М.А. Лившиц, Б.В. Васильев, К.Д. Гусейнов

Применение летрозолола при раке яичников

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Приведены данные литературы и собственные наблюдения о применении летрозолола при раке яичников. Показана его эффективность у части больных с эстрогенрецептор-положительными опухолями. Обсуждены возможные показания к применению летрозолола у больных раком яичников. Необходимы дальнейшие исследования для получения более определенных критериев назначения летрозолола у этой категории больных.

Ключевые слова: рак яичников, гормонотерапия, ингибиторы ароматазы, летрозол

Несмотря на значительные успехи хирургического лечения в достижении полной или оптимальной циторедукции опухолей яичников и химиотерапии, включающей интраперитонеальный компонент, достижения ограничиваются, в основном, большей длительностью безрецидивного периода. Отдаленные результаты лечения рака яичников существенно не изменились. Так, по данным Jemai et al. [6] 5-летняя выживаемость к 2008 г. по сравнению с 1975 г. улучшилась только на 8%. Отсюда следует, что традиционные подходы к лечению в значительной степени себя исчерпали. Основное внимание исследователей сфокусировано на попытках индивидуализации лечения больных на основании изучения данных о молекулярно-биологических и генетических особенностях опухолей яичников. В плане такой таргетной терапии при раке яичников применяются препараты, направленные на подавление неоангиогенеза, воздействие на рецепторы эпидермального фактора роста, ингибиторы мультиткиназ, ингибиторы поли (АДФ-рибозы) полимеразы и др. [1].

К таргетной терапии приближается, в известной мере, и проводимая с учетом рецепторного статуса опухоли гормонотерапия. Последняя применялась, как правило, у больных раком яичников при распространенном опухолевом процессе после неэффективной химиотерапии и без учета рецепторного статуса опухоли. Соответственно и эффективность ее была не высока. Тем не менее, имеется значительное количество публикаций, свидетельствующих о положительном влиянии гормонотерапии при раке яичников. С учетом роли эстрогенов в патогенезе рака яичников, значительной частоты обнаруже-

ния рецепторов эстрогенов в опухолевой ткани, наибольшее внимание при гормонотерапии рака яичников уделялось прогестинам, антиэстрогенам, преимущественно, тамоксифену, а в последнее время ингибиторам ароматазы (ИА) и в частности, летрозолу.

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о стимулирующем влиянии эстрогенов на пролиферацию клеточных линий эстрогенрецептор-положительных (РЭ+) вариантов рака яичников и о блокировании этого влияния антиэстрогенами, такими как тамоксифен. В эстрогенрецептор-отрицательных (РЭ-) опухолях подобный эффект не отмечался [8]. Летрозол, являющийся селективным нестероидным ингибитором ароматазы, подавляющим синтез эстрогенов из андрогенов, способен быстро снизить уровень циркулирующих эстрогенов у постменопаузальных женщин на 95% [10].

В сводном обзоре эффективности тамоксифена при рецидивах рака яичников объективный эффект отмечен у 10 %, а стабилизация у 23% больных [16], хотя в отдельных публикациях сообщается о достижении 18% полных или частичных ремиссий, а также стабилизации у 32% больных [4].

Значительный опыт гормонотерапии при раке молочной железы показал наряду с эффективностью тамоксифена и некоторые его недостатки: стимулирующее влияние на эндометрий, потенциально угрожающее развитием рака эндометрия, возможность тромбоземблических осложнений. Проведенные рандомизированные исследования у больных раком молочной железы выявили более высокую эффективность ИА третьего поколения (летрозолола, анастрозолола) по сравнению с тамоксифеном [2,11]. Этим объясняется тот факт, что ИА занимают более видное место при гормонотерапии рака молочной железы второй и даже первой линии.

Что касается рака яичников, то конкретные исследования по сравнению эффективности тамоксифена и ингибиторов ароматазы пока отсутствуют. Число сообщений по применению летрозолола невелико и, в основном, представлены исследования II фазы. Так, Papadimitriou et al. [14] среди 27 больных с рецидивами в 15% случаев рака яичников, леченных летрозололом по 2,5 мг/день, выявили объективный ответ. Ramirez et

al. [15] сообщили о результатах лечения летрозолом 33 больных рецидивами резистентных к препаратам платины и таксанам карцином яичников преимущественно после трех линий химиотерапии. У одной больной достигнута частичная ремиссия, у 7 – стабилизация. Общий положительный эффект отмечен у 26% больных.

Большой интерес для оценки эффективности летрозола при раке яичников представляют два исследования группы исследователей из Эдинбургского Университета, опубликованные в 2002 [16] и 2007 [3] гг. Первое из них касается результатов лечения летрозолом 60 больных рецидивами рака яичников без предварительного учета их рецепторного статуса. По критериям Rustin [16] частота ремиссий составила 9%, а стабилизация продолжительностью не менее 12 недель 25%. Сопоставление эффекта лечения и рецепторного статуса больных показало, что положительный эффект наблюдался только у больных с высокими показателями содержания рецепторов эстрогенов в опухоли, и, по мнению авторов, эта категория больных является чувствительной к гормонотерапии летрозолом. Именно такая группа из 42 больных с рецидивами рака яичников с заведомо высоким показателем содержания РЭ была включена во второе исследование. Больные подвергались такому же лечению, результаты которого оценивались по аналогичным критериям. Оказалось, что частота ремиссий во второй группе возросла до 17% против 9%, а стабилизаций – до 36% против 25%. У всех больных с положительной реакцией на лечение летрозолом был низкий уровень HER2 и низкий уровень виментина в отличие от больных, резистентных к гормонотерапии. Лечение летрозолом переносилось, как правило, хорошо. Из побочных эффектов отмечены приливы, быстрая утомляемость, тошнота, кожная сыпь. Заслуживает внимания большая частота больных, чувствительных к летрозолу, среди пациенток с эндометриоидной карциномой яичников по сравнению с серозной карциномой (соответственно 4 из 11 и 4 из 43 пациенток) [3].

В этом свете примечательно сообщение Рап и Као [13] о двух наблюдениях успешного применения летрозола у больных РЭ+ эндометриоидной аденокарциномой IIIc стадии. У больной 52 лет, подвергшейся оптимальной циторедуктивной операции и химиотерапии паклитаксолом и карбоплатином, летрозол был назначен после обнаружения при ревизионной лапаротомии резидуальной опухоли. Больная находится в состоянии ремиссии более 30 месяцев.

Вторая больная, 47 лет получала летрозол после оптимальной циторедукции, 3-й линии химиотерапии и удаления рецидивной опухоли. Ремиссия у этой больной продолжалась так-

же 30 месяцев. По мнению авторов, большая чувствительность эндометриоидной карциномы яичников к летрозолу связана с выявляемой в ней более высокой активностью ароматазы по сравнению с опухолями других гистотипов [8], а также обусловлена морфологическим сходством опухоли с весьма чувствительным к эстрогенам эндометрием. Имеются данные о наибольшей чувствительности к тамоксифену рецидивов эндометриоидной карциномы по сравнению с рецидивами опухолей яичников другого морфологического строения [10]. Однако, выявить зависимость чувствительности к летрозолу от гистотипа опухоли по результатам лечения двух значительных групп больных раком яичников не представилось возможным [14,17].

Среди наших собственных наблюдений полная клиническая ремиссия, продолжающаяся более 3 лет, была достигнута у больной 48 лет с повторным рецидивом РЭ+ низкодифференцированной аденокарциномы яичников железисто-солидного и сосочкового строения IV стадии после субоптимальной циторедуктивной операции, послеоперационной полихимиотерапии по схеме CAP и 6 линий химиотерапии препаратами карбоплатин, вепезид, топотекан, паклитаксел, гемзар, оксалиплатин по поводу прогрессирующего заболевания.

К моменту назначения летрозола после безуспешной химиотерапии препаратом оксалиплатин у пациентки зарегистрировано очередное прогрессирование болезни, проявляющееся в выявленных при ультразвуковом исследовании метастазах в лимфатических узлах правой подвздошной области общими размерами 26x18 мм, а также в повышении уровня СА-125. Летрозол был назначен в обычном режиме по 2,5 мг ежедневно.

При обследовании через 2 мес. после начала гормонотерапии метастазы в лимфатических узлах не визуализировались, показатель СА-125 нормализовался. При дальнейшем прослеживании за больной в течение 3 лет данных за рецидив заболевания не получено. Лечение сопровождалось умеренно выраженными приливами.

В то же время у двух других наблюдавшихся нами больных 46 и 52 лет с рецидивом РЭ+ смешанной серозной и эндометриоидной аденокарциномы яичников после 6 линий химиотерапии у первой и с рецидивом РЭ+ серозной цистаденокарциномы яичников после 4 линий химиотерапии у второй гормонотерапия летрозолом оказалась безуспешной. В обоих случаях ко времени назначения летрозола у больных имелся распространенный опухолевый процесс с метастатическим поражением печени у одной и метастазами в надключичные лимфатические узлы у другой.

Различные механизмы действия селективного модулятора рецепторов эстрогенов- тамоксифена, непосредственно воздействующего на рецепторы эстрогенов и селективного нестероидного ингибитора ароматазы летрозолола, подавляющего синтез эстрогенов из андрогенов, предполагает отсутствие перекрестной резистентности препаратов, что позволяет их эффективное совместное применение.

Это хорошо иллюстрирует сообщение Kothari et al. [7] об успешном последовательном применении ингибиторов ароматазы летрозолола, анастрозолола и антиэстрогена фулвестрана, обусловивших ремиссию продолжительностью 28 мес. у больной РЭ+ раком яичников III стадии после 3-х линий химиотерапии.

Данные об эффективности комбинации летрозолола с химиотерапевтическими препаратами в доступной литературе не представлены, однако имеющиеся сведения об отсутствии преимущества сочетания тамоксифена с химиотерапией перед одной химиотерапией делают сомнительной перспективность этой комбинации.

Опубликованные недавно Faratian et al. [4] экспериментальные данные о выраженном подавлении трастузумабом в сочетании с летрозололом опухолевого роста нескольких линий рака яичников позволяет предположить эффективность этого сочетания в клинике. Противоопухолевый эффект комбинации превосходил воздействие обоих компонентов в отдельности.

Несмотря на ограниченное число исследований, касающихся применения летрозолола при раке яичников, из имеющихся сообщений и наших собственных наблюдений следует, что летрозолол может быть эффективен у некоторой части больных с РЭ+ опухолями. Хотя частота достигаемых полных и частичных клинических ремиссий была невелика, однако около 20-30% больных имели стабилизацию опухолевого процесса, в отдельных случаях продолжающуюся в течение 2-3 лет.

На основании представленных данных можно предполагать, что летрозолол может быть показан больным РЭ+ раком яичников II-III стадии после оптимальной циторедуктивной операции и послеоперационной химиотерапии для увеличения продолжительности неплатинового периода и, таким образом, оптимизации эффективности последующей химиотерапии. С этой целью летрозолол может быть применен и после удаления рецидива РЭ+ опухоли и последующей химиотерапии или же при неудаленном локальном небольших размеров рецидиве РЭ+ опухоли после одной или нескольких линий химиотерапии.

Учитывая незначительную токсичность и хорошую переносимость летрозолола, он может быть применен при маркерном рецидиве рака

яичников в случаях избрания «выжидательной тактики» в отношении применения химиотерапии. При распространенном опухолевом процессе с наличием больших опухолевых масс гормонотерапия малоэффективна. Назначение одного летрозолола нецелесообразно также больным с HER2- положительными опухолями, однако, сочетание с трастузумабом, исходя из экспериментальных данных, открывает в этом направлении обнадеживающие перспективы.

Предлагаемые рекомендации по применению летрозолола у больных раком яичников, хотя и основываются на конкретных данных, в силу недостаточного числа наблюдений требуют дальнейшего накопления и проведения соответствующих рандомизированных исследований для более определенных выводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Таргетная терапия при раке яичников // *Практ. онкол.* – 2011. – Т. 11(4). – С. 267-273.
2. Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment with early breast cancer: first results of ATAC randomized trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2131-2139.
3. Bowman A., Gabra H., Langdon S.P. et al. CA 125 response is associated with estrogen receptor Expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* -2002. — Vol. 8. – P. 2233-2239.
4. Faratian D., Zweemer A.J., Nagumo Y. et al. Trastuzumab and pertuzumab produce changes in morphology and estrogen receptor signaling in ovarian cancer xenografts revealing new treatment strategies // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17(13). – P. 4451-4461.
5. Hatac K.D., Beecham J.B., Blessing J.A. et al. Responsiveness of patient with advanced ovarian cancer to tamoxifen // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 269-271.
6. Jemal A, Siegel K., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008 // *Ca: A cancer J. for clinicians.*-2008. — Vol. 58. – P. 71-96.
7. Kotharu R., Argenta P., Fowler. Et al. Antiestrogen therapy in recurrent ovarian cancer in 28 months of stable disease: a case report and review of the literature // *Arch Oncol.* – 2010. -Vol. 18. — P. 32-35.
8. Kuhnel R., Dellemare J.F., Rao B.R., Stolk J.G. Correlation of aromatase activity and steroid receptors in human ovarian carcinoma // *Anticancer Res.* – 1986. Vol. 6. — P. P889-892.
9. Langdon S.P., Crew A.J., Ritchie A.A. Growth inhibition of estrogen receptor-positive human ovarian carcinoma by antiestrogens in vitro and in a xenograft model // *Eur J Cancer.* -1994. – Vol. 30A. – P. 682-686.
10. Marth C., Sortheim N., Kaern J., Trope C. Tamoxifen in the treatment of recurrent ovarian carcinoma // *Int. J Gynecol Cancer.* – 1997. — Vol. 7. — P. 256-261.
11. Miller W.R. Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/ endocrinology within the breast // *Endocr. Relat. Cancer.* – 1999. – Vol. 6. – P. 187-195.
12. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y 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 for International Letrozole Breast Cancer Group. // *J Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 2596-2606.
13. Pan Y., Kao M.S. Endometrioid ovarian carcinoma benefits from aromatase inhibitors: case-report and literature review // *Curr. Oncol.* — 2010. — Vol.17. — P. 82-85.
 14. Papadimitriou C.A. Makaki S., Siapkarakas J. et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study // *Oncology.* — 2004. — Vol. 66. — P. 112-117.
 15. Ramirez R.T., Shemeler K.M., Milam M.R. et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum and taxane – resistant high – grade cancer of the ovary or peritoneum // *Gynecol. Oncol.* – 2008. — Vol. 110. — P. 56-59.
 16. Rustin G.J. Marples M., Nelstrop A.E. et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. –P. 4054-4057.
 17. Smyth J.F., Gourley C., Walker G. et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen-receptor positive patients // *Clin Cancer Res.* -2007. – Vol. 13. — P. 3617-3622.
 18. Williams C.J. Tamoxifen in relapsed ovarian cancer: a systemic review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1998. – Vol. 8. — P. 89-94.

Поступила в редакцию 22.07.2014 г.