УДК 618.19-006.6-08-059:615.357(048.8)

ЛЕТРОЗОЛ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Артамонова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. *Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях гормональной терапии в лечении раннего рака молочной железы (РМЖ).*

Материал и методы. *В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.*

Результаты. *Эндокринная терапия стала неотъемлемой частью адъювантного лечения раннего гормонозависимого рака молочной железы и показана при наличии эстрогеновых рецепторов в опухоли, а ингибиторы ароматазы «бросили вызов» считавшемуся ранее «золотым стандартом» 5-летнему приему тамоксифена для женщин в постменопаузе. Одним из ингибиторов ароматазы является летрозол — нестероидный ингибитор, который продемонстрировал достоверные преимущества по сравнению с тамоксифеном при раннем РМЖ у пациенток в постменопаузе.*

Заключение. *В результате широкомасштабных клинических исследований ингибиторы ароматазы доказали свое неоспоримое преимущество и должны стать неотъемлемой частью стандартной эндокринной терапии постменопаузальных женщин с ранним рецептор-положительным РМЖ.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, летрозол, ингибиторы ароматазы, адъювантная терапия.*

LETROZOLE IN ADJUVANT THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER

E.V. Artamonova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is *to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the possibilities of hormone therapy in the treatment of early breast cancer.*

Materials and methods*. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.*

Results*. Endocrine therapy has become an integral part of adjuvant treatment of early hormone-dependent breast cancer and is indicated in all cases when estrogen receptors are present in the tumor, while aromatase inhibitors presented real challenge to 5-year course of tamoxifen intake for women in post-menopause previously considered the «gold standard». Letrozole is one of aromatase inhibitors — nonsteroidal aromatase inhibitor which has demonstrated credible advantages in comparison with tamoxifen for the therapy of early breast cancer in postmenopausal patient.*

Conclusion*. As a result of a number of large-scale clinical trials, aromatase inhibitors have proven their indisputable advantage and must become an integral part of standard endocrine therapy for postmenopausal women with receptor — positive breast cancer.*

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

Проблема рака молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее значимых в здравоохранении. Доля этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России составляет 20,9% [1], в мире — 25% [2], в США, по последним данным, доходит до 30% [3]. Согласно мировой статистике, РМЖ является причиной гибели более 520 тыс. женщин ежегодно [2], однако динамика статистических показателей за последние 10 лет свидетельствует о том, что при продолжающемся росте заболеваемости в экономически развитых странах отмечено снижение смертности [4, 5]. По мнению экспертов, это связано не только

с успехами ранней диагностики, но и с совершенствованием системного, особенно адъювантного лечения [6, 7].

Благодаря открытиям в молекулярной биологии в течение последних 10–15 лет, сегодня мы четко понимаем, что исторически привычный термин «рак молочной железы» объединяет гетерогенную группу опухолей, которые существенно различаются по своему генетическому профилю. Этот профиль определяет особенности клинического течения, чувствительность к проводимой терапии, индивидуальный прогноз и лежит в основе современной индивидуализации лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Хотя дальнейшие исследования расширяют наши знания в области биологии РМЖ (например, в подгруппу трижды негативного РМЖ входят опухоли, принципиально отличающиеся друг от друга по своему молекулярно-генетическому профилю, и, возможно, этот факт будет отражен в следующей классификации), на сегодняшний день для клиники по-прежнему выделяют 5 основных молекулярно-генетических подтипов: люминальный А; люминальный В, включающий HER2-негативный и HER2-позитивный; HER2-позитивный нелюминальный и трижды негативный.

I. Гормонозависимый РМЖ и механизм действия ингибиторов ароматазы

Подавляющее большинство случаев РМЖ относится к гормоночувствительному люминальному А и люминальному В подтипам. Ранее в эту группу входили опухоли, у которых ≥ 10% клеток экспрессировали рецепторы эстрогенов (РЭ), но, начиная с 2009 г., гормоночувствительными начали считать опухоли ***с любым содержанием*** РЭ (то есть ≥ 1% клеток с РЭ) [8]. Высокая эндокринная чувствительность определяется при наличии ≥ 50% РЭ-позитивных клеток. Интересно, что под сомнение ставится достоверность положительного анализа на рецепторы прогестерона (РП) при отсутствии РЭ, и в таких случаях рекомендовано дополнительное ИГХ-исследование для исключения артефакта [8].

Эндокринная терапия является вариантом выбора для большинства пациенток с диссеминированным гормонозависимым РМЖ и обязательным компонентом адъювантной терапии гормонозависимого РМЖ, так как характеризуется высокой эффективностью, низкой токсичностью и позволяет поддерживать высокое качество жизни пациенток. Цель гормонотерапии гормоночувствительного РМЖ — исключить стимулирующее воздействие эстрогенов. Это достигается либо блокадой РЭ с помощью селективных модуляторов РЭ (SERM's — тамоксифен и торемифен) или инактиваторов РЭ (SERD — фульвестрант), либо подавлением синтеза эстрогенов.

В норме продукция эстрогенов в организме обеспечивается ароматазой — энзимом суперсемейства цитохрома Р-450 (продукт гена CYP19), которая трансформирует андростендион и тестостерон в эстрон и эстрадиол. Ароматаза высоко экспрессируется в плаценте и гранулезных клетках фолликулов яичников, и ее активность зависит от цикличной гонадотропиновой стимуляции, поэтому в пременопаузе снижение уровня эстрогенов достигается за счет различных вариантов кастрации (хирургической, лучевой и медикаментозной). В значительно меньшем количестве фермент присутствует в других тканях, включая подкожно-жировую клетчатку, печень, мышцы, нормальную молочную железу и РМЖ. Остаточная продукция эстрогенов в менопаузе обеспечивается неяичниковыми источниками, особенно подкожно-жировой клетчаткой (именно поэтому периферическая активность ароматазы и, соответственно, уровень эстрогенов в плазме крови коррелирует в постменопаузе с индексом массы тела). Применение ингибиторов ароматазы (ИА) у больных в постменопаузе обеспечивает эффективную блокаду фермента и подавление синтеза эстрогенов.

В настоящее время в клинической практике применяются только ИА 3-го поколения, которые отличаются от 1-го и 2-го поколений большей избирательностью и лучшей переносимостью. Используются две подгруппы препаратов: нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол), мишенью которых является цитохром Р-450 [9], и стероидный инактиватор (экземестан), который обладает родственной андростендиону структурой и блокирует субстрат-связывающий полюс фермента [10].

В проведенных исследованиях было показано, что все ИА снижают уровень эстрогенов в сыворотке крови более чем на 98%, причем наибольшей активностью из них обладает летрозол [9, 11].

II. Адъювантная гормонотерапия РМЖ

Пятилетний прием тамоксифена долгие годы оставался «золотым стандартом» адъювантной терапии РМЖ, обеспечивая редукцию ежегодного риска рецидива заболевания на 41% и ежегодного риска смерти на 34% [6]. Однако частота рецидивов терапии тамоксифеном (и после ее окончания) составляет более 2% в год, так что за 15 лет от начала адъювантного 5-летнего приема тамоксифена прогрессирование регистрируется более чем у 30% пациенток [12]. Таким образом, большое количество рецидивов не удается предотвратить с помощью этой стратегии. Кроме того, применение тамоксифена может вызвать развитие потенциально жизнеугрожающих нежелательных явлений, таких как рак эндометрия, инсульт и ТЭЛА. Все эти данные послужили основой для изучения ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии РМЖ у женщин в менопаузе.

Существует целый ряд стратегий применения ИА в адъювантной терапии РМЖ.

Up-front (изначально).

Альтернирующие (переключающие) режимы, которые учитывают неблагоприятные события только после перехода на другую терапию (switch) после 2–3 лет приема тамоксифена.

Последовательные режимы (при анализе включаются все события от начала адъювантной терапии, в том числе и до перехода).

Extended (продленное назначение).

Late Extended (позднее продленное назначение).

II.1. Летрозол в адъювантной терапии РМЖ

Ключевым исследованием по изучению эффективности летрозола по сравнению с тамоксифеном изначально и в последовательных режимах было рандомизированное двойное слепое исследование III фазы BIG 1–98, включавшее 8028 пациенток в менопаузе. 41% были с метастазами в лимфоузлах, 25% получали адъювантную химиотерапию (ХТ). Больные были рандомизированы на 4 группы:

- тамоксифен 5 лет;
- летрозол 5 лет;
- тамоксифен 2 года, затем летрозол 3 года;
- летрозол 3 года, затем тамоксифен 3 года.

Основной целью исследования BIG 1–98 являлась безрецидивная выживаемость (БРВ), в качестве неблагоприятного события учитывали локальный рецидив, метастазы в региональные лимфатические узлы, отдаленные метастазы (включая ипсилатеральные надключичные), инвазивный рак в другой молочной железе, другую злокачественную опухоль и смерть по любой причине. Вторичными целями были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без симптомов проявления болезни; выживаемость в группе больных с отдаленными метастазами (исключены больные с локальными и регионарными рецидивами, а также контралатеральным РМЖ), время до развития отдаленных метастазов (исключены больные с локальным рецидивом и другими злокачественными опухолями), безопасность терапии, выживаемость без отдаленных метастазов. Исследование было представительным, в оценку было включено 8010 пациенток (4003 в группе летрозола и 4007 в группе тамоксифена). Первый анализ был проведен при медиане наблюдения 25,8 месяца [13]; в группе летрозола было зарегистрировано 351 событие, в группе тамоксифена — 428, 5-летняя БРВ составила 84,0 и 81,4% соответственно. По сравнению с тамоксифеном, летрозол значительно снижал риск любого неблагоприятного события: отношение рисков (ОР) для БРВ = 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,93; p = 0,003. Наибольший выигрыш при применении летрозола был отмечен в отношении выживаемости без отдаленных метастазов: ОР = 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88; p = 0,001. Переносимость летрозола была удовлетворительной. В группе тамоксифена по сравнению с летрозолом чаще регистрировались тромбоэмболии (3,5% против 1,5%), рак эндометрия (0,3% против 0,1%) и вагинальные кровотечения (6,6% против 3,3%), при приеме летрозола чаще наблюдали костно-мышечные осложнения: остеопороз и переломы (5,7% против 4,0%), а также

артралгии (20,3% против 12,3%). Общая частота сердечно-сосудистых осложнений была сопоставимой (3,7% для летрозола и 4,2% для тамоксифена), что подтвердилось в более позднем анализе (с медианой времени наблюдения 51 мес.); кардиальные нежелательные явления (НЯ) 3–5 степени были достаточно редкими: 2,1% в группе летрозола и 1,1% в группе тамоксифена. Обновленные результаты BIG 1–98 с медианой наблюдения 51 мес. для групп монотерапии летрозолом или тамоксифеном были опубликованы в 2007 г. и подтвердили полученные ранее данные: назначение летрозола в течение 5 лет обеспечивало достоверное снижение риска прогрессирования и смерти по сравнению с 5-летним приемом тамоксифена [14].

Результаты окончательного анализа BIG 1–98 с медианой наблюдения за больными 71 мес. были опубликованы в 2009 г. [15]. Монотерапия летрозолом имела достоверные преимущества перед тамоксифеном как по БРВ (ОР = 0,88; 95% ДИ 0,78–0,99; p = 0,03), так и по времени до развития отдаленных метастазов (ОР = 0,85; 95% ДИ 0,71–1,00; p = 0,05). Отмечена также тенденция к увеличению ОВ в группе летрозола (ОР = 0,87; 95% ДИ 0,75–1,02; p = 0,08). Число смертей, не связанных с раком, было одинаковым в обеих группах (по 87 в каждой). После цензурирования пациенток, рандомизированных на 5 лет терапии тамоксифеном, но по различным причинам переведенным на летрозол, ***отмечены достоверные преимущества 5-летнего адъювантного применения летрозола по сравнению с 5-летним приемом тамоксифена по всем оцениваемым показателям, включая БРВ (ОР = 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95), время до развития отдаленных метастазов (ОР = 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96) и ОВ (ОР = 0,81; 95% ДИ 0,69–0,94).***

Так как стратегия последовательной адъювантной гормонотерапии достаточно часто используется в клинической практике, наибольший интерес представляют результаты окончательного анализа BIG 1–98 в оставшихся двух группах (тамоксифен, затем летрозол и летрозол, затем тамоксифен) [15]. Пятилетняя БРВ в группах с летрозолом составила 87,9% (только летрозол); 87,6% (летрозол, затем тамоксифен) и 86,2% (тамоксифен, затем летрозол), достоверных различий между последовательными группами и монотерапией летрозолом не выявлено. Наименьший показатель 5-летней БРВ отмечен для группы монотерапии тамоксифеном — 84,6%.

При сравнении последовательности тамоксифен, затем летрозол с одним летрозолом анализ кумулятивной частоты «возврата» РМЖ показал расхождение кривых примерно через 1 год от начала терапии, и это расхождение сохранялось в течение всех 6 лет наблюдения (рис. 1). Особенно выраженными были различия у больных с метастазами в лимфоузлы. При сравнении обратной последовательности (летрозол, затем тамоксифен) с одним летрозолом анализ кумулятивной частоты «возврата» РМЖ не показал существенного расхождения кривых как в подгруппе без метастазов, так и у больных с метастазами в лимфоузлы (рис. 1).

Таким образом, обновленные результаты исследования BIG 1–98 продемонстрировали преимущества инициального назначения летрозола по сравнению с тамоксифеном в адъювантной терапии РМЖ, особенно у больных с высоким риском рецидива. Возможными опциями являются 5-летний прием летрозола, а также, при необходимости, переход на тамоксифен после первых двух лет терапии летрозолом (показано, что такая последовательность не ухудшает отдаленные результаты лечения).

Экономическая целесообразность назначения летрозола вместо тамоксифена у больных ранним РМЖ была подтверждена в нескольких фармакоэкономических исследованиях, проведенных в различных странах, включая Россию [16].

II.2. Летрозол в продленной адъювантной терапии РМЖ

Поводом для изучения летрозола в продленной адъювантной гормонотерапии РМЖ послужили данные о существенной частоте случаев рецидива заболевания (включая местные рецидивы и отдаленные метастазы) после окончания 5-летнего приема тамоксифена [6]. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы MA.17 [17, 18] было включено 5187 больных с положительными РЭ и/или РП, которые

получали адъювантную терапию тамоксифеном от 4,5 до 6 лет без прогрессирования болезни. Пациенток рандомизировали на летрозол (n = 2593) или плацебо (n = 2594) в течение 5 лет, первичной конечной точкой была БРВ (в качестве неблагоприятного события считали рецидив в молочной железе, поражение лимфоузлов, отдаленные метастазы или развитие опухоли в контралатеральной молочной железе), вторичными конечными точками — ОВ, качество жизни и переносимость терапии.

Дополнительная (продленная) адъювантная терапия летрозолом в течение 5 лет достоверно улучшала результаты лечения больных ранним ГР+ РМЖ: 4-летняя БРВ в группе летрозола составила 94,4%; в группе плацебо — 89,8%; ОР = 0,58; 95% ДИ 0,45–0,76.

Выигрыш в отношении БРВ регистрировался в различных прогностических подгруппах и не зависел от поражения регионарных лимфоузлов: в подгруппе N0 относительное снижение риска рецидива при назначении допол-

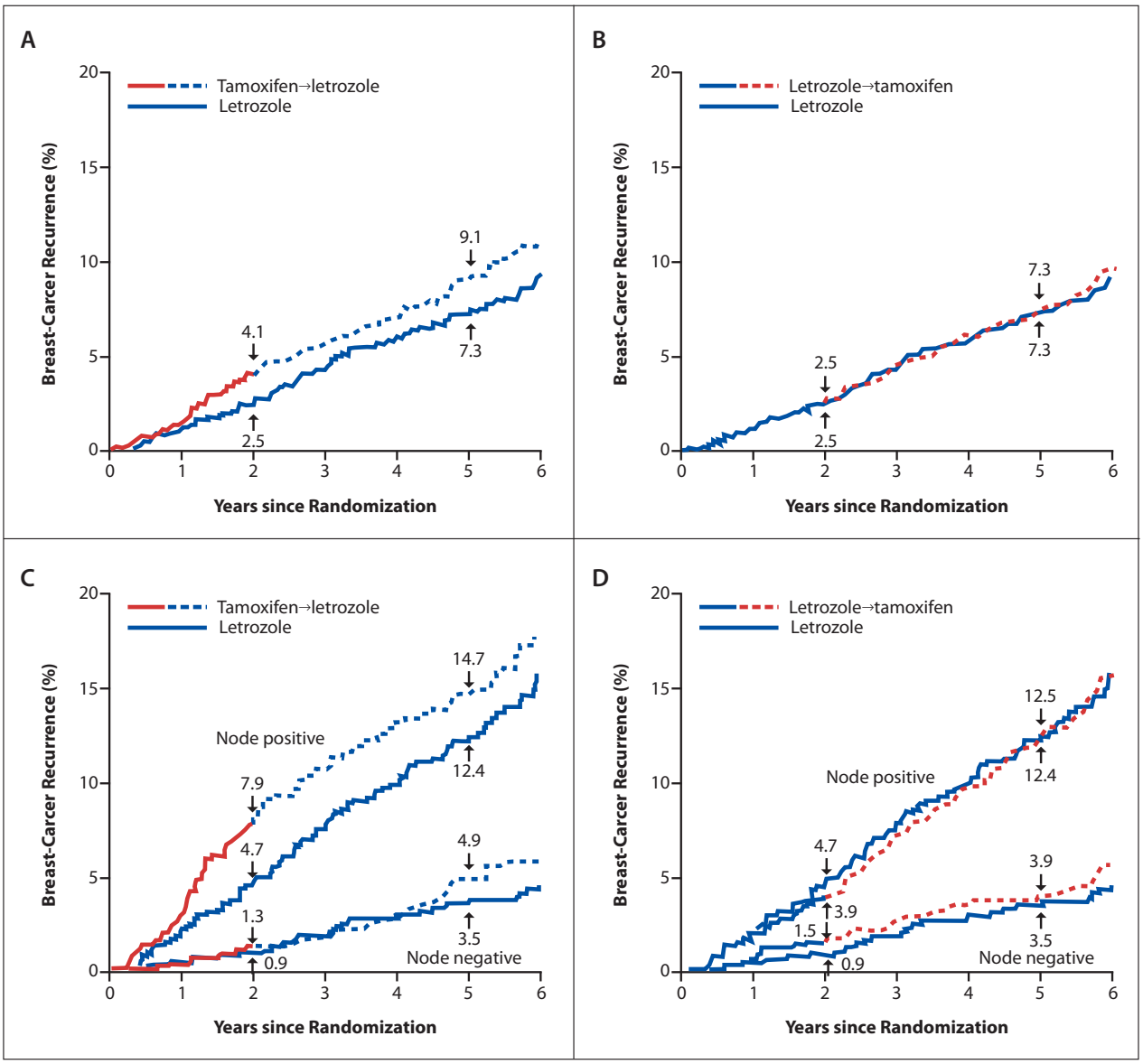

Рис. 1. *Кумулятивная частота «возврата» РМЖ при сравнении подгрупп:*
A — летрозол и тамоксифен;
B — летрозол — тамоксифен и летрозол;
C — тамоксифен — летрозол и летрозол в подгруппах N+ и N0;
D — летрозол — тамоксифен и летрозол в подгруппах N+ и N0

нительной терапии летрозолом достигло 55% (ОР = 0,45; 95% ДИ 0,27–0,43), в подгруппе N+ составило 39% (ОР = 0,61; 95% ДИ 0,45–0,84). Кроме того, при назначении летрозола отмечено достоверное увеличение выживаемости без отдаленных метастазов (ОР = 0,60; 95% ДИ 0,43–0,84, p = 0,002). Для всей популяции пациенток наблюдалась тенденция к улучшению ОВ в группе летрозола (ОР = 0,82; 95% ДИ 0,57–1,19), в прогностически неблагоприятной подгруппе — у больных с метастазами в лимфоузлы — увеличение продолжительности жизни от продленной адъювантной терапии летрозолом было достоверным (при оценке ОВ: ОР = 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98; p = 0,04).

Необходимо также отметить, что риск рецидива заболевания в группе плацебо с течением времени увеличивался, тогда как у пациенток, получавших летрозол, пик риска рецидива был отмечен примерно через 2 года после начала лечения с последующим уменьшением. Таким образом, в общей популяции пациенток коэффициенты риска неблагоприятных событий для безрецидивной и безметастатической выживаемости постепенно снижались с течением времени, преимущества летрозола были достоверными (p < 0,0001 и p = 0,0013 соответственно) [20].

Важно, что после первого анализа в 2003 г. пациенток группы плацебо стали *переводить на летрозол* (и, таким образом, они начали продленную адъювантную терапию с большим — до 6 лет — перерывом после окончания приема тамоксифена). Тем не менее и в этой группе продленная адъювантная терапия летрозолом улучшила отдаленные результаты, а выигрыш от отложенной на срок до 6 лет после окончания тамоксифена продленной адъювантной ГТ ИА был сходным с полученным в основной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что часть микрометастазов становятся резистентными к тамоксифену, однако остаются чувствительными к гормонотерапии ИА в течение длительного периода после прекращения тамоксифена.

Кроме того, на момент начала адъювантной терапии тамоксифеном часть пациенток была в пре- и перименопаузе, затем у них развилась менопауза, и они были включены в исследование MA.17. Дополнительный подгрупповой анализ показал, что больные с исходной пременопаузой имели даже больший выигрыш от продленной гормонотерапии летрозолом: при оценке БРВ для всей подгруппы с исходной пременопаузой снижение риска неблагоприятного события достигло 75% (ОР = 0,25; p<0,0001), у больных с исходной пременопаузой и метастазами в лимфоузлы — 63% (ОР = 0,37; p = 0,008); тогда как в подгруппе пациенток с исходной менопаузой снижение риска неблагоприятного события составило 31% (ОР = 0,69; p = 0,0008), у больных с исходной менопаузой и метастазами в лимфоузлы — 32% (ОР = 0,68; p = 0,032) [19].

Переносимость летрозола в режиме продленной адъювантной ГТ, как пишут авторы, была очень хорошей [20], наиболее распространенные НЯ были связаны с подавлением синтеза эстрогенов и включали приливы, миалгию, артралгию, аллопецию и остеопороз. Частота остеопороза в группах летрозола и плацебо составила 8,1 и 6% соответственно (p = 0,003), однако частота переломов была практически одинаковой (5,3% для летрозола против 4,6% для плацебо; p = 0,25).

Долгосрочные результаты исследования с медианой наблюдения за пациентками 6,3 года, опубликованные в 2016 г., подтвердили полученные ранее результаты [21]: показатель 5-летней БРВ (включающий как рецидив РМЖ, так и рак контралатеральной молочной железы) для летрозола и плацебо составил 95 и 91% соответственно (ОР = 0,66; p = 0,01). В группе летрозола отмечено впечатляющее снижение риска развития рака контралатеральной молочной железы — ежегодный показатель заболеваемости в группе летрозола составлял 0,21% (95% ДИ 0,10–0,32), в группе плацебо — 0,49% (95% ДИ, 0,32–0,67), ОР = 0,42; p = 0,007. Важно, что оценка качества жизни показала отсутствие существенных различий между группами летрозола и плацебо.

Таким образом, в рандомизированном исследовании III фазы MA.17 было показано, что продленная адъювантная ГТ летрозолом после окончания 5-летнего приема тамоксифена значимо улучшает отдаленные клинические исходы раннего РМЖ, включая достоверное увеличение выживаемости без отдаленных метастазов во всей популяции пациенток

(ОР = 0,60, 95% ДИ 0,43, 0,84; Р = 0,002) и общей выживаемости у больных с метастазами в лимфоузлы (ОР = 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98; р = 0,04). По итогам исследования стратегия продленной ГТ ингибиторами ароматазы была рекомендована для широкого клинического применения.

С учетом постоянно увеличивающегося контингента женщин, получающих длительную адъювантную терапию по поводу ГР+ ранний РМЖ, зарубежные эксперты высказались о необходимости информирования врачебного сообщества, включая не только онкологов, но и терапевтов, о профиле токсичности и возможных нежелательных явлениях, связанных со специфическим лечением [21].

Поскольку часть пациенток в настоящее время начинают получать ингибиторы ароматазы на первом этапе адъювантной гормонотерапии, были проведены исследования по продленному (дополнительному) назначению летрозола в смешанной популяции пациенток, включающей различные виды адъювантной эндокринной терапии в течение первых 5 лет. На конгрессе в Сан-Антонио в 2016 г. (SABCS 2016) доложены результаты рандомизированного исследования III фазы NSABP B-42, в котором оценили эффективность 5-летней дополнительной адъювантной гормонотерапии летрозолом после первых 5 лет адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и/или ингибиторами ароматазы [22]. В исследование включено 3966 пациенток (34% до 60 лет, 57% без метастазов в лимфоузлы, 39% ранее получали тамоксифен, 14% были HER-2/neu-позитивными), в анализ эффективности — 3923 пациентки с медианой наблюдения 6,9 года. Отмечена тенденция к снижению риска рецидива (включая локальный, региональный рецидив, отдаленные метастазы, другой рак и смерть по любой причине) в группе летрозола по сравнению с плацебо (ОР = 0,85; 95% ДИ 0,73–0,999; р = 0,048), показатели 7-летней БРВ составили 84,7% для летрозола и 81,3% для плацебо. Различий в ОВ не выявлено (ОР = 1,15; 95% ДИ 0,92–1,44; р = 0,22), 7-летняя ОВ составила 91,8 и 92,3% для летрозола и плацебо соответственно. Продленная (дополнительная) терапия летрозолом привела к достоверному улучшению выживаемости без РМЖ (как неблагоприятное событие учитывали любой рецидив заболевания или контралатеральный РМЖ): ОР = 0,71; 95% ДИ 0,56–0,89; р = 0,003. Существенных различий в частоте нежелательных явлений, включая переломы костей, не отмечено [22].

Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы IDEAL [23], результаты которого были опубликованы в январе 2018 г., изучили оптимальную продолжительность расширенной эндокринной терапии после начальной 5-летней адъювантной терапии у женщин в постменопаузе. Пациентки (n = 1824), которые на первом этапе получали любую адъювантную эндокринную терапию в течение 5 лет, были рандомизированы на 2 группы: первая получала дополнительную (продленную) адъювантную гормонотерапию летрозолом еще 2,5 года (n = 909), вторая — еще 5 лет (n = 915). При медиане наблюдения 6,6 года не отмечено существенных различий в ВБП (ОР = 0,92; 95% ДИ 0,74–1,16), ОВ (ОР = 1,04; 95% ДИ 0,78–1,38) и выживаемости без отдаленных метастазов (ОР = 1,06; 95% ДИ 0,78–1,45), однако 5-летний дополнительный прием летрозола был ассоциирован с достоверным снижением риска контралатерального РМЖ на 61% по сравнению с более короткой (2,5 года) продолжительностью продленной терапии (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,19–0,81) [23].

Заключение. Эндокринная терапия стала неотъемлемой частью адъювантного лечения раннего гормонозависимого рака молочной железы и показана при наличии эстрогеновых рецепторов в опухоли, а ингибиторы ароматазы «бросили вызов» считавшемуся ранее «золотым стандартом» 5-летнему приему тамоксифена для женщин в постменопаузе. В результате клинических исследований ИА доказали свое неоспоримое преимущество у пациенток этой группы и должны стать неотъемлемой частью стандартной эндокринной терапии постменопаузальных женщин с рецептор-положительным РМЖ. Одним из ингибиторов ароматазы является летрозол — нестероидный ингибитор ароматазы, который продемонстрировал достоверные преимущества по сравнению с тамоксифеном при раннем РМЖ у пациенток в постменопаузе. Важно, что максимальный выигрыш от адъювантного применения летрозола регистрируется при инициальном

назначении препарата по сравнению с его последовательным (после 2-х лет тамоксифена) использованием. Кроме того, недавно опубликованные данные длительного наблюдения за 46 138 больными ранним РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов (РЭ) показали, что даже при самой ранней T1N0M0 стадии РМЖ риск развития отдаленных метастазов после 5 лет адъювантной гормонотерапии (то есть в период от 5 до 14 лет после операции) является достаточно высоким и составляет 5, 8 и 10% для опухолей 1, 2 и 3 степени злокачественности соответственно, а риск любого (местного или отдаленного) рецидива — 12, 15 и 17% соответственно [24]. Летрозол обеспечил существенное улучшение долгосрочных клинических исходов при его назначении в режиме расширенной или продленной (после 5 лет) адъювантной гормонотерапии. Длительное наблюдение за пациентками подтвердило хорошую переносимость препарата, а фармакоэкономические исследования показали обоснованность его назначения. Таким образом, летрозол обладает доказанной высокой эффективностью, благоприятным профилем нежелательных явлений и может широко использоваться в адъювантной терапии гормонозависимого рака молочной железы в постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественые новообразования в России в 2015 г. (Заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М., 2017.
2. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. *Siegel R.L., Miller L.D., Jemal A.* Cancer Statistics 2018 // CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018 — doi: 10.3322 / caac.21442.
4. *Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Нургазиев К.Ш.* Обоснование стандартов лечения рака молочной железы / монография. — 2007. — С. 202–203.
5. *Mokdad A.H., Dwyer-Lindgren L., Fitzmaurice C.* et al: Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US counties, 1980–2014 // JAMA 317:388–406, 2017.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // Lancet 2005; V365: 1687–1717.
7. EBCTCG New advances in the treatment of breast cancer // SABCS 2007, Dec 13, 2007, San Antonio, TX.
8. *Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D.* et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 // Annals Oncol–2009, 20: 1319–1329.
9. *Geisler J., Haynes B., Anker G.* et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in randomized, cross-over study. // J Clin Oncol 2002; 20: 751–757.
10. *Geisler J., King N.B., Anker G.* et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients // Clin Cancer Res 1998; 4: 2089–2093.
11. *Miller W.R.* Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer // Best Pract and Res 2004, 18; 1:32.
12. *Saphner T., Tormey D.C., Gray R.* (1996) Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 14:2738–2746.
13. *Thurlimann B., Keshaviah A., Coates A.S., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J.F.*, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer // N Engl J Med 2005 Dec 29;353(26):2747–57.
14. *Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J.F.* et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. J Clin Oncol 2007 Feb 10; 25 (5): 486–92.
15. BIG 1–98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med. 2009;361:766–776.
16. *Константинова М.М., Белоусов Ю.Б.* Адъювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозола (Фемара) в ранней адъювантной терапии в Российской Федерации // Русский медицинский журнал. — 11.12.2007, № 25. — С. 1933.
17. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S.* et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer // N Engl J Med 2003; 349 (19): 1793–802.

18. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S.* et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in recaptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17 // J Natl Cancer Inst 2005; 97:1262–1271.

19. *Goss P., Ingle J., Martino S*. et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA17 Trial [abstract 13]. *Cancer Res.* 2009; 69 (24, suppl): 487s.

20. *Goss P.* Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. Breast Cancer Res 2007; 105 (Suppl 1): 45–53.

21. *Files J.A., Ko M.G., Pruthi S.* Managing Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Survivors: Not Just for Oncologists. Mayo Clin Proc. 2010 Jun; 85(6): 560–566.

22. *Mamounas E.P., Bandos H., Lembersky B.C.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology / NSABP B-42 // Abstr. S1–05.

23. *Blok E.J., Kroep J.R., Meershoek-Klein Kranenberg E.* et al. Optimal duration of extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006–05). J Natl Cancer Inst. 2018; 110 (1). — P. 40–48.

24. *Pan H., Gray R& G., Davies Ch.,* et al. Predictors of recurrence during years 5–14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) // ASCO 2016, J Clin Oncol 34, 2016 (suppl); abstr 505.

АВТОРЫ

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading research Associate of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru