

Ингибиторы и инактиваторы ароматазы - новые возможности эндокринотерапии больных раком молочной железы

ГУ "НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова"

В статье изложены современные представления о терапии рака молочной железы ингибиторами и инактиваторами ароматазы. Рассмотрены основные фармакологические группы препаратов, используемых для проведения гормонотерапии больным этой формой рака. Представлены данные многоцентровых клинических исследований и собственный материал по использованию препарата экземестан. Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы и инактиваторы ароматазы.

В последние годы все более широкое применение в клинической практике находит эндокринотерапия рака молочной железы (РМЖ) - метод наиболее щадящий в сравнении с цитостатическим лечением. Согласно современным концепциям, отбор больных для системной терапии базируется на совокупности клинических факторов и биологических характеристик опухоли, одним из которых является гормонорецепторный статус. Под последним подразумевается определенная концентрация рецепторов к эстрогенам или прогестерону на мембране опухолевой клетки. Эти рецепторы связывают женские половые гормоны, в результате чего происходит рост новообразования, т.е. для гормоночувствительных опухолей молочной железы эстрогены и(или) прогестерон являются факторами роста. У женщин в пременопаузе главным источником эстрогенов (преимущественно эстрадиола) являются яичники. В период менопаузы циркулирующие эстрогены образуются из андрогенов под воздействием фермента ароматазы. Ароматазно-энзимный комплекс - белок из семейства изоферментов цитохрома Р-450 (СУР) - это основной механизм синтеза эстрогенов при наступлении менопаузы. Действием фермента ароматазы обусловлена скорость и регуляция синтеза эстрогенов. Данный фермент определяется не только в яичниках, но и в жировой, мышечной, костной тканях, строме и эпителиальных клетках злокачественной опухоли. В результате процесса ароматизации в периферических тканях может образовываться около 100 мг эстрогена в течение суток, что является достаточным для поддержания концентрации эстрадиола в крови на уровне 10-20 нг/мл. Установлено, что фермент, способствующий превращению андрогенов в эстрогены не участвует в продукции глюкокортикоидов, андрогенов и минералокортикоидов [9, 14].

В основе всех методик гормонотерапии РМЖ лежит механизм предотвращения воздействия гормонов на клетки опухоли. С этой целью применяются следующие виды лечения: оперативное удаление источника продукции эстрогенов, прогестерона, например - овариэктомия. Ранее выполнялись адреналэктомия, гипофизэктомия. Другим видом эндокринотерапии является введение гормонов и их аналогов для подавления функции железы, например аналогов гонадотропного рилизинг-фактора (золадекс, диферелин). И наконец, наиболее перспективным средством гормонотерапии является воздействие на

гормональные рецепторы и фермент ароматазу. В качестве антиэстрогенных препаратов для терапии РМЖ наиболее широко используется тамоксифен. Однако, длительное использование препарата, а также применение у больных с выраженной сопутствующей патологией со стороны органов зрения, сердечно-сосудистой, свертывающей систем ограничивают широкое его клиническое применение.

В связи с этим возникла необходимость поиска лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Новые возможности эндокринотерапии больных РМЖ представились благодаря использованию препаратов, относящихся к группе ингибиторов и, в особенности, - ароматазы.
инактиваторов

Препараты данных фармакологических групп присоединяются к каталитической части фермента ароматазы. Подавление активности энзима агентами, взаимодействующими с цитохромной Р-450-частью ферментной системы, носит обратимый характер в том случае, если данные агенты имеют нестероидную структуру. Эти препараты -ароматазные ингибиторы. Их химические структуры представлены имидазолом, триазолами и др. соединениями. Ингибитором ароматазы первого поколения, ранее широко использовавшимся в клинической практике оказался аминоклутетимид (мамомит, ориметен). Клинические исследования показали, что применение аминоклутетимида в эндокринотерапии второй линии у больных распространенными формами РМЖ, резистентными к тамоксифену, либо с признаками возврата болезни после периода эффективного лечения этим антиэстрогеном, вновь приводило к регрессии опухоли приблизительно в 20-30% случаев, но с серьезными побочными реакциями. С целью избежания развития надпочечниковой недостаточности при лечении мамомитом требовалось назначение глюкокортикоидов. Ограничили применение аминоклутетимида и такие побочные эффекты как сонливость, летаргия, выраженные рвота.
тошнота,

В настоящее время синтезированы и используются в практическом здравоохранении нестероидные ингибиторы ароматазы последнего поколения: анастрозол (аримидекс), ворозол, летрозол (фемара).

Аримидекс (2,2'[5-91Н - 1,2,4-триазол-1-метил)-1,3 фенилен] бис(2-метилпропионитрил)) - является конкурентным ароматазным ингибитором и вызывает только временную блокаду данного фермента.

В двух исследованиях "Европейском" (в нем приняли участие государства Европы, страны Южной Америки и Австралия) и "Североамериканском" (участвовали Канада и США) сравнили эффективность аримидекса и препарата группы прогестинов мегестрол ацетата в лечении больных метастатическим РМЖ. При рассмотрении данных по выживаемости через 31 месяц от начала лечения, оказалось, что в группе больных, принимавших аримидекс в дозе 1 мг, медиана общей выживаемости составила 26,7 месяца, а при приеме мегестрола ацетата - 22,5 месяцев; 2-летняя выживаемость в группе аримидекса составила

56%, в группе мегестрола - 46%. Был сделан вывод, что аримидекс обеспечивает достоверное повышение выживаемости по сравнению с препаратами прогестинового ряда при лечении больных в менопаузе с распространенным РМЖ. Применение аримидекса дает объективный ответ в более чем 40% случаев, при этом достигается длительная стабилизация. При сравнении данных, полученных при использовании аримидекса в дозе 1 и 10 мг, показано, что увеличение дозы не приводит к улучшению результатов лечения по всем показателям [15].

Европейское исследование включало 668 больных в менопаузе, страдающих метастатическим РМЖ. В первой группе 340 больным был назначен аримидекс, а в другой группе - 328 пациенток получали тамоксифен. Оба метода эндокринотерапии оказались равноэффективными в отношении частоты положительного лечебного эффекта и времени до начала прогрессирования, однако в группе больных, лечившихся тамоксифеном, значительно чаще регистрировались тромбэмболические осложнения.

Особый интерес представляют данные об эффективности аримидекса в качестве неоадьювантной гормонотерапии. Медиана уменьшения размера опухоли после неоадьювантного лечения аримидексом, по данным M.I. Dixon, составляет 80,5%. Исследования в этом направлении продолжаются [19].

Другим, используемым в клинической практике ингибитором ароматазы является фемара [4,4'-(14-1,2,4;-триазол-1ил,метил)бисбензонитрил]. По способности ингибировать ароматазу *in vitro*, данный препарат в 200 раз активнее аминоклотиетимида и в 19 раз более активен, чем аримидекс.

Исследования последних лет дают основание заключить, что использование фемары для лечения метастатического РМЖ целесообразно в качестве как первой, так и второй линии эндокринотерапии при условии гормоночувствительности опухоли. Эффективность лекарственного средства сравнивалась с таковой тамоксифена, используемого в качестве первой линии терапии у больных диссеминированным РМЖ в менопаузе. При использовании фемары время до прогрессирования опухолевого процесса составило 9,4 месяца, а при применении тамоксифена - 6 месяцев ($p < 0,0001$). Общая эффективность фемары составила 32% в сравнении с 21% от лечения тамоксифеном. А продолжительность периода, в течение которого больные могли ограничиться только эндокринотерапией с фемарой без использования цитостатиков, составила 16 месяцев; при приеме тамоксифена этот период составил 9 месяцев ($p = 0,0001$). Это позволило сделать вывод о преимуществе ароматазного ингибитора фемары перед антиэстрогенным препаратом тамоксифеном, назначаемых в качестве первой линии терапии больным метастатическим РМЖ [8].

Использование препарата фемары в качестве второй линии гормонотерапии у больных с признаками возврата болезни после приема тамоксифена, по данным различных авторов, приводит к достижению лечебного эффекта у 16-24% пациенток. Продолжительность времени до прогрессирования при этом

Показаны преимущества фемары в сравнении с тамоксифеном при проведении неоадьювантной гормонотерапии - (55% против 36% соответственно, $p < 0,001$) [5, 7].

Принципиально новым и наиболее перспективным в лечении РМЖ на сегодняшний день представляется инактиватор ароматазы - экземестан (аромазин).

Аромазин (6-метиленаандроста-1,4-диен-3,17-дион) сходен по биохимической формуле с андростендионом и по механизму действия является стероидным инактиватором ароматазы "суицидного" типа, поскольку, связываясь с активным участком фермента ароматазы, необратимо блокирует его. В результате такой блокады не происходит конверсия С-19-андрогенов в ароматические С-18-эстрогенные стероиды в периферических тканях и в тканях опухоли молочной железы. Аромазин, в отличие от аминоглютетимида не влияет на синтез стероидов надпочечников, в связи с чем при назначении данного препарата не требуется заместительная терапия глюкокортикоидами. Препарат рекомендуется принимать в дозе 25 мг ежедневно. В высоких дозах данное лекарственное средство способно проявлять незначительную андрогенную активность (которая обусловлена образованием 17-гидроксипроизводного экземестана). Прием аромазина по принципу обратной связи приводит к увеличению лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза и, к снижению концентрации эстрогенов. При лечении экземестаном происходит дозозависимое уменьшение содержания эстрона, эстрадиола и эстрона сульфата. Уменьшение концентрации эстрогенов в сыворотке крови у больных РМЖ в состоянии менопаузы проявляется при приеме препарата в дозе 5 мг и достигает максимума (снижение более чем на 90%) при его приеме в дозе 10-25 мг. Максимальное снижение уровня эстрогенов регистрируется в течение 3-х дней. Общий уровень ароматазы снижается при этом на 98%. Метаболизм экземестана происходит путем окисления метиленовой группы в положении 6 при участии изофермента СУР 3А4 и(или) путем восстановления 17-кетогруппы под воздействием альдокеторедуктаз с образованием неактивных или малоактивных метаболитов.

Изучение терапевтического действия аромазина продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата в многочисленных клинических испытаниях у больных метастатическим РМЖ, опухоли у которых оказались нечувствительными к одному и более видам предшествующей гормональной терапии [6, 11, 13, 16, 17].

В результате исследований, проведенных в США (128 больных) и в Европе (137 больных) доказана эффективность инактиватора ароматазы при прогрессировании опухолевого процесса у больных метастатическим РМЖ после предшествующей терапии тамоксифеном. Пациентки были распределены на группы по следующим критериям: а) лечение тамоксифеном либо вообще не

дало результата, либо сначала болезнь стабилизировалась, но вскоре снова стала прогрессировать; б) болезнь продолжала развиваться на фоне применения тамоксифена или же период стабилизации не превышал 6 месяцев; в) рецидивы развивались в течение 12 месяцев после прекращения адъювантной терапии тамоксифеном. Среди больных с гормоночувствительными опухолями (положительная реакция на определение уровня к рецепторам эстрадиола и прогестерону) положительный лечебный эффект достигнут в 56% случаев, в то время, как среди пациенток с неустановленным рецепторным статусом опухоли - в 35% случаев. Полная и частичная регрессии опухоли отмечены при этом в 23,4% случаев; суммарный лечебный эффект - в 47,4%; стабилизация - у 38% больных. Среди пациенток с преимущественным поражением мягких тканей показатель объективного ответа на лечение оказался выше, чем среди тех, у кого были поражены преимущественно висцеральные органы [10,12].

Анализ субъективного эффекта в результате лечения ароматазином, показал, что данный препарат благоприятно влияет на жизненный статус, а также на степень выраженности симптомов и признаков болезни.

Широкое международное исследование, включавшее 241 пациентку диссеминированным РМЖ, предполагало оценку эффективности экземестана у больных с опухолями нечувствительными к аминоглутетимиду или любым нестероидным ингибиторам ароматазы (летрозолу, ворозолу, анастрозолу). Более 90% больных, включенных в это исследование проводилось, не менее двух видов предшествующей гормональной терапии. Спустя 24 недели частота общего лечебного эффекта составила 24,3% медиана его продолжительности составила 37 недель. У больных, опухоли у которых оказались ранее не чувствительны к фемару и аримидексу, частота общего лечебного эффекта зарегистрирована в 20,4% случаев [10].

В настоящее время продолжается в рамках III фазы рандомизированное исследование EORTC, сравнивающее эффективность применения ароматазина и тамоксифена в качестве препаратов первого ряда при далекозашедшем опухолевом процессе. При лечении экземестаном полная и частичная ремиссии отмечены в 45% случаев, в то время как при приеме тамоксифена - в 14%; медиана периода до прогрессирования составила 8,9 мес и 5,2 мес соответственно [2].

Продолжается также клиническое исследование: "Экземестан против тамоксифена - предоперационная гормонотерапия постменопаузальных больных РМЖ". Продолжительность неоадъювантной гормонотерапии 3 месяца. При клинической оценке эффективности величина общего объективного ответа опухоли на эндокринотерапию ароматазином оказалась почти в 2 раза выше, чем на лечение тамоксифеном (90,5% против 48,4%, $p=0,049$). Важным критерием эффективности неоадъювантного лечения является частота выполнения органосохраняющих операций у больных, которым планировалось выполнение мастэктомии. В этом исследовании после завершения предоперационного лечения органосберегающие операции (сегментарная резекция, квадрантэктомия

с лимфаденэктомией) выполнены у 31,6% пациенток, лечившихся экземестаном, только у 13,3% больных, принимавших тамоксифен ($p=0,048$) [4].

Проводятся исследования, предполагающие сравнение аромазина и неoadъювантной полихимиотерапии у больных с операбельными формами РМЖ. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что эффективность предоперационной цитостатической терапии значительно ниже при рецептор-положительных опухолях в сравнении с рецептор-отрицательными у пациенток, принимавших экземестан [18].

В ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова проводится проспективное рандомизированное исследование, результаты которого позволят сравнить эффективность аромазина, используемого в качестве адъювантной гормонотерапии у больных операбельным РМЖ в менопаузе в сравнении с тамоксифеном. В исследование включены пациентки в возрасте от 52 до 75 лет. Степень распространенности опухолевого процесса T1-4N1-3M0. На первом этапе всем больным выполнялось хирургическое лечение: мастэктомия либо органосохранная операция в сочетании или без лучевой терапии. В дальнейшем все больные рандомизировались на 2 группы: одна из них (77 чел.) в качестве адъювантного лечения получала стандартную антиэстрогенотерапию - тамоксифен по 20 мг ежедневно, второй (75 чел) - проводилось лечение экземестаном в дозе 25 мг. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 46 месяцев. К моменту начала проведения адъювантной гормонотерапии у 35 (45,5%) больных первой группы и у 39 (52%) больных второй группы диагностирована сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой, костной, нервной систем, органов зрения. В обеих группах были пациентки с инфарктом миокарда в анамнезе. За наблюдаемый период у 8 (10,4%) больных на фоне адъювантной гормонотерапии тамоксифеном зарегистрирован возврат болезни: отдаленные метастазы и рецидивы опухоли в послеоперационной зоне. В группе, принимавшей аромазин прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 3(4%) больных. Отмечена тенденция к лучшей переносимости экземестана в сравнении с тамоксифеном.

Таким образом, следует полагать, что новые возможности в эндокринотерапии РМЖ откроются благодаря широкому применению в клинической практике ингибитора ароматазы - аромазина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М.А. Фемара - новые возможности гормонотерапии больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы в менопаузе при исчерпанном эффекте тамоксифена или устойчивости к антиэстрогенам // Современная онкология. - 1999. - Т. 1. - № 1.- С. 1-12.
2. Макаренко М.П. Аромазин (экземестан): обзор данных по клинической эффективности и безопасности // Современная онкология. - 2002. - Т. 4. - № 2.- С. 1-9.

3. Переводчикова Н.И. Фемара (летрозол) в продленной адъювантной гормонотерапии при раке молочной железы у женщин в менопаузе // Современная онкология. - 2004. - Т. 95. - № 18.- С. 30-32.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.А. Новые данные о применении экземестана в лечении рака молочной железы // Вопр. Онкологии. - 2004. - № 6. - Т. 50. - С. 1-8.
5. Dixon J., Anderson T., Miller W. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective // Europ. J. Cancer. - 2002. - Vol. 38. -P. 2214-2221.
6. Dixon J.M. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer // Expert Opin. Pharmacother. - 2004. - Vol. 5. - P. 307-316.
7. Eirmann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Semiglazov V.F. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study // Ann Oncol. - 2001. - Vol. 12. - P. 1527-1532.
8. Hamilton A., Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10. - P. 377-384.
9. Jensen E.V., Jordan V.C. The estrogen receptor: a model for molecular medicine // Clin. Cancer Res. - 2003. -Vol. 9. - P. 1980-1989.
10. Carlini P, et al. Exemestane is an effective 3rd line hormonal therapy for postmenopausal metastatic breast cancer patients pretreated with 3rd generation nonsteroidal aromatase inhibitors. Ann of Oncol 13(suppl. S):48:abstr. 171P.
11. Jones S, et al. Multicenter, phase II trial of Exemestane as third-line hormonal therapy of post-menopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:3418-25.
12. Kaufmann M, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. J Clin Oncol 2000;18:1399-411.
13. Lonning P, et al. Activity of Exemestane (Aromasin) in breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234-44.
14. Miller W., Ingle J. Endocrine therapy in breast cancer.-New York: Marcel Dekker, 2002. - 378 p.
15. Nabholz J., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial // J. Clin. Oncol. 2000. - Vol. 18. - P.

16. Paridaens R, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of Exemestan versus Tamoxifen as first-line hormonal therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391-98.
17. Paridaens R, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc ASCO* 2004, abstr. 515.
18. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer // *Annual Meeting Proc. ASCO.-New Orleans, 2004. - Vol. 23. - P. 7 (Abstr. 519).*
19. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients // *The Breast. - 2003. - Vol. 12. - P. 87 (S39).*