

# Сравнение эффективности неoadъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы Летромарой и неoadъювантной химиотерапии у пациенток с раком молочной железы в постменопаузе

Ю.Д. Потоцкий, А.Г. Ткачук, О.И. Чудная

Областной маммологический центр КУ «КОД ДОР», г. Днепрпетровск

Все больше внимания уделяется изучению применения химиотерапии или гормонального лечения до хирургического вмешательства у больных с раком молочной железы (РМЖ) и потенциально операбельными опухолями. Предоперационная химиотерапия первичного РМЖ с целью последующего выполнения органосохраняющих операций применяется все чаще как весьма эффективное лечение. В ряде рандомизированных исследований показано, что безрецидивная и общая выживаемость в группах больных, подвергавшихся неoadъювантной химиотерапии, оказалась не ниже, чем у больных, получавших такую же химиотерапию, но в адъювантном режиме, т.е. после операции. Однако наиболее часто применяемые режимы комбинированной химиотерапии сопровождаются достаточно высокой частотой побочных токсических эффектов (миелосупрессия, алопеция, мукозиты).

У пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и наличием сопутствующих заболеваний желательны альтернативные стратегии лечения первичного РМЖ. У таких больных применение относительно нетоксичной и хорошо переносимой гормональной терапии до операции может способствовать более частому выполнению органосохраняющих операций в случаях, когда первоначально эти опухоли казались слишком крупными для выполнения таких ограниченных хирургических вмешательств, при этом минимизируются побочные токсические эффекты лечения.

В нескольких исследованиях было показано, что дооперационное лечение тамоксифеном, как правило, сопровождается уменьшением размера первичной опухоли у больных в постменопаузе с РЭ+ опухолями. При этом, однако, не выявлено заметного влияния предоперационной терапии тамоксифеном на общую или безрецидивную выживаемость; контроль заболевания при длительном наблюдении после операции оказался неудовлетворительным. Несмотря на то что тамоксифен в целом переносится неплохо, все же «нежелательные эффекты» (включая повышение риска рака эндометрия, тромбоэмболии и др.), хотя и редко встречающиеся, могут иметь серьезные клинические последствия.

Таким образом, необходимы более легко переносимые альтернативные виды терапии больных РМЖ в постменопаузе. Одним из таких новых вариантов лечения является применение нового поколения препаратов для гормонотерапии РМЖ – ингибиторов ароматазы – фемара (летрозол), аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан).

У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники, служащие объектом для лучевой деструкции или хирургического удаления при распространенном РМЖ. Однако основными источниками эстрогенного биосинтеза в постменопаузе становятся экстрагонадные органы и ткани: жировая клетчатка, кожа, мышцы и сама опухоль.

Альтернативным подходом к лечению становится разработка терапии, подавляющей «трофический» эффект эстрогенов независимо от источника их продукции. К ним, в частности, относится применение препаратов, ингибирующих или инактивирующих биосинтез эстрогенов (так называемых антиароматазных агентов). Данная стратегия в настоящее время считается особенно привлекательной. Ее эффект достигается путем специфического блокирования последней ступени биосинтеза эстрогенов – конверсии андрогенов в эстрогены с помощью фермента ароматазы. Первичная, или неoadъювантная, терапия может принести значительную клиническую пользу у больных РМЖ. К преимуществам неoadъювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы; уменьшение массы опухоли и, соответственно, объема выполнения оперативного этапа; определение индивидуальной чувствительности опухоли к использованным противоопухолевым агентам.

Известно, что клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Важность этого факта состоит в том, что он позволяет в случаях резистентности опухоли определить оптимальный подход при назначении адъювантного лечения. Эффективность предоперационной терапии может служить одним из критериев прогноза при местно-распространенном РМЖ. При выраженном клиническом эффекте рецидивы и метастазы возникают реже и сроки их появления увеличиваются.

**Цель** нашего исследования – оценить сравнительную эффективность неoadъювантной гормональной терапии (НГТ) ингибитором ароматазы Летромарой и неoadъювантной полихимиотерапии у пациенток с РМЖ в постменопаузе и возможность выполнения в последующем органосохраняющего лечения, а также экономическую эффективность различных неoadъювантных схем лечения, качество жизни в процессе лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 2 группы больных по 30 в каждой в возрасте 50–70 лет в менопаузе не менее 3 лет с наличием в молочной железе опухоли (по данным маммограммы и УЗИ) от 2 см и более и со стадией заболевания T1-3N0-2M0, положительным рецепторным статусом (ER(+), PR(+)) > 50 fmol/mg) и экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (Her-2/neu) не более (+1). Всем больным было проведено обследование, включающее: УЗИ молочной железы, подмышечных и надключичных областей (до и после неoadъювантного лечения с оценкой эффекта); маммографию (до и после неoadъювантного лечения с оценкой эффекта); рентгенографию органов грудной клетки; осмотр гинеколога; УЗИ

органов брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза (TV-датчиком); морфологическую верификацию опухоли путем трепанбиопсии с определением гистологической структуры опухоли, экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) и рецепторов эпидермального фактора роста (Her-2/neu); пункционную биопсию регионарных лимфоузлов (при увеличении последних).

Пациентки в группах были рандомизированы по дате первичного обращения в КОД (по четным дням – пациентки включаются в I группу, по нечетным – во II группу). В зависимости от полученного эффекта пациентам было назначено хирургическое лечение в объеме органосохраняющей операции или радикальной мастэктомии.

После получения окончательного патогистологического заключения были оценены факторы прогноза (степень лечебного патоморфоза опухоли, количество и степень поражения удаленных лимфатических узлов и т.д.) для определения тактики дальнейшего адьювантного лечения. Полученные результаты были подвергнуты медико-статистическому анализу.

Критерии отбора пациенток

Возраст: 50–70 лет

Менопауза: не менее 3 лет

Стадия заболевания: T1-3 N0-2 M0

Рецепторный статус: ER(+), PR(+) > 50 fmol/mg

Экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста: (0)-(+1)

Группы пациенток: I группа – женщины, которым будет проводиться НГТ Летромарой в течение 8–12 нед.

II группа – женщины, которым будет проводиться неoadьювантная полихимиотерапия (НПХТ) по схемам FАС или АС.

Были получены следующие результаты:

в I группе 1-я степень лечебного патоморфоза была в 25%, 2-я – в 38%, 3-я – в 32%. Не выражен – в 5% случаев.

во II группе 1-я степень лечебного патоморфоза наблюдалась в 29%, 2-я – в 41%, 3-я – в 28%. Не выражен – в 2% случаев.

#### Клинически и по дополнительным методам исследования

	УЗИ		МГ		Клинически	
	НГТ, %	ПХТ, %	НГТ, %	ПХТ, %	НГТ, %	ПХТ, %
Отр. д-ка	2	2	2	2	2	2
Стабил.	49	49	45	40	49	50
Ч/р	34	28	35	38	30	31
П/р	18	20	20	20	19	19

Субъективная оценка переносимости лечения: в I группе 100% пациенток отметили переносимость как хорошую, во II группе 10% женщин отметили переносимость как удовлетворительную и 90% – как неудовлетворительную.

При объективной оценке переносимости лечения у пациенток, получавших Летромару, в 2% случаев отмечалось ухудшение показателей свертываемости крови, не отражаемых клинически. В то время как в группе пациенток, получавших полихимиотерапию (ПХТ), в 90% случаев было ухудшение показателей коагулограммы, из них в 2% проявляющихся клинически в виде острого флебита, миелосупрессии, мукозита. В 100% – алопеция, тошнота и депрессия.

Фармакоэкономические аспекты. Прямые медикаментозные затраты при проведении 12-недельной НГТ Летромарой составляют в среднем 2205 грн. для одного пациента. Стоимость неoadьювантной химиотерапии по схеме FАС может составлять от 1044 до 3400 грн. для одного пациента (в зависимости от используемых препаратов). Также прямые медикаментозные затраты при проведении химиотерапии будут включать затраты на лечение побочных эффектов, связанных с токсическим действием препаратов (затраты на противорвотную терапию, гепато- и кардиопротекцию и т.д.). Довольно значимыми могут быть затраты, связанные с необходимостью пребывания пациентов в стационаре во время получения химиотерапии (затраты на инструментальные и лабораторные диагностические мероприятия, работа медицинского персонала, койко-дни). Немаловажным фактом является то, что неудовлетворительная переносимость препаратов для ПХТ значительно снижает качество жизни пациентов, нанося им серьезный моральный ущерб. Все вышеперечисленные аспекты обязательно должны учитываться специалистами при принятии решения о методе неoadьювантной терапии наряду с клиническими.

Таким образом, на основании вышеперечисленного можно сделать вывод, что неoadьювантное лечение Летромарой по клиническим и патоморфологическим результатам не уступает ПХТ, а по переносимости и частоте побочных эффектов имеет существенное преимущество. Влияние неoadьювантной терапии Летромарой у женщин в менопаузе на выживаемость и безрецидивный период оценить на данный момент пока не представляется возможным, но за всеми пациентками будет проводиться диспансерное наблюдение, согласно существующим рекомендациям с последующим анализом полученных данных.

