ароматазу (аминоглутетимид и др.), применяются редко, поскольку появившиеся в конце прошлого столетия препараты третьего поколения (анастролол, летрозол) обладают селективным действием [15]. Они активны только в периферических тканях и не оказывают негативного влияния на кору надпочечников, что не требует заместительной кортикостероидной терапии. При исследовании *in vitro* показано, что летрозол более активен в отношении подавления пролиферации опухолевых клеток, чем тамоксифен, а также чем анастрозол [6]. Важное клиническое значение этого класса препаратов — отсутствие перекрестной резистентности с антиэстрогенами, что позволяет использовать их при неэффективности антиэстрогенов.

Летрозол — нестероидный обратимый конкурентный ингибитор ароматазы, активный при пероральном приеме [6]. В самом первом исследовании препарата, проведенном Кохен

Таблица 1

Молекулярно-биологическая классификация рака молочной железы

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое определение
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ и РП положительные • HER2 отрицательный • Ki67<20% • показатель низкого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен)
Люминальный В	HER2 отрицательный: РЭ положительные и • HER2 отрицательный и, по крайней мере, наличие одного из следующих факторов: • Ki67≥20% • РП низкие или отрицательные • показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен) HER2 положительный: • РЭ положительные и • HER2положительный • любой Ki67 • любые РП
С гиперэкспрессией HER2	HER2 положительный (не люминальный) • гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация HER2 • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	Тройной негативный (протоковый) • РЭ, РП и HER2 отрицательные

и сотрудниками, в котором участвовали женщины в постменопаузе, применение летроззола приводило к уменьшению плазматических концентраций эстрогенов на 75–95% по отношению к исходным значениям [4]. Точно так же Ламб и сотрудники показали, что летроззол ингибирует периферическую ароматазу на 98% и снижает уровень эстрогенов в крови и моче на 95% через две недели применения у женщин в постменопаузе [10]. Согласно данным Миллер и др., у женщин в постменопаузе, принимавших летроззол перорально, отмечались существенное подавление активности ароматазы в злокачественных и доброкачественных тканях молочных желез, а также выраженное снижение уровня эстрогенов в ткани опухоли молочной железы [11].

Летрозол был одобрен для клинического применения в 1998 г. для второй линии терапии распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе при положительном или неизвестном рецепторном статусе, прогрессирующих на антиэстрогенной терапии. Одобрение основывалось на нескольких рандомизированных сравнительных исследованиях по эффективности различных режимов лечения: 0.5 мг летроззола в сутки, 2.5 мг летроззола в сутки и прием аминоглютетимида либо мегестрола ацетата в рекомендованных дозах [13].

В первое многоцентровое международное исследование были включены 555 больных

в постменопаузе [8]. Из них 192 рандомизированы в группу приема летроззола по 0.5 мг, 185 — в группу летроззола по 2.5 мг, 178 больных получали аминоглютетимид 250 мг × два раза в день + 37.5 мг гидрокортизона ацетата в сутки.

Основные результаты представлены в табл. 2.

Эффективность лечения составила 19.5% в группе 2.5мг летроззола, 16.7% в группе летроззола 0.5 мг и 12.4% в группе аминоглютетимида. Время до прогрессирования заболевания (ТТР) между двумя группами летроззола не отличалось, однако статистически достоверно доказано преимущество большей дозировки летроззола перед аминоглютетимидом. Медиана выживаемости в группе 2.5 мг составила 28 месяцев, в группе 0.5 мг — 21 месяц и 20 месяцев в группе аминоглютетимида.

Похожие результаты получены во втором двойном слепом мультицентровом исследовании похожего дизайна, где также сравнивались три группы больных, всего 555 человек. 188 получали 0.5 мг летроззола, 174 — 2.5 мг летроззола и 189 пациентов — 160 мг мегестрола ацетата ежедневно [3]. Эффект зарегистрирован у 23.6% больных, получающих максимальную дозу летроззола, у 12.8% больных с минимальной дозой и у 16.4% при применении мегестрола ацетата ($p=0.004$). Медиана времени до прогрессирования практически не отличалась между группами и составила от 5.1 до 5.6 мес.

Таблица 2

Результаты клинического исследования по применению летроззола у больных с распространенным РМЖ в постменопаузе (вторая линия)

	Летрозол 0.5 мг (N=192)	Летрозол 2.5 мг (N=185)	Аминоглютетимид (N=178)
Полная регрессия	9 (4,7%)	9 (4,9%)	2 (1,1%)
Частичная регрессия	23 (12%)	27 (14,6%)	20 (11,3%)
Общая выживаемость	21 мес.	28 мес.	20 мес.

Таблица 3

Результаты двойного слепого мультицентрового исследования по применению летроззола

	Летрозол 0.5 мг (N=188)	Летрозол 2.5 мг (N=174)	Мегестрола ацетат (N=189)
Объективный ответ	12,8%	23,6%	16,4%
Общая выживаемость	21,5 мес.	25,3 мес.	21,5 мес.

Медиана общей выживаемости значительно лучшей оказалась в группе с летрозолом 2,5 мг (25,3 месяца), тогда как в двух других составила по 21,5 месяца.

В обоих исследованиях для летрозолола продемонстрирована четкая зависимость «доза — эффект». На основании полученных данных рекомендована суточная доза препарата, составляющая 2,5 мг.

Обобщая все полученные в исследованиях Пб/III фазы результаты, Lamb et al. отметили, что частота объективных терапевтических ответов на фоне приема летрозолола в дозе 2,5 мг/день достигла 19,5 и 23,6% и сохранялась на протяжении 24 и 33 месяцев (медиана) соответственно. Летрозол превосходил оба препарата сравнения, аминоглутетимид и мегестрол, в отношении медианы продолжительности ответа (15 и 18 месяцев соответственно) и частоты объективных терапевтических ответов (12,4 и 16,4% соответственно). Применение летрозолола в дозе 2,5 мг/день увеличило медиану времени выживаемости на 8 и 3 месяца по сравнению с применением аминоглутетимида и мегестрола соответственно. Летрозол в дозе 2,5 мг/день достоверно превосходил оба препарата сравнения в отношении продолжительности ответа, а аминоглутетимид — в отношении выживаемости. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что летрозол необходимо рекомендовать в качестве терапии второй линии запущенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе [10].

В исследовании Dowbernowsky P., Smith et al., включавшем 551 больную, лечение летрозолом было эффективно у 24% больных, тогда как применение мегестрола ацетата — только у 16% [5]. Также длительность эффекта была значительно больше: 33 месяца по сравнению с 18 месяцами. Медиана выживаемости в груп-

пах летрозолола и мегестрола ацетата составила 25 и 22 месяца соответственно. Кроме того, в обзоре Altuntag K. и соавт. был сделан вывод о том, что ИА не уступают по эффективности мегестрола ацетату, превосходят его по длительности жизни и лучше переносятся. В исследовании Vuzdar A. значимой разницы между сравниваемыми группами (летрозолола и мегестрола ацетата) по непосредственной эффективности не получено, однако анализ общей выживаемости показал большую эффективность летрозолола, исходя из чего эти препараты стали стандартом второй линии гормонотерапии постменопаузальных больных с распространенным раком молочной железы [3].

После появления доказательств эффективности летрозолола во второй линии были инициированы исследования по изучению его в терапии первой линии.

Mouridsen H. и соавт. в рандомизированном исследовании, включавшем 907 постменопаузальных больных диссеминированным раком молочной железы, изучали результаты ежедневного применения летрозолола 2,5 мг (453 бол.) и тамоксифена 20 мг (454 бол.) в первой линии. Отдельному анализу подверглись пациентки старше и младше 70 лет. Общий период наблюдения составил 57 месяцев [12]. В результате оказалось, что летрозол высокоэффективен у ранее нелеченных больных и значительно удлиняет время до прогрессирования болезни в обеих возрастных группах.

Наибольшая польза от применения летрозолола наблюдалась у пациенток старшей возрастной группы. Так, частота объективных ответов у этой категории больных была достоверно выше, чем при применении тамоксифена: 38% по сравнению с 18%, а время до прогрессирования вдвое больше: 12,2 мес. по сравнению

Таблица 4

Результаты применения летрозолола и тамоксифена у больных распространенным РМЖ (первая линия)

Возраст	Летрозол		Тамоксифен	
	<70 лет	≥70 лет	<70 лет	≥70 лет
Объективный ответ	38%		18%	
	26%*	38%	22%*	18%
Время до прогрессирования, мес.	8,8	12,2	6,0	5,8

* статистически не достоверно.

с 5,8 мес. в группе тамоксифена. Авторы делают вывод, что возраст больной — не главный, но важный фактор при выборе того или иного вида гормональной терапии. Назначение летрозолола больной в постменопаузе эффективно в любом возрастном диапазоне, однако преимущественная польза может быть получена у женщин 70 лет и старше.

Еще одно исследование летрозолола в первой линии терапии больных в постменопаузе проведено в 29 странах в рамках рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования. Всего рандомизировано 939 больных гормонопозитивным РМЖ распространенных стадий. Также были включены больные с неизвестным рецепторным статусом. Изначально планировалось включить 1 371 больную и распределить больных на три рукава по 457 больных в каждой группе: летрозол 2.5 мг; тамоксифен 20 мг; и группа одновременного приема летрозолола и тамоксифена в аналогичных дозах. Однако комбинированный режим пришлось упразднить, поскольку при биохимических исследованиях было установлено, что добавление тамоксифена приводит к изменению фармакологических параметров самого летрозолола, в частности, его AUC (area under curve) сокращается на 38%.

Критериями включения были морфологически подтвержденный рак молочной железы, невозможность оперативного лечения, отсутствие менструальной функции, отсутствие эндокринологической терапии в анамнезе, за исключением применения антиэстрогенов в качестве адъювантной терапии более 12 месяцев назад, а также хороший общесоматический статус больной и наличие измеряемых опухолевых образований (допускались пациентки с бластическими костными метастазами). В оценку эффективности вошли 907 больных: 453 — получали летрозол и 454 — тамоксифен. Оценка динамики производилась каждые три месяца.

В результате исследования получены достоверные данные о превосходстве летрозолола над тамоксифеном по всем сравниваемым параметрам. Так, частота объективных ответов при применении летрозолола составила 32% (с полной регрессией у 9% больных), а при применении тамоксифена — 21% (полный ответ у 3% больных), $p=0,0003$. Длительность эффекта у получавших летрозол составила 11,5 месяца; у принимавших тамоксифен — 10,3 месяца. Медиана времени до прогрессирования достоверно больше при применении летрозолола: 9,9 месяца по сравнению с 6,2 в группе тамоксифена, $p=0,0001$. Также в этом исследовании проведен дополнительный анализ изменения общесоматического статуса пациентов. Улучшение общего состояния (качества жизни, QOL) более чем на 10 пунктов по шкале Карновского на фоне лечения отметили 32% больных группы летрозолола и только 19% из группы тамоксифена.

На основании этих исследований позже проведен фармакоэкономический анализ лечения данной категории больных [13]. По показателю «затраты-эффективность» летрозол является препаратом выбора в первой линии (по сравнению с тамоксифеном) и во второй линии (по сравнению с мегестролом ацетатом).

Безопасность. Побочные проявления гормональных препаратов в описанных исследованиях чаще наблюдались при применении аминоглютетимида (в целом 46%), чем летрозолола в двух его дозировках (в целом частота побочных явлений при дозе 2.5 мг 33%, а при дозе 0.5 мг — 29%). Наиболее частые жалобы: тошнота, приливы и слабость. Клинических различий со стороны основных физиологических показателей (артериальное давление, частота пульса, масса тела) и лабораторных тестов между группами не выявлено [14]. Частота серьезных нежелательных явлений невысока:

Таблица 5

Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования по применению летрозолола у больных распространенным РМЖ (первая линия)

	Летрозол	Тамоксифен	p
Объективный ответ, в том числе полный эффект	32% / 9%	21% / 3%	0,0003
Время до прогрессирования	9.9 мес.	6.2 мес.	0,0001
Улучшение QOL	32%	19%	—

в группе аминоглутетимида — 2,8%, в группе летрозолола 0,5 мг зарегистрирован случай венозного тромбоза (0,5%), в группе летрозолола 2,5 мг серьезных осложнений не наблюдалось [8].

При сравнении летрозолола и тамоксифена оба препарата характеризовались сходными параметрами переносимости; чаще всего на фоне применения препаратов регистрировались такие нежелательные явления, как приливы, жара, тошнота, выпадение волос, боли в костях [7; 12; 13]. Переносимость обоих препаратов в целом была хорошей. Побочные эффекты, встречаемые с частотой более 10% в группах летрозолола и тамоксифена, составили: артралгии 20% и 17% соответственно, тошнота — 15% и 16%, одышка по 14% в каждой группе, а также кашель 11% в группе летрозолола и 10% в группе тамоксифена и слабость в равной частоте 11%. Судить о том, насколько эти жалобы связаны

непосредственно с гормональными препаратами, затруднительно, поскольку группы плацебо в этих исследованиях нет. Более клинически значимыми побочными эффектами были тромбоэмболии, венозный тромбоз, ишемия миокарда, цереброваскулярные нарушения, но частота этих осложнений в обеих группах не превысила 2% [14]. Ни в одном случае побочные реакции не привели к отмене лечения.

Выводы. Летрозол — мощный нестероидный селективный ингибитор ароматазы показан в качестве терапии первой линии гормонопозитивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе, а также в качестве второй линии терапии при прогрессировании заболевания на фоне применения антиэстрогенных препаратов. Рекомендуемая доза летрозолола составляет 2,5 мг (одна таблетка) один раз в день вне зависимости от приема пищи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Altuntag K., Ibraim N.* et al. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview // *The Oncologist*. — 2006. — Vol. 11. — P. 553–562.
2. *Brodie A.* Aromatase inhibitors in breast cancer / *trends endocrinol. Metab* // 2002. — Vol. 13. — P. 61–65.
3. *Buzdar A., Douma J.* et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate // *J Clin Oncol*. — 19 (14). — P. 3357–3366.
4. *Cohen M.H., Johnson J.R.* et al. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer // *Clin Cancer Res*. — 8 (3). — P. 665–669.
5. *Dombrowsky P., Smith I.* et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate // *J Clin Oncol*. — 1998. — 16 (2). — P. 453–461.
6. *Dowsett M.* Drug and hormone interactions of aromatase inhibitors // *Endocr Relat Cancer*. — 1999. — 6 (2). — P. 181–185.
7. *Dowsett M., Pfister C.* et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer // *Clin Cancer Res*. — 1999. — 5 (9). — P. 2338–2343.
8. *Gershanovich M., Chaudri H.A.* et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3) // *Ann Oncol*. — 1998. — 9 (6). — P. 639–645.
9. *Goss P., Ingle J.* et al. Efficacy of letrozole according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada clinical trials group // *J. clin oncology*. — 2007. — Vol. 25. — P. 2006–2011.
10. *Lamb H.M.* and Adkins J.C. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer // *Drugs*. — 1998. — 56 (6). — P. 1125–1140.
11. *Miller W.R., Anderson T.J.* et al. Anti-tumor effects of letrozole // *Cancer Invest*. — 2002. — 20 (Suppl 2). — P. 15–21.
12. *Mouridsen H., Gershanovich M.* et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // *J Clin Oncol*. — 2001. — 19(10). — P. 2596–2606.
13. *Martin H., Cohen J.* et al. Approval Summary Letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer // *Clinical Cancer research*. — 2002. — 6, Vol. 8. — P. 665–669.
14. *Simpson, D., Curran M.P.* et al. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer // *Drugs*. — 2004. — 64 (11). — P. 1213–1230.