

# ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ГОРМОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина**

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о применении ингибиторов ароматазы в лечении рака молочной железы.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных авторов, опубликованные за последние 10 лет.

**Результаты.** Представлены этапы становления современной гормонотерапии рака молочной железы как в монорежиме, так и в комплексном лечении. Описаны возможные механизмы воздействия ингибиторов ароматазы на опухоль. Рассмотрены современные подходы к применению летрозолола в зависимости от возраста пациентки, стадии заболевания и рецепторного статуса опухоли.

**Заключение.** Летрозолол является современным высокоэффективным препаратом в гормонотерапии рака молочной железы. Простота применения, доступность, низкий уровень побочных эффектов, отсутствие перекрестной резистентности с тамоксифеном обосновывают широкое применение ингибиторов ароматазы. Современная гормонотерапия — обязательный компонент комплексного лечения больных раком молочной железы. При выраженной эффективности — это наиболее щадящий метод лекарственной терапии. В последнее десятилетие лидирующую роль в гормонотерапии больных гормоночувствительным раком молочной железы в менопаузе заняли ингибиторы ароматазы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормонотерапия, летрозолол, ингибиторы ароматазы.

## THE USE OF AROMATASE INHIBITORS IN HORMONE THERAPY OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

**I.G. Komarov, S.Yu. Sletina**

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

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the data, available in modern literature, on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer.

**Materials and Methods.** The review comprises the data obtained from the sources written by foreign and Russian authors, having been published over the last 10 years.

**Results.** The article introduces the stages of the development of modern hormone therapy of breast cancer both as monotherapy and in integrated treatment. The possible mechanisms of the effect of aromatase inhibitors on the tumor are described. The work considers the modern approaches to the use of Letrozole depending on the patient's age, stage of the disease and receptor status of the tumor.

**Conclusion.** Letrozole is a modern highly effective agent in hormone therapy of breast cancer. Ease of use, accessibility to patients, low level of side effects, absence of cross-resistance to Tamoxifen justify the widespread use of aromatase inhibitors. The modern hormone therapy is a compulsory component of integrated treatment of patients with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, hormone therapy, letrozole, aromatase inhibitors.

При определении тактики лечения операбельного рака молочной железы основными факторами являются потенциальная чувствительность опухоли к гормонотерапии, наличие метастазов

в подмышечных лимфатических узлах, возраст больной, состояние ее менструальной функции, размеры и степень дифференцировки опухоли. По решению экспертов 9-го консенсусного

митинга, проходившего в Сен-Галлене в 2005 г., стратегия и тактика лечебных мероприятий базируются на определении категории риска возникновения рецидива рака молочной железы, при этом в первую очередь принимается во внимание чувствительность к гормонотерапии [11]. В 1962 г. E. Jensen и H. Jacobson синтезировали радиоактивный эстрадиол. С его помощью впервые удалось предположить существование рецепторов эстрогенов в тканях-мишенях. В дальнейшем рецепторы эстрогенов, относящиеся к категории клеточных маркеров, стали одними из первых показателей, которые использовались для выбора тактики лечения больных раком молочной железы. Определение уровня рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани сначала выполнялось биохимическим лиганд-связывающим методом, специально разработанным для широкого внедрения в клиническую практику. В последнее время предпочтение отдается иммуногистохимическому методу (табл. 1).

По рекомендациям экспертной группы конференции в Сен-Галлене в 2009 г., экспрессия рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в 1% опухолевых клеток уже ассоциируется с определенной чувствительностью опухоли к гормонотерапии [12]. Рецепторы эстрогенов — это белки, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие, таким образом, их биологические эффекты. Не менее 70% больных раком молочной железы имеют опухоли, экспрессирующие рецепторы стероидных гормонов и, соответственно, в той или иной степени чувствительны к эндокринотерапии [1]. Высокий

уровень содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона позволяет предположить большую эффективность от гормонотерапии у 73–79% больных. Однако у 21–27% больных этот вид лечения оказывается неэффективным, несмотря на позитивный гормональный статус опухоли. А при отсутствии рецепторов стероидных гормонов в клетках рака молочной железы эффективность эндокринной терапии может наблюдаться у 6–11% больных [2].

В принципе, в основе всех методов гормонотерапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию стероидных гормонов (эстрогенов) на клетки опухоли. Известно, что эстрогены участвуют в инициации, промоции и прогрессии рака молочной железы с помощью двух механизмов: канцерогенного эффекта метаболитов эстрогена и посредством стимуляции сигнальных путей рецепторов.

Как известно, источником эстрогенов у женщин в репродуктивном возрасте являются яичники, а в менопаузе — андростендион, продуцируемый корой надпочечников и путем реакции ароматизации превращающийся в эстрогены в основном в жировой ткани, печени и мышцах. Контроль функции яичников осуществляется по типу «обратной связи» гонадотропином, продукция которого регулируется рилизинг-гормоном, вырабатываемым гипоталамусом.

По мере развития эндокринологии, открытия механизма регуляции выработки гормонов яичниками, выявления других источников продукции эстрогенов появились многочисленные методы эндокринотерапии, основанные на эстрогенозависимости рака молочной железы.

Таблица 1

### Имуногистохимическое определение рецепторов эстрогенов, прогестеронов по D.C. Allred

Доля положительно окрашенных клеток в % и ее балльная оценка PS		Интенсивность окраски и ее балльная оценка IS	
Балл	%	Балл	—, +, ++, +++
0	0	0	—
1	< 1	1	+
2	1–10	2	++
3	11–33	3	+++
4	34–66		
5	67–100		

Результат: PE = PS + IS max 8 баллов

История гормонотерапии рака молочной железы насчитывает уже более 100 лет. В 1896 г. J. Beatson опубликовал результаты эффективного лечения 3 больных распространенным раком молочной железы с помощью овариоэктомии [10].

После этого было предложено множество методов гормонотерапии: от лучевой кастрации, применения андрогенов, адренал- и гипофизэктомии до использования антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы и прогестинов (табл. 2).

Задача гормонотерапии рака молочной железы состоит в блокировании стимулирующего воздействия эстрогенов на клетки опухоли. Для этого возможны два пути: воздействие непосредственно на рецепторы — их блокада, и уменьшение стимулирующего влияния циркулирующих эстрогенов на соответствующие рецепторы за счет снижения уровня стероидных гормонов.

Введение в практику в 70-х гг. прошлого столетия тамоксифена принципиально изменило возможности терапии больных гормоночувствительными опухолями, позволив отказаться от калечащих методов эндокринотерапии. Тамоксифен — препарат из группы селективных модуляторов рецепторов эстрогенов. Метаанализ результатов 55 рандомизированных исследований, включающих 37 тыс. больных раком молочной железы, показал, что при эстроген-рецептор-положительном и неизвестном рецепторном статусе к 10 годам наблюдения применение тамоксифена в течение 5 лет снижает риск возникновения рецидива на 47% и смер-

ти на 26% [8]. Однако длительное (до 5 лет) применение тамоксифена сопровождается рядом серьезных побочных токсических эффектов, в частности развитием гиперплазии эндометрия с достаточно высоким риском малигнизации, а также повышением риска возникновения катаракты и тромбоемболических осложнений.

Препараты группы антиэстрогенов не потеряли своего значения и в наши дни, однако за последнее десятилетие лидирующую роль в эндокринотерапии больных в менопаузе гормоночувствительным раком молочной железы заняли ингибиторы ароматазы. До недавнего времени этой группе больных в качестве второй линии эндокринотерапии выполнялась адреналэктомия или гипофизэктомия; чуть позже стали использовать прогестины.

Применение ингибиторов ароматазы началось в 1980 г. при внедрении аминоглютетимида в лечении распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Аминоглютетимид, изученный в клинических испытаниях как препарат второй линии, показал схожую эффективность с хирургической адреналэктомией. Однако аминоглютетимид не является специфичным для фермента ароматазы, ингибируя одновременно синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. Наиболее клинически значимые побочные эффекты препарата — увеличение веса, развитие лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, тошнота, рвота, сонливость, головокружение, кожная сыпь, общая слабость,

Таблица 2

### Основные этапы развития гормональной терапии рака молочной железы

Автор	Год публикации	Лечение
G. Beatson	1896	Овариоэктомия
Colirmells	1922	Облучение
P. Ulrich	1939	Андрогены
A. Haddow	1944	Синтетические эстрогены
G. Escher	1951	Прогестины
Douglas	1952	Облучение гипофиза
C. Huggis	1953	Адреналэктомия
R. Luft	1953	Гипофизэктомия
M. Cole	1971	Антиэстрогены
C. Griffiths	1973	Ингибиторы ароматазы
J. Klijn	1982	Агонисты релизинг гормонов
G. Romeieu	1987	Антипрогестины
A. Howell	1994	Чистые прогестины

судороги, потливость, отеки. Поэтому при его применении требовалось одновременное назначение гидрокортизона [18].

Изучение ингибиторов ароматазы нового поколения показало их большую эффективность и меньшую токсичность по сравнению с прогестинами и аминоглутетимидом. По химическому строению известные сегодня ингибиторы ароматазы можно разделить на две большие группы: стероидные и нестероидные. Представителями нестероидных ингибиторов ароматазы третьего поколения являются летрозол, анастрозол. Эти препараты обладают селективными свойствами (т.е. не взаимодействуют с другими ферментами цитохрома P450), поэтому пациенты не нуждаются в дополнительной заместительной терапии.

Летрозол (фемара®) представляет собой синтетическое производное бензгидрилтриазоля. Он практически полностью (более чем на 98%) блокирует цитохром P450 ароматазы, существенно снижая концентрацию в плазме эстрадиола, эстрона и эстрон сульфата, не оказывает существенного влияния на синтез кортикостероидов и альдостерона в надпочечниках, а также синтез тиреоидных гормонов. В дополнение к ароматазной активности в периферических тканях приблизительно в 2/3 первичных опухолей также наблюдается ароматазная активность, обеспечивающая локальный источник продукции эстрогенов в пределах самой опухоли. Поэтому подавление ароматазы летрозолом обеспечивает более полную блокаду эстрогенной продукции, чем удаление эндокринных желез.

**Ингибиторы ароматазы в адъювантной терапии больных раком молочной железы.** Доказанная выраженная противоопухолевая активность и хорошая переносимость ингибиторов ароматазы послужили основанием для исследования возможности применения этих препаратов в качестве адъювантной терапии при ранних (операбельных) формах рака молочной железы.

В течение многих лет лечение тамоксифеном было стандартом адъювантной терапии для женщин в постменопаузальный период с рецептороположительным раком молочной железы [8]. Однако в последнее время в ряде крупных международных исследований доказано преимущество послеоперационного при-

менения ингибиторов ароматазы третьего поколения по сравнению с тамоксифеном.

Результаты исследования АТАС, в котором приняли участие 9 366 больных раком молочной железы, показали, что в сравнении с тамоксифеном прием анастрозола в течение 5 лет позволяет увеличить безрецидивную выживаемость (84,5% и 86,9% соответственно). В исследовании доказано, что тамоксифен обладает меньшим профилактическим эффектом, так же как и сочетание тамоксифена с анастрозолом [5, 15].

В рандомизированное исследование IBCSG 18098/BIG 1–98 были включены 8 028 пациентов, которые в качестве адъювантной гормонотерапии получали летрозол в течение 5 лет, тамоксифен в течение 5 лет, тамоксифен в течение 2 лет с последующим приемом летрозола в течение 3 лет или летрозола в течение 2 лет с последующим назначением тамоксифена в течение 3 лет. Это единственное исследование, где дана оценка последовательному лечению ингибиторами ароматазы и тамоксифеном с монотерапией ингибиторами ароматазы. Результаты демонстрируют улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости при приеме летрозола с адъювантной целью по сравнению с тамоксифеном (84% и 81,4% соответственно), особенно выживаемости без отдаленных метастазов — 4,4% и 5,8% [6, 25].

Данные австро-германского исследования (ABCBSG trial8, ARNO95) также подтвердили преимущества ингибиторов ароматазы в адъювантном лечении рака молочной железы. 3 123 женщины в постменопаузе были рандомизированы после 2 лет адъювантной терапии тамоксифеном либо на прием анастрозола, либо на продолжение терапии тамоксифеном. Применение анастрозола обеспечило снижение риска рецидива заболевания на 40% по сравнению с группой больных, продолживших прием тамоксифена [16].

В связи с тем, что риск возникновения рецидива заболевания у больных раком молочной железы сохраняется и после 5 лет адъювантной терапии, было организовано исследование по продолженной адъювантной гормонотерапии (MA-17). 5 157 женщин в постменопаузе после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном были рандомизированы: в первую группу

вошли больные, принимающие летрозол в течение 5 лет, во вторую — больные, принимающие только плацебо. В группе больных, получавших летрозол, 4-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой сравнения (94,4%, против 89,8% соответственно). Снижение риска возникновения рецидива в целом составило 42%, местного рецидива — 45%, отдаленных метастазов — 39% [13, 14].

Вопрос о выборе между нестероидными ингибиторами ароматазы в перспективе будет решен после получения окончательных результатов рандомизированного исследования FАСЕ. Это мультицентровое исследование III фазы посвящено прямому сравнению летрозола и анастрозола в качестве адьювантной терапии у больных в менопаузе гормоночувствительным операбельным раком молочной железы с метастазами в подмышечных лимфоузлах. Четыре тысячи больных рандомизируются на лечение в течение 5 лет либо летрозолом в дозе 2,5 мг ежедневно, либо анастрозолом 1 мг ежедневно. Задача исследования — уточнить, улучшает ли летрозол результаты лечения больных высокого риска в постменопаузе по сравнению с анастрозолом [17].

На сегодняшний день признано, что ингибиторы ароматазы являются необходимым компонентом адьювантной терапии больных гормоночувствительным раком молочной железы в менопаузе, как в качестве начальной терапии, так и после приема тамоксифена [3, 7]. Однако оптимальный режим их использования составляет предмет дальнейшего изучения. Конкретный выбор терапевтической тактики для каждой больной должен быть индивидуальным.

Определение рецепторов эстрогенов и прогестерона обязательно для решения вопроса об использовании гормонотерапии. Низкий уровень эстрогена и HER2-позитивный статус указывают на малую вероятность ответа на тамоксифен. В отношении ингибиторов ароматазы такой закономерности нет. Перспективны попытки прогнозировать возможный ответ на гормонотерапию по генетическим характеристикам. У больных с полиморфизмом гена CYP2D6 снижается активность фермента CYP2D6 и нарушается метаболическая активация тамоксифена, что снижает его эффектив-

ность. Соответственно, у больных с такой генетической характеристикой предпочтительно, отказавшись от тамоксифена, использовать ингибиторы ароматазы.

**Ингибиторы ароматазы в неoadьювантной терапии рака молочной железы.** Неoadьювантная системная терапия является методом выбора при лечении местнораспространенного рака молочной железы и стандартным компонентом комплексного лечения первично операбельного рака. Основной целью неoadьювантной системной терапии первично операбельного рака молочной железы является выполнение органосохраняющих операций.

В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что неoadьювантная системная терапия снижает частоту мастэктомий пропорционально интенсивности использованного режима, при этом увеличение частоты местных рецидивов не отмечено. Эффективность неoadьювантной гормонотерапии при операбельном раке молочной железы оценена, главным образом, у женщин в постменопаузе с гормонозависимым раком, которым требовалась мастэктомия и отсутствовали показания к проведению химиотерапии. Частота клинических эффектов при назначении ингибиторов ароматазы (анастрозола или летрозола) была значительно выше, чем при назначении тамоксифена, однако полные морфологические эффекты в обеих группах наблюдались одинаково редко с частотой, не превышающей 18%. Эффективность летрозола в различных исследованиях колебалась от 55 до 88%, частота прогрессирования — в пределах 0–10%.

Наиболее крупным рандомизированным исследованием по сравнению эффективности летрозола и тамоксифена является R024, в котором приняли участие 324 больных раком молочной железы T2–4a,b,cN0M0 (154 и 170 больных соответственно). При длительности терапии 4 месяца выявлено достоверное преимущество летрозола над тамоксифеном: общая эффективность 55% против 36%, частота органосохраняющих операций 45% и 35% соответственно [9].

В рандомизированном исследовании IMPACT проведено сравнение эффективности гормонотерапии анастрозолом (113 больных), тамоксифеном (108 больных) и при сочетании этих препаратов (109 больных) в качестве

предоперационной терапии больных раком молочной железы. Клинический эффект составил 37%, 36% и 39%, прогрессирование процесса отмечено в 8%, 5% и 5% соответственно [23].

В исследовании PROACT проводилось сравнение активности анастрозола (228 больных) с активностью тамоксифена (223 больных) в сочетании с химиотерапией или без нее у больных гормонозависимым раком молочной железы III–II стадии. Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном: клинический эффект достигнут в 50% и 40% соответственно. Органосохраняющие операции выполнены в 43% в группе больных, получающих анастрозол, и в 31% среди пациенток в группе, получающих тамоксифен [22]. В литературе имеются данные и о комбинации двух препаратов — антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы в качестве предоперационной терапии больных гормонозависимым раком молочной железы, однако результаты свидетельствуют об отсутствии преимуществ комбинированного режима с точки зрения клинической эффективности.

Актуальным является поиск маркеров (кроме рецепторов гормонов) для прогнозирования ответа опухоли на неоадъювантную гормонотерапию с помощью ингибиторов ароматазы в диапазоне 80–90%, а также маркеров для идентификации опухолей, при которых не эффективна химиотерапия. Путем определения спектра таких маркеров удалось бы достичь реального прогресса в создании нового стандарта лечения посредством неоадъювантной гормонотерапии. В настоящее время подобные исследования при неоадъювантном применении летрозолола проводятся в рамках проектов FAST (исследование уровня эстрогенов E1, E2, E1S в опухоли), LETMA-2 (маркеры ответа/резистентности к Фемаре, выявляемые мультиплексным анализом биопсий опухоли), FEMARA (исследование в опухолевой ткани маркеров пролиферации и апоптоза), FRAGRANCE (исследование корреляции экспрессии Her2, EGFR, Vcl-2, AIB1, MTA1s, уровней ароматазы и других биологически активных белков в опухоли с ответом на неоадъювантную гормонотерапию).

**Ингибиторы ароматазы в терапии метастатического рака молочной железы.** Лекарственное лечение больных метастатическим

раком молочной железы направлено на достижение максимального терапевтического эффекта, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. У больных в менопаузе в качестве первой линии гормонотерапии метастатического рака молочной железы могут быть использованы ингибиторы ароматазы или антиэстрогены. Выбор между этими препаратами может определяться предшествующей адъювантной терапией. Если больная ранее не получала тамоксифен или лечение им завершено 12 и более месяцев назад, то в качестве первой линии гормонотерапии может быть использован тамоксифен, эффективность которого составляет 20–30%. Если же больная ранее получала тамоксифен и прогрессирование процесса развилось на фоне его применения, оптимальным выбором являются ингибиторы ароматазы. В данной ситуации лечение начинают с нестероидных ингибиторов ароматазы (летрозолол или анастрозолол).

Исследования последних лет доказывают преимущество летрозолола перед тамоксифеном при использовании в качестве первой линии гормонотерапии у больных в постменопаузе в поздних стадиях заболевания.

Мета-анализ 25 рандомизированных исследований по сравнению ингибиторов ароматазы третьего поколения с тамоксифеном у 8 504 больных поздним раком молочной железы (в постменопаузальном периоде) показал преимущество по выживаемости — снижение риска на 13%. Прямое сравнение летрозолола с тамоксифеном в качестве первой линии показало, что общая эффективность летрозолола (32%) достоверно выше эффективности тамоксифена (21%), так же как и время до прогрессирования (9,4 и 6 месяцев соответственно) [4, 19, 20]. Препараты этой группы хорошо переносятся, не вызывают тромбоэмболических осложнений и пролиферации эндометрия в отличие от тамоксифена. Учитывая вышеперечисленные особенности ингибиторов ароматазы, их использование в качестве первой линии гормонотерапии метастатического рака молочной железы приобретает все более широкое распространение. Больные, ответившие на первую линию гормонотерапии, продолжают лечение до прогрессирования процесса (этот период может составлять от 6 до 14 месяцев) с вероятностью ответа на следующую линию гормонотерапии в 30–40% случаев.

Ингибиторы ароматазы третьего поколения не обладают перекрестной резистентностью с тамоксифеном. Показано отсутствие полной перекрестной резистентности и между нестероидными и стероидными ингибиторами ароматазы, что открывает возможности их успешного последовательного применения, продлевая период стабилизации опухолевого процесса. Соответственно, особое значение приобретает объективная оценка каждого из этих препаратов — их противоопухолевой активности и переносимости в сопоставлении с индивидуальными биологическими особенностями опухоли и течением болезни.

**Ингибиторы ароматазы у больных в пременопаузе.** Вариантом выбора адъювантной гормонотерапии у женщин в пременопаузе с рецептороположительным раком молочной железы является тамоксифен в монорежиме. Однако в исследованиях TEXT и SOFT показано, что при высоком риске прогрессирования у женщин, сохранивших после химиотерапии пременопаузальный статус, следует рассматривать варианты эндокринотерапии с овариальной супрессией. В этой группе больных добавление овариальной супрессии к тамоксифену позволило получить 4,5% увеличения 5-летней выживаемости без проявления рака молочной железы [21]. В то же время очевидно, что использование овариальной супрессии без тамоксифена не является целесообразным. Эти выводы сформулированы по результатам мета-анализа, опубликованным в *The Lancet* в 2007 г., и подтверждены консенсусом по адъювантной терапии в 2009 г.

Имеются данные о роли комбинации ингибиторов ароматазы и овариальной супрессии. Результаты австрийской группы ABCSG Trial 12 свидетельствуют об отсутствии преимуществ этой комбинации над комбинацией овариальной супрессии и тамоксифена, однако при наличии противопоказаний к тамоксифену — это рекомендованная Панелью 2009 г. тактика гормонотерапии гормоночувствительных опухолей у женщин в пременопаузе.

В отличие от тамоксифена, работающего у больных гормоночувствительным раком молочной железы вне зависимости от состояния их овариальной функции, то есть как в пре-, так и в постменопаузе, ингибиторы ароматазы неэффективны у больных с активно функцио-

нирующими яичниками. Так как снижение продукции эстрогенов в жировой ткани и паренхиматозных органах приводит к повышению их синтеза в функционирующих яичниках, регуляция деятельности которых осуществляется по принципу «обратной связи».

Использование летрозолола у молодых пациенток возможно лишь при условии уверенности в надежном выключении функции яичников. У больных с аменореей, вызванной химиотерапией, полное подавление овариальной функции обычно не наступает. Измерение уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона должно быть проведено до и во время лечения ингибиторами ароматазы женщинам, не находящимся в постменопаузе или имеющими риск возобновления овариальной функции. Таким образом, ингибиторы ароматазы показаны только пациенткам в состоянии менопаузы (искусственной или естественной).

Подавление функции яичников возможно с помощью хирургической овариоэктомии, лучевой терапии или с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Овариоэктомия вызывает немедленное и постоянное падение продукции овариальных стероидных гормонов. Уровень эстрадиола в сыворотке крови снижается в послеоперационном периоде с 540 ммоль/л до 25 ммоль/л в течение первого месяца [24] (табл. 3).

Современные методы лапароскопической хирургии привели к значительному снижению осложнений при выполнении овариоэктомии. В настоящее время показания к лапароскопической овариоэктомии в качестве адъювантного лечения у первично операбельных больных, как правило, сводятся к наличию сопутствующей патологии органов малого таза. Кроме того, овариоэктомия снижает риск возникновения рака яичников у носителей мутаций гена

Таблица 3

#### Уровни эстрадиола, ФСГ и ЛГ в пременопаузе и менопаузе

	Пременопауза	Менопауза
Эстрадиол, pg/ml	40–120	<40
ФСГ, IU/l	20–50	>20
ЛГ, IU/l	10–30	>30

*BRCA1/2*, которые все чаще выявляются в связи с возрастающим интересом к проблеме наследственного рака молочной железы.

Что касается метода лучевой кастрации, то по мере накопления клинического материала он стал вызывать все больше возражений, так как облучение воздействует только на фолликулярный аппарат, сохраняя интактной гормонпродуцирующую тека-ткань, в результате достаточно часто отмечалось восстановление функции яичников. Международная консенсусная группа экспертов на конференции в Сан-Галлене (2007 г.) не рекомендовала использовать облучение яичников в качестве эффективного метода подавления овариальной функции.

Временное подавление овариальной функции может быть достигнуто с помощью использования так называемых агонистов рилизинг-гормонов к лютеинизирующему гормону гипофиза (ЛГРГ). ЛГРГ-агонисты используются на протяжении 25 лет, они безопасны, эффект их обратим. Побочные эффекты связаны со снижением уровня эстрогенов, соответствующим постменопаузе.

**Заключение.** Клинические испытания показали вполне удовлетворительную переносимость летрозола в условиях длительного применения: реже, чем при использовании тамоксифена, выявляются гиперплазия эндометрия, потенциально угрожающая развитием рака эндометрия, и тромбофлебиты; однако чаще регистрируются кардиоваскулярные осложнения, а также остеопороз. Обращает на себя внимание, что увеличение частоты гиперхолестеринемии и кардиоваскулярных осложнений

у больных, получивших адъювантно летрозол, по сравнению с получавшими тамоксифен не было зарегистрировано в исследовании, где летрозол сравнивался с плацебо. По-видимому, речь идет не о прямом отрицательном воздействии летрозола, а о положительном влиянии на эти показатели тамоксифена. Для предупреждения осложнений со стороны костной системы разработаны мероприятия по снижению риска развития остеопороза, включающие денситометрию, использование, применение препаратов кальция и витамина D.

Введение в практику ингибиторов ароматазы расширило возможности терапии больных в постменопаузе гормоночувствительным раком молочной железы. В поздних стадиях заболевания при метастатическом раке молочной железы у ряда больных летрозол является препаратом выбора, позволяя получить достаточно выраженный эффект и добиться стабилизации процесса. Отсутствие полной перекрестной резистентности у нестероидных и стероидных ингибиторов ароматазы, а также тамоксифена позволяет, чередуя эти препараты, удерживать ремиссию.

При раннем (операбельном) раке молочной железы ингибиторы ароматазы стали обязательным компонентом адъювантной терапии, позволяя увеличить безрецидивную выживаемость, а для прогностически неблагоприятных больных — и общую выживаемость.

Выбор оптимального для каждой больной терапевтического режима определяется биологической характеристикой опухоли и индивидуальными особенностями течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. — СПб.: Грифон, 1997. — 254 с.
2. Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Иванова О.А. с соавт. Эффективность адъювантной гормонотерапии рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 1996. — Т. 42. — № 1. — С. 56–61.
3. Burstein H.J., Prestrud A.A., Temin S. American Society of Clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. — 2010. — 28:3784–3796.
4. Buzdar A., Bonnetterre J., Nabholz J.M. et al. Anastrozole (AN) versus tamoxifen (TAM) as first-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in post-menopausal (PM) women: findings highlight the importance of receptor status assessment prior to treatment initiation. Ann Oncol. — 2000. — 11(Suppl 4):Abstract 99.
5. Buzdar A., Guastalla J., Nabholz J., Cuzick J. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Cancer. — 2006. — 107:472–480.
6. Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B., Mouridsen H., Mauriac L. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer: update of study BIG 1–98 // J Clin Oncol. — 2007. — 25:486–492.

7. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. // J Clin Oncol. — 2010. — 28:509–518.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. — 1998. — 351:1451–67.
9. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized doubleblind multicenter study // J Ann Oncol. — 2001. — 12:1527–1532.
10. George Thomas Beatson. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet, July 11<sup>th</sup>. — 1896. P. 104–107.
11. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2005. Ann Onc 16:156915–83.
12. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., Senn H.J. & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 Annals of Oncology. — 2009. — 20(8):1319–1329.
13. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen 1582 therapy for earlystage breast cancer. N. Engl. J. Med. — 2003. — 349:1793–1802.
14. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S., Robert N.J., Muss H.B. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptorpositive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. — 2005. — 97:1262–1271.
15. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 60–62.
16. Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M. et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormonesensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Breast. Cancer. Res. Treat. — 2004. — 88:7.
17. Jonat W., Mundhenke C. The FACE Trial: Letrozole or Anastrozole as initial Adjuvant Therapy? Cancer Investigation. — 2007. — 25:14–18.
18. Klijn J., Den Hoed D. Aromatase inhibitors. Handbook of chemotherapy in clinical oncology / Ed. E. Cvitcovic et al. — 2nd edit. — Boston: Scientific Communication International Ltd. — 1993. — 384–388.
19. Martin H., Cohen J. et al. Approval Summary Letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast Cancer // Clinical Cancer research. — 2002. 8:665–669.
20. 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): 2596–2606.
21. Prudence A., Francis M.D., Meredith M., Regan S.D. et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premonopausal Breast Cancer. N. Engl. J Med. — 2015. — 372:436–446.
22. Smith I., Cataliotti L. On behalf of the IMPACT and PROACT Trialists. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen receptorpositive breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT and PROACT trials. Program abstracts of the 4th European Breast Cancer Conference 2004; Abstr.47.
23. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen both in combination: The IMPACT multicenter double blind randomized trial. J. Clin Oncol. — 2005. — 23:5108–5116.
24. Speroff L., Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, ed 7. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. — 2005. — P. 630.
25. Thurlimann B.J., Keshaviah A., Mouridsen H. et al. BIG 198: Randomized doubleblind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptorpositive breast cancer (Abstract). J. Clin. Oncol. (Annual Meeting Proceedings). — 2005. — 23: 511.

## АВТОРЫ

Комаров Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения диагностики опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

Komarov Igor Gennadievich, Prof., Ph.D., diagnostic department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Слетина Светлана Юрьевна, кандидат медицинских наук, отделение диагностики опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

Sletina Svetlana Yurievna, diagnostic department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.