

Побочные эффекты ингибиторов ароматазы и их лечение у больных раком молочной железы

Bilal Cuglan, Ozlem Soran*

Авторы:

Bilal Cuglan, Медицинский центр им. Тургут Озал при Университете им. Инону, Отделение кардиологии, г. Малатья, Турция; Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой системы при Питтсбургском университете, г. Питтсбург, шт. Пенсильвания, США

Ozlem Soran, Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой системы при Питтсбургском университете, г. Питтсбург, шт. Пенсильвания, США

Резюме

Целью этого системного обзора является обобщение информации о побочных сердечно-сосудистых эффектах (ПССЭ) ингибиторов ароматазы (ИА) у больных раком молочной железы (РМЖ) в периоде менопаузы а также разработка схемы лечения таких пациентов. ИА — препараты первой линии адъювантной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с эстроген-положительным РМЖ. Хотя ИА более эффективны и менее токсичны по сравнению с тамоксифеном, необходимо учитывать их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) вследствие блокирования синтеза эстрогенов в организме и возможное ухудшение липидного профиля. В течение апреля 2011 г. был проведен системный поиск в электронной базе данных PubMed для получения релевантной информации. В системный обзор были включены исследования, опубликованные на английском языке и посвященные сердечно-сосудистым осложнениям в качестве первичных и вторичных исходов при приеме ИА. Найдено множество исследований, посвященных проспективному анализу эффектов ИА на ССС. При сравнении ИА с тамоксифеном оказалось, что краткосрочные прогнозы при приеме ИА хуже, однако при длительном периоде наблюдения существенной разницы не обнаружено. В нескольких исследованиях были выявлены показатели функции сердца, на которые влияет адъювантная гормонотерапия. Также было установлено, что при назначении ИА необходимо регулярно контролировать липидный профиль, назначать антигипертензивные препараты и следить за весом пациента с целью снижения сердечно-сосудистого риска (ССР), что особенно актуально в отношении женщин > 65 лет, на долю которых приходится >50% всех больных РМЖ. Следует отметить, что не были найдены сообщения об исследованиях, напрямую сравнивающих различные препараты из группы ИА. Решение о назначении специфического ИА должно зависеть от его токсичности и эффективности. Благодаря снижению тяжести и частоты развития ПССЭ можно добиться повышения качества жизни пациентов, принимающих ИА и не прерывать общепризнанную и эффективную гормонотерапию.

* Автор, ответственный за переписку. Тел. +412 337 5613, электронная почта: soranzo@upmc.edu

Критерии обзора

Сбор информации о сердечно-сосудистых эффектах (ПССЭ) ингибиторов ароматазы (ИА) осуществляли путем поиска основных исследований, сравнивающих ИА с тамоксифеном, и обзора литературы в электронной базе данных PubMed с использованием следующих терминов: ИА, ПССЭ, рак молочной железы (РМЖ), лечение ПССЭ. Полученные результаты анализировали вместе с информацией, представленной в релевантных работах, к примеру, посвященных сравнению ИА с плацебо.

Информация для практикующих врачей

ИА – один из наиболее эффективных методов адъювантной терапии РМЖ. Тем не менее, при планировании лечения необходимо учитывать ПССЭ этой группы препаратов. Недавно опубликованные данные, касающиеся влияния ИА на сердечно-сосудистую систему (ССС), свидетельствуют в пользу того, что ИА можно использовать в качестве терапии первой или второй линии в зависимости от толерантности пациентов. Пациенты с онкологической патологией имеют разнообразные патологические состояния; профилактика нежелательных побочных эффектов (ПЭ) в данной группе больных может осуществляться за счет подбора наиболее подходящей терапевтической схемы и регулярного контроля состояния больных.

Ключевые слова:

ингибиторы ароматазы, рак молочной железы, побочные сердечно-сосудистые эффекты

The adverse cardiovascular effects of aromatase inhibitors and its management in patients with breast cancer

Cuglan B., Soran O.

Authors:

Cuglan B, MD, Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Cardiology Department, Malatya, Turkey; Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Soran O, MD, MPH, FACC, FESC, Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Summary

The purpose of this systematic review is to summarize adverse cardiovascular effects of aromatase inhibitors (AIs) in postmenopausal patients diagnosed with breast cancer (BC) and outline a management plan for these patients. Aromatase inhibitors are indicated as a first-line adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with estrogen-positive BC. Although AIs have better efficacy and toxicity profiles compared to tamoxifen, adverse cardiac events are important considerations due to estrogen deprivation and the probability of worse lipid profile outcomes. A systematic PubMed literature search through April 2011 was conducted. Studies comparing adverse cardiovascular events from AIs with tamoxifen as primary or secondary outcomes and published as a full text manuscript in English were included. Many trials that prospectively analyzed the effects of AIs on the cardiovascular system were found. When compared with tamoxifen, AIs had worse outcomes in short-term follow-up, but had similar outcomes in long-term follow-up. Several trials suggested that regular assessment of serum lipids, cardiac parameters which might be effected by adjuvant therapy, and management of hypertension and weight control are important to minimize cardiovascular risks, especially in women aged >65 years, who constitute >50% of the BC population. In conclusion, we found no direct comparison between the AIs in adjuvant therapy, but the decision to use one specific AI should depend on its toxicity and efficacy profile. Reducing the severity and frequency of adverse cardiac events may improve quality of life for patients taking AIs and yield continuation of this well-documented and beneficial therapy.

Review criteria

Information on adverse cardiac events from AIs was collected via a search for primary trials comparing AIs with tamoxifen and review literature in PubMed using the terms «AIs», «adverse cardiovascular events», «breast cancer» and «cardiac management of adverse cardiac events». This data was then gathered with other relevant articles such as those comparing AIs and placebos.

Message for Clinic

Als are one of the best options for adjuvant treatment in patients with BC; however concerns about their cardiac effects should be taken into account in management strategies. Recently, published data on cardiac events implied that Als can be selected as a first-line therapy or switched therapy based on the patient's tolerance. Cancer patients are vulnerable to many conditions; they can be protected from adverse events with better therapy regimens and regular assessment.

Keywords

Aromatase inhibitors, breast cancer, adverse cardiovascular effects

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний по распространенности среди населения и второе место по показателям смертности, уступая только раку легких. РМЖ — важная проблема здравоохранения в странах Запада, т.к. на долю РМЖ приходится треть всех выявленных злокачественных опухолей у женщин [1]. Начиная с 1997 г. по 2000 г., заболеваемость РМЖ увеличивалась на 0,2% в год. В то же время смертность от РМЖ снижалась на 2,3% в год. Гормонотерапия остается основным методом адъювантного лечения женщин в менопаузе с гормоночувствительным РМЖ. В настоящее время повысилась выживаемость женщин с РМЖ на ранних стадиях, что объясняется достижениями в химио- и гормонотерапии. Однако повышение выживаемости ассоциировано с такой проблемой, как риск развития отсроченных неблагоприятных побочных сердечно-сосудистых эффектов (ПССЭ) при терапии РМЖ.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных проблем здравоохранения многих экономически развитых стран. В США распространенность ССЗ в 2005 г составила 42,7 млн случаев, а смертность от них в 2004 г. составила 459 тыс. человек [2]. Более того, ССЗ являются значимой проблемой здравоохранения у пожилых женщин без РМЖ в постменопаузальном периоде [2, 3].

В течение длительного времени тамоксифен оставался основным препаратом в адъювантной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с диагнозом РМЖ. На фоне использования этого препарата за 5-летний период удалось достичь снижения риска рецидива РМЖ на 40%, смертности на 26% [4]. У женщин с РМЖ положительным по рецепторам эстрогена — ЭР-позитивный РМЖ, и ЭР-неустановленным РМЖ за 5-летний период лечения тамоксифеном удалось

снизить ежегодные показатели риска развития рецидива на 41% и смертности на 34%, в результате абсолютное число летальных исходов от РМЖ за 15-летний период уменьшилось на 9,2% [5]. Результаты мета-анализов свидетельствуют о том, что тамоксифен обладает гипополипидемическим действием. Потенциальный кардиопротективный эффект препарата проявлялся снижением частоты летальных исходов от значимых сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) [5–8]. Тем не менее, в связи с частичной антиэстрогенной активностью прием тамоксифена был ассоциирован с наличием некоторых значимых и иногда жизнеугрожающих ПЭ. К ним относятся повышение риска развития рака эндометрия [5, 9] и тромбоэмболий (ТЭ) [10], при этом риск зависит от длительности приема препарата. Согласно данным *Cancer Research Network* (Объединенной онкологической сети) в 2000 г. ингибиторы ароматазы (ИА) третьего поколения пришли на смену тамоксифену, применяемому в качестве адъювантной гормонотерапии ранних форм РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде [11].

ИА третьего поколения характеризуются высокой селективностью в отношении ароматазы и хорошо переносятся пациентами. В настоящее время в США применяются 3 препарата и 3 класса ИА третьего поколения. Все ИА третьего поколения снижают уровень ароматазы в организме на 98% [12]. Результаты обзора 25 исследований показали, что ИА значительно увеличивают выживаемость больных РМЖ с метастазами по сравнению с другими гормональными препаратами [13]. Эффективность ИА в профилактике рецидива РМЖ на 15–25% превосходит эффективность тамоксифена [14–16]. При приеме анастрозола и летрозолола 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) выше, чем при использовании тамоксифена. Показатели общей выживаемости (ОВ) одинаковы при назначении препаратов как одного, так и другого класса. На

основании результатов мета-анализа [17] были составлены рекомендации, согласно которым ИА должны быть включены в адъювантную терапию гормонозависимого РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде [18, 19].

Благодаря появлению эффективных методов лечения увеличилась продолжительность жизни женщин больных РМЖ. У многих из них не развиваются рецидивы, но на первый план выходят токсические эффекты лечения. Таким образом, при лечении РМЖ возрастает риск развития как ССЗ, так и проявления ПССЭ [21]. ССЗ остаются одной из причин летального исхода у больных РМЖ. По статистическим данным в США 2,3 млн женщин с РМЖ относятся к группе риска развития смертельного исхода вследствие ССЗ [20].

Риск ССЗ увеличивается после менопаузы, при этом ССЗ служат ведущим заболеванием и основной причиной смерти женщин в постменопаузальном периоде. Блокирование синтеза эстрогенов является независимым фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в периоде постменопаузы [22]. Роль эстрогенов в развитии ССЗ продолжают изучать, однако уже сейчас очевидно, что эстрогены оказывают разнообразные влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС); они определяют степень сохранности эндотелия, оказывают модулирующее влияние на воспалительный процесс и процесс тромбообразования [23], а также воздействуют на уровень липидов в крови. Ученые все еще пытаются понять, является ли увеличение частоты развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема ИА по сравнению с их частотой при использовании тамоксифена следствием прямого кардиотоксического действия ИА или следствием отсутствия кардиопротективного эффекта тамоксифена.

Учитывая частоту распространения ССЗ, которые часто не диагностируются, и потенциальные ПЭ терапии РМЖ на ССС, крайне важно оценивать наличие/отсутствие факторов ССР у женщин в постменопаузальном периоде, адъювантно лечатся по поводу РМЖ. Недавно полученные результаты исследования BIG 1–98 (Breast International Group) показали, что частота развития сердечно-сосудистых событий при назначении летрозолола выше, чем при приеме тамоксифена, в особенности это утверждение актуально при лечении женщин в возрасте 65–74 лет [24]. Также было установлено, что у женщин с начальными стадиями РМЖ риск летального исхода от ССЗ выше, чем от рецидива заболевания [25].

Целью настоящего обзора является обобщение информации о ПССЭ ИА у больных РМЖ в постменопаузальном периоде и разработка схем лечения таких пациентов.

Роль эстрогена в развитии ССЗ

Эстроген защищает организм от развития ССЗ, что было доказано при сравнении женщин в пременопаузальном периоде и мужчин аналогичного возраста. Однако с возрастом по мере развития менопаузы уровни эстрогена в женском организме снижаются, и эффективность протективного эффекта гормона уменьшается. Эффекты эстрогена на ССС реализуются посредством внутриклеточных механизмов при участии двух типов рецепторов эстрогена (ЭР- α и ЭР- β). Эстроген активирует эндотелиальные клетки-предшественники [26]; повышает высвобождение эндотелиального фактора роста (VEGF) мезенхимальными стволовыми клетками [27, 28]; улучшает функцию эндотелия и миокарда после ишемии. Недавно был открыт новый мембранный ЭР, сопряженный с G-белком (GPR30). Активация этого рецептора в сердце сопровождалась восстановлением перфузии миокарда, снижением степени выраженности ишемических повреждений и улучшением сердечной функции. При снижении концентрации эстрогена в крови усиливается метилирование промоторного участка ЭР, что отмечается при старении женщин и достижении ими периода менопаузы. Период менопаузы характеризуется значительным снижением числа ЭР, экспрессируемых артериальной стенкой [29, 30].

Клинические исследования ИА и тамоксифена

В настоящее время существует два подхода к лечению гормонозависимого РМЖ – блокирование синтеза эстрогенов или блокирование их эффекта. В ходе нескольких проспективных исследований сравнивали эффект различных ИА: анастрозола, экземестана и летрозолола с эффектом тамоксифена. В этих исследованиях оценивался терапевтический эффект препаратов в отношении гормонозависимого РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде. ИА третьего поколения характеризовались наибольшей эффективностью в отношении улучшения БРВ и, возможно, ОВ [16, 31–33].

Нестероидные ингибиторы ароматазы

Анастрозол. Анастрозол – нестероидный ИА, обратимо связывается с протетической частью

ароматазы. В ходе исследования АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) сравнивали эффективность и безопасность ИА третьего поколения анастрозола (1 мг) с эффективностью и безопасностью тамоксифена (20 мг). Оба препарата назначались *per os* каждый день в течение 5 лет в качестве адъювантной гормонотерапии первой линии у женщин в постменопаузальном периоде больных гормонозависимым РМЖ на ранних стадиях. В исследовании приняли участие 9366 женщин с РМЖ, при этом в 84% случаев РМЖ оказался гормоночувствительным. В этом исследовании не удалось установить статистически значимые различия в частоте развития сердечно-сосудистых событий при лечении анастрозолом и тамоксифеном. Под сердечно-сосудистым событием в исследовании подразумевалась исключительно ИБС. Частота развития ИБС у больных, принимавших анастрозол, составила 4,1%, а у пациенток, использующих тамоксифен, – 3,4% ($p = 0,1$) [15]. Исследование АТАС впервые показало, что ИА в качестве адъювантного лечения более эффективны и характеризуются меньшим количеством значимых ПЭ, чем тамоксифен.

Недавно были опубликованы результаты, полученные в ходе 120-месячного периода наблюдения в исследовании АТАС [34]. Наиболее выраженное относительное снижение частоты рецидивирования, развития контралатерального РМЖ и увеличение БРВ были отмечены при применении анастрозола в первые 2 года лечения и сохранялись в течение всего последующего периода наблюдения. Абсолютное снижение числа рецидивов среди пациенток с гормоночувствительным РМЖ, где был назначен анастрозол, составило 2,7% в течение первых 5 лет и 4,3% в течение 10 лет при сравнении результатов с больными, принимавшими тамоксифен [34]. Прием тамоксифена сопровождался увеличением БРВ в первые 5 лет после лечения, но не в последующие годы [5]. Аналогичный эффект у анастрозола оказался более выраженным, чем у тамоксифена, и оставался статистически значимым в течение 10-летнего периода наблюдения.

В целом, риск развития значимых ПЭ во время лечения оказался ниже при использовании анастрозола, чем при приеме тамоксифена – отношение шансов (ОШ) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,19 ($p = 0,3$), однако и после завершения лечения тенденция не поменялась – ОШ 0,84, 95% ДИ 0,60–1,19 ($p = 0,3$) [34]. Следует отметить, что риск возникновения переломов, который был повышен при приеме анастрозола, снижался после завершения лечения. Такой результат свидетель-

ствует о необходимости профилактики с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и назначения бисфосфонатов при необходимости [15,35,36]. Ввиду того, что под сердечно-сосудистыми событиями в исследовании подразумевалась исключительно ИБС, за 68 мес. наблюдения не удалось получить достоверную информацию по поводу безопасности применения анастрозола в отношении всех ССЗ. На 68 мес. наблюдения было установлено, что частота развития ИБС была лишь незначительно выше в группе анастрозола, чем в группе тамоксифена – 4,1% vs 3,4% ($p = 0,10$) (табл. 1). Риск возникновения стенокардии был чуть выше при лечении анастрозолом, чем при использовании тамоксифена, однако различие не было статистически достоверным – 2% vs 1,5% ($p = 0,07$). Частота развития инфаркта миокарда (ИМ) оказалась одинаковой (1%) в обеих группах, как во время лечения, так и после его завершения. Частота развития сосудистых осложнений и тромбозов была значительно ниже при приеме анастрозола, чем тамоксифена – 2,8% vs 4,5% ($p = 0,0004$) [15], при этом частота возникновения ТЭ на 100-м месяце и на 68-ом месяце оказалась одинаковой [20]. Цереброваскулярные осложнения были реже во время лечения анастрозолом, чем во время приема тамоксифена – ОШ 0,59 [0,32–1,05] ($p = 0,056$), однако после отмены препаратов разница становилась статистически незначимой – ОШ 1,10 [0,57–2,13] ($p = 0,75$) [36]. Более того, при приеме и анастрозола, и тамоксифена одинаковой оказалась смертность от ССЗ – 49 vs 46 случаев к 68 мес. наблюдения, 2% vs 2% к 100 мес. наблюдения, 2,9% vs 3% к 120 мес. наблюдения. Можно допустить, что распространенность летальных исходов вследствие ССЗ ниже при назначении анастрозола. Это было доказано в ряде исследований, касающихся ИА [17, 37].

Сегодня известны результаты исследований, в ходе которых тамоксифен меняли на анастрозол. По данным исследований ARNO-95 (Arimidex-Nolvadex) / ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), в которых пациенты после 2–3 лет приема тамоксифена были переведены на анастрозол, частота развития ИМ была одинаково низкой при приеме как анастрозола, так и тамоксифена (табл. 1). В итальянском исследовании ITA (Italian Tamoxifen/Arimidex trial) сравнивали группы пациентов, которые после 2–3 лет приема тамоксифена продолжили получать данное лечение, и группы пациентов, которые были переведены на анастрозол. В целом частота развития серьезных ПЭ оказалась одинаковой в этих группах – 40 vs

Анастрозол: обратимые нестероидные ингибиторы ароматазы третьего поколения

	Исследование АТАС (Аримидекс, Тамоксифен, отдельно или в сочетании)									Исследование ИТА (Итальянское исследование, посвященное тамоксифену и анастрозолу)			Исследование ABCSG8/ARNO 95 (Австрийское исследование злокачественных опухолей молочной железы и колоректальной зоны/ Аримидекс-Нолвадекс 95)		
	Тамоксифен в течение 5 лет vs с анастрозола в течение 5 лет (Лечение в группе, получавшей тамоксифен + анастрозол, было прервано на 47 мес.)									Тамоксифен в течение 5 лет vs тамоксифена в течение 2-3 лет после применения анастрозола			Тамоксифен в течение 5 лет vs Тамоксифена в течение 2-3 лет после анастрозола		
Дизайн	Адювантная терапия первой линии									Комбинированная адъювантная терапия			Комбинированная адъювантная терапия		
Медиана наблюдения	68 месяцев			100 мес.			120 мес. (в целом)			64 мес.			28 мес.		
	Ана	Там	Показатель P	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p
Число пациентов	3125	3116								223	225		1618	1606	
Медиана возраста	64,1 года (+5,7 лет)			72 года			+13 месяцев			63 года			62 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,83(0,73-0,94)		p=0,005	ОР: 0,85(0,76-0,94)		p=0,003	ОР: 0,86(0,78-0,95)		P=0,003	**ОР:0,42(A>T)		p=0,001	ОР: 0,42(A>T)		p=0,001
Время до развития отдаленных метастазов	ОР: 0,84(0,70-1,00)		p=0,06	ОР: 0,84(0,72-0,97)		p=0,022	ОР: 0,85(0,73-0,98)		P=0,02						
Время до рецидивирования	ОР: 0,74(0,64-0,87)		p=0,0002	ОР: 0,76(0,67-0,87)		p=0,0001	ОР: 0,79(0,70-0,89)		P=0,0002	Нет данных			Нет данных		
Общая выживаемость	ОР: 0,97(0,85-1,12)		p=0,7	ОР: 0,97(0,86-1,11)		p=0,7	ОР: 0,95(0,84-1,06)		P=0,4	ОР: 0,56 (0,28-1,15)		p=0,1	ОР: 0,7(A>T)		p=0,038
Ишемические сердечно-сосудистые события	127 (4,1%)	104(3,4%)	p=0,10	Нет данных			Нет данных			Нет данных					
Инфаркт миокарда	37(1,0%)	34(1,0%)	p=0,5	60(1,9%)	61(1,9%)		Нет данных			Нет данных			3(<1%)	2(<1%)	p=1
Стенокардия	71(2,0%)	51(1,5%)	p=0,07	Нет данных			Нет данных			Нет данных					
Цереброваскулярные события	62(2,0%)	88(3,0%)	p=0,03	64	91	p=0,03	Нет данных			Нет данных			2(<1%)	9(<1%)	p=0,064
Тромбоэмболии	87(2,8%)	140(4,5%)	p=0,0004	Нет данных			Нет данных			Нет данных			3(<1%)	12(<1%)	p=0,034
Все кардиальные осложнения	Нет данных	Нет данных		Нет данных			Нет данных			Все сердечно-сосудистые заболевания А: 7,6%, Т: 6,2%			p=0,6	Нет данных	
Летальные исходы от сердечно-сосудистых причин	49(2%)	46(1%)		67(2%)	66(2%)		91(2,9%)	95(3,0%)							
Летальные исходы от цереброваскулярных причин	14(<1%)	22(1%)	p=нд	25(0,8)	29(0,9)		33(1,1)	36(1,2%)							

Примечание: АТАС: результаты из исследования АТАС были получены в группе пациенток с положительным гормональным рецепторным статусом; ОР – отношение рисков; **наблюдение в течение 36 мес.; нд – недостоверно; Ана – анастрозол; Там – тамоксифен.

37 ($p = 0,7$); между группами не было обнаружено существенных различий в частоте возникновения сердечно-сосудистых событий — 14 vs 16 ($p = 0,4$) — предварительные данные; 14 vs 17 ($p=0,6$) — новые данные.

Летрозол. Еще одним нестероидным ИА является летрозол, который конкурентно связывается с протетической частью ароматазы и обладает большим периодом полужизни по сравнению с анастрозолом (96 ч). Исследование BIG 1–98 является единственным исследованием, в ходе которого сравнивали две группы пациентов, получавших ИА в течение 5 лет. В первой группе больные начинали лечение с тамоксифена, а затем переводились на летрозол, а во второй группе ситуация была противоположной. Цель исследования BIG 1–98 — определить потенциальные ПЭ летрозола и оценить влияние этого препарата на ССР. ПЭ включали в себя любые нежелательные ПЭ на ССС: ИБС, сердечную недостаточность (СН), артериальную гипертензию (АГ), периферический атеросклероз, ТЭ и другие явления со стороны ССС. ПЭ оценивали в соответствии с Общими критериями токсичности, разработанными *Национальным онкологическим институтом* (версия 2) [38]. Все данные собирались отдельно для ПЭ любой степени (ст.) выраженности и, в особенности, для ПЭ 3–5 ст. выраженности. За период наблюдения, медиана которого составила 30,1 мес., было установлено, что при применении как летрозола, так и тамоксифена частота развития сердечно-сосудистых событий была одинаково низкой [38], однако при использовании только летрозола частота развития атеросклероза периферических сосудов и других сердечно-сосудистых событий любой ст. тяжести была значительно выше. При учете ПЭ только 3–5 ст. тяжести оказалось, что тамоксифен чаще приводил к развитию ТЭ, а летрозол — к возникновению сердечных патологий, в особенности СН — 2,4% vs 1,4% ($p = 0,001$). Однако в целом частота возникновения нежелательных ПЭ была относительно низкой в обеих группах [38].

Частота развития ИБС была выше при применении летрозола, нежели чем при назначении тамоксифена, однако различие не было статистически значимым — 1,1% vs 0,7% ($p = 0,06$) [38]. Наблюдение в течение 51 мес. показало, что, хотя использование летрозола характеризовалось более высокой частотой развития патологий со стороны сердца при учете различных ст. тяжести осложнений, различия в частоте сердечных патологий в целом, ИБС и СН не были статистически значимыми — 5,5% vs 5,0%, 2,2% vs 1,7% и 1% vs 0,6%, соответственно (табл. 2).

Частота ПЭ была низкой в обеих группах пациентов, в группе летрозола был отмечен прирост сердечных патологий 3–5 степени тяжести — точный критерий Фишера ($p<0,001$) [39]. При анализе результатов через 71 мес. наблюдения после рандомизации оказалось, что частота развития любых нежелательных кардиальных явлений любой ст. тяжести при использовании летрозола в составе любых схем лечения не превышала таковую при монотерапии тамоксифеном — 6,1%, 7,0% и 5,7%, соответственно ($p = 0,45$) [37]. Частота возникновения ТЭ была существенно ниже при назначении летрозола по различным схемам: как при назначении летрозола с последующим переходом на тамоксифен, так и при применении тамоксифена с последующим переходом на летрозол, чем при приеме тамоксифена в виде монотерапии — 1,5% vs 3,5% ($p<0,001$), 1,7% vs 3,9% ($p<0,001$) за период наблюдения — 25,8 мес. [14] (табл. 2). Более того, снижение частоты ТЭ осложнений (ТЭО) оставалось существенным даже при анализе монотерапевтических режимов за периоды — 2% vs 3,8% ($p<0,001$) на 51 мес., 2,6% vs 4,3% ($p<0,001$) на 74 мес. [39, 40]. Таким образом, при медиане наблюдения в 71 месяц частота развития ТЭ при монотерапии летрозолом была существенно ниже, чем при использовании любой из схем, включающих тамоксифен ($p<0,001$) [37].

Частота развития цереброваскулярных осложнений (ЦВО)/ транзиторных ишемических атак (ТИА) при лечении летрозолом до или после перевода пациентов на тамоксифен аналогична таковой при приеме тамоксифена в виде монотерапии (табл. 2) [38]. Частота развития ЦВО/ТИА оставалась сходной в группах через 51 и 74 мес. наблюдения — 1,8%, 1,6%. Одинаковая частота возникновения ЦВО/ТИА оказалась в группах, где была назначена одна из схем лечения с включением тамоксифена, и в группе монотерапии летрозолом [37].

Ученые провели исследование MA.17 (летрозол в сравнении с плацебо после 5-летнего лечения тамоксифеном) с целью сравнения влияния летрозола и плацебо на липидный спектр у женщин в постменопаузальном периоде, которые до этого в течение 5 лет получали адъювантную терапию тамоксифеном по поводу РМЖ на начальных стадиях [41]. Через 2,5 года наблюдения частота развития ССЗ среди больных, получавших летрозол, оказалась аналогичной частоте развития ССЗ среди пациенток, которым было назначено плацебо [41]. ИМ был диагностирован у < 1% больных в каждой группе.

Летрозол: нестероидный ингибитор ароматазы третьего поколения обратимого действия

	Исследование BIG 1-98											Исследование MA.17			
	Адьювантная гормонотерапия по поводу начальных стадий РМЖ с помощью летрозола и тамоксифена (сравнительное исследование с включением 4 групп пациентов: 5 лет монотерапии тамоксифеном или летрозолом, или одним из указанных препаратов в течение 2 лет с последующей заменой на другой указанный препарат и терапию в течение 3 лет)											Летрозол в сравнение с плацебо после 5-летнего лечения тамоксифеном			
Дизайн	Адьювантная терапия первой линии											Расширенная адьювантная терапия			
Медиана наблюдения	25,8 мес.			30,1 мес.			51 мес.**			74 мес.**			30 мес.		
	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р
Число пациентов	4003	4007		3975	3988		2448	2447		2448	2447		2583	2587	
Медиана возраста	61 год			61 год			61 год			61 год			62 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,81(0,70-0,93)			Нет данных			ОР: 0,88(0,71-0,95)			ОР: 0,83(0,74-0,94)			ОР: 0,58(0,45-0,76)		
Время до рецидива	ОР: 0,72(0,61-0,86)			Нет данных			231(0,65) 291(0,92)			Нет данных			Нет данных		
Время до возникновения отдаленных метастазов	ОР: 0,73(0,60-0,88)			Нет данных			ОР: 0,81(0,67-0,98)			ОР: 0,80(0,67-0,94)			ОР: 0,60(0,43-0,84)		
Общая выживаемость	ОР: 0,86(0,70-1,06)			Нет данных			ОР: 0,91(0,75-1,11)			ОР: 0,82(0,70-0,95)			ОР: 0,82(0,57-1,19)		
Кардиальные события	162(4,1)	153(3,8)	р=0,61	191(4,8)	188(4,7)	р=0,87	134(5,5)	122(5,0)	р=0,48	169(6,9)	152(6,2)	р=0,36	Нет данных		
Уровень 3-5	85(2,1)	44(1,1)	р<0,001	96(2,4)	57(1,4)	р=0,001	74(3,0)	45(1,8)	р<0,001	93(3,8)	51(2,1)		Нет данных		
Ишемическая болезнь сердца	57(1,4)	46(1,2)	р=0,28	68(1,7)	60(1,5)	р=0,48	54(2,2)	41(1,7)	р=0,21	69(2,8)	49(2,0)	р=0,08	Нет данных		
Инфаркт миокарда	Нет данных			Нет данных			Нет данных			Нет данных			9(0,3)	11(0,4)	нд
Стенокардия	Нет данных			Нет данных			Нет данных			Нет данных			31(1,2)	23(0,9)	нд
Сердечная недостаточность	31(0,8)	14(0,4)	р=0,01	40(1,0)	29(0,7)	р=0,19	24(1,0)	14(0,6)	р=0,14	30(1,2)	25(1,0)	р=0,59			
Другие сердечно-сосудистые события	19(0,5)	8(0,2)	р=0,04	26(0,7)	11(0,3)	р=0,01	19(0,8)	6(0,2)	р=0,014	24(1,0)	13(0,5)	р=0,10	100(3,9)	95(3,7)	нд
ЦВО/ТИА	39(1,0)	41(1,0)	р=0,91	47(1,2)	49(1,2)	р=0,92	34(1,4)	35(1,4)	р=0,90	45(1,8)	38(1,6)	р=0,51	17(0,7)	15(0,6)	нд
Тромбоэмболии	61(1,5)	140(3,5)	р<0,001	68(1,7)	154(3,9)	р<0,001	50(2,0)	94(3,8)	р<0,001	63(2,6)	104(4,3)	р<0,001	11(0,4)	6(0,2)	нд
Летальные исходы от кардиальных патологий	13(0,3)	6(0,2)		Нет данных			12(0,5)	7(0,3)		Нет данных			5*	5*	
Летальные исходы от цереброваскулярных патологий	7(0,2)	1(0,03)		Нет данных			8(0,3)	3(0,1)		Нет данных			2*	1*	

Примечание: нд – недостоверно; ОР – отношение рисков; *Пациенты с отсутствием поражения лимфатических узлов; **Результаты получены в группах, получающих монотерапевтическое лечение.

Стероидные ингибиторы ароматазы

Экземестан. Экземестан является ИА третьего поколения, который применяется *per os* и необратимо связывается с субстрат-связывающим доменом ароматазы. Экземестан показан в качестве адъювантного лечения гормонопозитивного РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде после 2–3 лет применения тамоксифена. При назначении экземестана в качестве адъювантного препарата первой линии у пациентов, которым ранее не назначались ИА, отмечалось увеличение частоты реакции на лечение с 31% до 46% и повышение БРВ с 5,8 мес. до 9,9 мес., по сравнению с аналогичными показателями у больных, получающих тамоксифен [42]. К настоящему моменту выполнены три исследования по оценке эффектов экземестана, назначаемого в качестве адъювантного лечения РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде: IES (Intergroup Exemestane Study), TEAM (Tamoxifen, Exemestane, Adjuvant, Multicenter) и NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-33 [43].

В исследовании IES рандомизации подлежали 4724 женщины в постменопаузальном периоде с односторонним инвазивными эстроген-позитивным (или неопределенным рецепторным статусом) РМЖ, при этом после 2–3 лет терапии тамоксифеном у женщин отсутствовали рецидивы. Женщины были переведены на экземестан ($n = 2352$) или продолжили получать тамоксифен ($n = 2372$). Медиана наблюдения составила 55,7 мес., при этом оказалось, что к окончанию лечения экземестан был на 3,3% эффективнее тамоксифена. После исключения пациентов с ЭР-негативным РМЖ отношение рисков оказалось равным 0,75 (0,65–0,87; $p = 0,0001$), а абсолютное преимущество над тамоксифеном увеличилось до 3,5%. Между группами пациентов отмечалось достоверное различие в ОВ — отношение рисков = 0,83 (0,69–1,00) [16]. В 2009 г. на Онкологическом симпозиуме в г. Сан-Антонио были представлены обновленные данные [44], согласно которым повышение ОВ при использовании экземестана по сравнению с приемом тамоксифена было статистически значимым — отношение рисков = 0,86 (0,75–0,99, $p = 0,04$) и выражалось в приросте абсолютной 8-летней выживаемости на 2,4%.

В исследовании IES сравнивали токсические эффекты экземестана и тамоксифена у пациентов с РМЖ на ранних стадиях, которые до этого в течение 2–3 лет получали адъювантное лечение в виде тамоксифена. К кардиальным осложнениям относились ишемические и другие. Результаты исследо-

вания показали, что суммарная частота развития ишемических осложнений при использовании экземестана составила 9,9%, а при применении тамоксифена — 8,6%. Частота ИМ при назначении экземестана — 1,3%, при использовании тамоксифена — 0,8%, а частота возникновения стенокардии — 7,1% и 6,5%, соответственно. Частота осложнений была выше при назначении экземестана, однако различие не было статистически значимым [45]. Через 55,7 мес. наблюдения частота развития ССО существенно не отличалась между пациентами как во время лечения — 16,5% и 15% соответственно, так и после этого [16]. Частота развития ишемических ССО в двух группах также оказалась сопоставимой: 8% при приеме экземестана и 6,9% при применении тамоксифена. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в частоте развития ИМ — 1,3% vs 0,8%, соответственно ($p = 0,08$). Однако у пациентов, получавших экземестан и перенесших ИМ, чаще возникала АГ — 71,1% vs 31,6%, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при назначении в качестве адъювантного лечения экземестана необходимо контролировать артериальное давление (АД) [16]. Частота развития ТЭ была равна 1,2% при назначении экземестана и 2,3% при применении тамоксифена ($p = 0,004$), аналогичные показатели были зафиксированы после полного завершения исследования ($p = 0,01$) (табл. 3). Частота развития ЦВО существенно не различалась между группами — 2,5% vs 2,4% ($p = 0,89$). Число летальных исходов вследствие ССО лечения было крайне низким в обеих группах.

Исследование 3 фазы TEAM проводили с целью оценки эффективности и безопасности 5-летней адъювантной терапии РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде экземестаном или тамоксифеном. Вначале, за исследуемый период времени результаты свидетельствовали о более целесообразном применении экземестана, однако недавно был проведен новый анализ с обновлением результатов, согласно которому отсутствовали статистически значимые различия в БРВ при использовании экземестана или тамоксифена — 85,7% vs 85,4%. Не было выявлено существенных различий в БРВ и ОВ в группе больных, принимавших экземестан, и в группе пациенток, которые сначала получали тамоксифен, а затем были переведены на экземестан [46]. Частота возникновения АГ была выше при использовании экземестана, чем при последовательном назначении препаратов, однако различие оказалось статисти-

Экземестан:необратимый стероидный ингибитор ароматазы третьего поколения

	Исследование IES (Межгрупповое исследование экземестана)			Исследование TEAM (Многоцентровое исследование адъювантного использования тамоксифена и экземестана)		
	Тамоксифен vs экземестана после 2-3 лет использования тамоксифена (суммарная продолжительность лечения – 5 лет)			Экземестан vs экземестана после 2-3 лет использования тамоксифена (суммарная продолжительность лечения – 5 лет)		
Дизайн	Комбинированная адъювантная терапия			Адъювантная терапия первой линии		
Медиана наблюдения	55,7 мес.			5,1 года		
	Там—Экз	Там	Показатель p	Там—Экз	Там	Показатель p
Число пациентов	2352	2372		4868	4898	
Медиана возраста	<60:32,4%, 60-69: 42,7%	<60:32,0%, 60-69: 42,8%		64 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,75(0,64-0,88)		p=0,0003	ОР: 0,97(0,88-1,08)		p=0,60
Время до развития отдаленных метастазов	ОР: 0,83(0,70-0,98)		p=0,03	ОР: 0,93(0,81-1,07)		p=0,30
Общая выживаемость	ОР: 0,83(0,69-0,99)		p=0,04	ОР: 1,00(0,89-1,14)		p<0,99
Все кардиальные события	483(20,8)	441(18,9)	p=0,09	Нет данных		
Кардиальные события	Нет данных	Нет данных		Нет данных		
Ишемическая болезнь сердца	229(9,9)	200(8,6)	p=0,12	Нет данных		
Инфаркт миокарда или ишемия	31(1,3)	19(0,8)	p=0,08	64(1%)	82(2%)	
Стенокардия	7,1%	6,5%	p=0,44	Нет данных		
Сердечная недостаточность	1,8%	1,8%	p=0,94	26(<1%)	50(1%)	
Другие сердечно-сосудистые события	261(11,3)	262(11,2)	p=0,96	73(2%)	77(2%)	p=0,843
Цереброваскулярные события/ТИА	2,5%	2,4%	p=0,89	60(1%)	87(2%)	p=0,035
Тромбоэмболия	45(1,9)	572(3,1)	p=0,01	99(2%)	47(<1%)	p=0,0001
Венозные тромбозы						
Летальный исход от кардиальных причин	14	13		28(<1%)	43(<1%)	p=0,11
Летальный исход от церебральных поражений	17	11		14(<1%)	19(<1%)	
Летальный исход от васкулярных причин				3(<1%)	4(<1%)	

Примечание: IES: группа пациентов с положительным гормональным рецепторным статусом, TEAM: 3 фаза исследования, группа пациентов с положительным гормональным рецепторным статусом. ОР – относительный риск; Там – Тамоксифен; Экз – Экземестан.

чески незначимым – 4% vs 3% (p = 0,38). Частота развития аритмии составила 4% и 3%, соответственно (p = 0,038), частота ишемии или ИМ – 2% и 1%, соответственно (p=0,171), а частота возникновения СН – 1% и <1%, соответственно (p = 0,009). Несмотря на то, что общая частота развития ССО была выше при применении экземестана, чем при последовательном назначении тамоксифена и экземестана, различия не были статистически значимыми. Польза от назначения ИА по сравнению с тамоксифеном в отношении снижения частоты тромбозов была очевидна, в особенности, если ранее женщины лечились тамоксифеном. Тромбозы при переводе пациентов с тамоксифена на экземестан наблюдались в 2% случаев, а при монотерапии только экземестаном < 1% случаев (p = 0,0001).

Частота сердечно-сосудистых летальных исходов была выше при использовании экземестана, чем тамоксифена, но различие не было статистически достоверным (<1%). При разработке схем лечения пациентов экземестаном и экземестаном в сочетании с тамоксифеном необходимо учитывать различия в их безопасности и частоте развития ПЭ.

Ввиду распространенности сопутствующих возрастных заболеваний у пациентов с впервые диагностированным РМЖ, в особенности ССЗ, необходимо учитывать влияние возраста больных на состояние ССС. АГ в анамнезе является важным прогностическим фактором развития ИБС, ЦВО/ТИА и ТЭ. Гиперхолестеринемия (ГХС) ассоциирована с патологией сердца и сосудов, в частности с ИБС.

Обсуждение

К современным методам лечения РМЖ, наиболее распространенного опухолевого заболевания среди женщин, относят адъювантную гормональную терапию, которая показана при гормонопозитивном РМЖ [47, 48]. ИА в качестве адъювантной гормонотерапии гормонозависимого РМЖ на ранних или поздних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде оказались более эффективными и безопасными, чем тамоксифен [13, 49–54]. Назначение ИА после или вместо тамоксифена, по всей видимости, позволяет снизить частоту развития значимых осложнений, таких как ТЭ и инсульты (МИ); риск этих осложнений повышен при приеме тамоксифена. Молекулярные отличия между ИА третьего поколения обуславливают не только ст. их селективности действия в отношении ароматазы, но также различия в частоте развития нежелательных ПЭ на ССС за счет различий во взаимодействии с рецепторами ССС или изменений липидного спектра. Тем не менее, крупные, клинические исследования показали, что безопасность ИА в отношении ССС существенно не различается между препаратами [21, 55]. Анастрозол характеризуется наиболее выраженной специфичностью действия в отношении ароматазы и в меньшей степени взаимодействует с другими ферментами, поэтому он является одним из стандартов адъювантного лечения гормонозависимого РМЖ на ранних стадиях [56]. Недавно опубликованные результаты исследования АТАС, продолжительностью 10 лет, доказали эффективность и хорошую переносимость анастрозола в качестве препарата первой линии при адъювантном лечении гормоночувствительного РМЖ. Ассоциированные с лечением значимые осложнения встречались реже при назначении анастрозола, чем при применении тамоксифена ($p < 0,0001$). Однако после окончания лечения частота развития значимых осложнений оказалась сопоставимой в обеих группах ($p = 0,3$) [34]. Общая частота летальных исходов, не связанных с рецидивом заболевания, была выше при использовании анастрозола — 10,8% vs 9,8% ($p = \text{нд}$), риск развития летальных исходов вследствие ССЗ при приеме анастрозола оказался ниже, чем при тамоксифене — 2,9% vs 3,0%. Предполагают, что частота летальных исходов вследствие ССЗ после лечения анастрозолом была ниже, чем после терапии тамоксифеном (табл. 1). Хотя медиана возраста составила 72 года, и имел место кардиопротективный эффект тамоксифена, снижение частоты летальных исходов при назначении анастрозола можно рассматривать как

существенное. Что касается системных рецидивов заболевания, то предполагают, что снижение частоты их развития при анастрозоле с учетом сердечно-сосудистой смертности должно быть существенно ниже, чем при приеме тамоксифена. После периода наблюдения, длившегося 100 мес., было установлено, что у пациентов, принимавших анастрозол, во время лечения число ЦВО было ниже, чем у больных из группы тамоксифена ($p = 0,056$), однако после отмены лечения существенных различий выявлено не было ($p = 0,075$) [36]. В ходе периода наблюдения, длившегося в исследовании BIG 1–98 в течение 74 мес., было установлено, что частота развития кардиальных и ТЭО была пропорционально стабильной в течение всего периода наблюдения. Частота развития ИБС была выше при приеме летрозолола, чем тамоксифена, несмотря на сходный риск возникновения всех кардиальных осложнений в группах (табл. 2). В ходе периода наблюдения, продолжительностью 74 мес., было установлено, что при лечении летрозолом отмечался прирост патологий сердца 3–5 ст. тяжести, однако в целом частота их в обеих группах больных оставалась низкой — 3,8% vs 2,1%, соответственно. В исследовании BIG 1–98 частота развития СН в течение 71 мес. наблюдения оказалась сходной при приеме летрозолола и тамоксифена в виде монотерапии — 1,2% vs 1,0%, однако на момент наблюдения, равный 25,8 мес., различие в частоте возникновения СН было статистически значимым — 0,8% vs 0,4% ($p = 0,01$). Предполагают, что после отмены летрозолола частота развития СН уменьшалась.

В исследовании IES на 55,7 мес. наблюдения частота развития ИМ была очень низкой в обеих группах пациентов, несмотря на то, что больные относились к группе риска возникновения ПССЭ ввиду своего возраста [16]. Пациенты, у которых развился ИМ при приеме экземестана, в основном имели АГ в анамнезе. В группе экземестана на долю таких больных пришлось 71%, а в группе тамоксифена — 31,6%. Необходимо отметить значимость мониторинга АД при приеме препаратов [16]. Вне зависимости от наличия или отсутствия других факторов ССР, пожилой возраст и неконтролируемое АД могут стать причиной развития указанных выше событий со стороны сердца. Исследование TEAM, в котором медиана наблюдения составила 5,1 года, показало отсутствие существенных различий в БРВ ($p = 0,60$) и ОВ ($p > 0,99$) между группой больных, принимавших экземестан, и группой больных, получавших тамоксифен [4]. Результаты, касающиеся БРВ, были

аналогичны таковым в исследовании BIG 1–98, где при сравнении сочетания тамоксифена с летрозолом и летрозола с тамоксифеном с монотерапией летрозолом за 71 мес. наблюдения не было выявлено статистически значимого повышения эффективности лечения при использовании комбинированных схем [37]. Частота развития летальных исходов, ассоциированных с патологией сердца, существенно не различалась между группами, хотя она была незначительно выше при назначении экземестана в виде монотерапии, чем при переводе пациентов с одного препарата на другой ($p = 0,11$). Риск развития СН был значительно выше при экземестане в виде монотерапии ($p = 0,009$). Ранее аналогичные результаты исследований при монотерапии ИА не публиковались в специальной литературе. В данный момент ждут новых результатов, т.к. все еще ведется наблюдение за оставшейся группой пациентов (~ 20% от общего числа), которые еще получают лечение. По всей видимости, приверженность была субоптимальной, в особенности среди пациентов, которые проводили смену препаратов — 47% пациентов из группы, где один препарат затем был заменен другим, и 19% пациентов, принимавших экземестан, отказались от продолжения лечения, не завершив 5-летний курс лечения, что было связано с причинами, не связанными с показателями БРВ.

Гиполипидемический эффект тамоксифена может прояснить причину повышенного уровня липидов у пациентов в крови при лечении ИА vs тамоксифена [57]. За исключением исследований АТАС и BIG 1–98, где было установлено, что при использовании ИА ГХС отмечается у значительно большего числа пациентов, чем при применении тамоксифена, не доказано, оказывают ли ИА длительное отрицательное влияние на липидный спектр [14,15]. Считали, что стероидный ИА экземестан может оказывать положительное влияние на метаболизм липидов [58], исследования продемонстрировали, что все ИА третьего поколения обладают аналогичным влиянием на липидный спектр [59]. Частота ССО в исследовании MA.17 была одинаковой как при назначении летрозола, так и плацебо, назначенных пациентам после 5 лет приема тамоксифена. Во всех исследованиях, сравнивающих безопасность ИА с тамоксифеном, было установлено, что при приеме ИА суммарный риск развития ТЭО был ниже, чем при использовании тамоксифена [5]. Следует отметить, что женщины в постменопаузальном периоде, получающие гормонотерапию по поводу РМЖ, имеют достаточ-

но долгую продолжительность жизни, в связи с чем у них сохраняется риск развития указанных выше ПЭ и осложнений. Так как пациенты, лечившиеся ИА, относятся к группе риска развития ССО, они в отличие от пациентов аналогичного возраста, не использующих гормонотерапию, должны тщательнее обследоваться и наблюдаться врачом для снижения частоты развития ССО во время лечения.

Лечение

Недавние достижения в терапии РМЖ привели к значительному увеличению выживаемости больных, однако на этом фоне возрос риск развития ССО. В настоящее время необходимо уметь диагностировать токсическое влияние противоопухолевой терапии на сердечную деятельность и проводить профилактику этих влияний не только за счет адекватного отбора пациентов к адъювантной терапии, но также за счет выбора оптимальной схемы лечения с учетом всех ФР, имеющихся у пациента, и с учетом вероятности развития рецидива заболевания. Необходима повышенная настороженность относительно возможности развития ПССЭ и организация образовательных программ для пациентов по поводу возможных ССО. Необходимо учитывать, что у женщин, больных РМЖ, ССР значительно выше, чем у женщин аналогичной возрастной группы без заболевания [60, 61]. Подбор адъювантной терапии проводится по сложной схеме, которая учитывает особенности больного, — возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента и особенности опухоли — стадия, размер, вовлечение лимфатических узлов, статус эстрогеновых рецепторов и рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста (HER-2) [62].

У женщин с диагнозом РМЖ уже повышен риск развития ССЗ, и практически все виды адъювантной терапии ассоциированы с негативным влиянием на ССС разной ст. выраженности. При назначении пациенту лечения, его подвергают рискам развития ССО, которые сочетаются с изменением образа жизни и возникновением явного или субклинического ССЗ. К сожалению, все химиотерапевтические препараты, используемые для лечения РМЖ, приводят к определенным острым или длительно текущим ССО. Основными осложнениями при назначении химиотерапевтических препаратов являются ИБС (ИМ, стенокардия), СН, АГ, атеросклероз периферических артерий и ТЭ. Механизм развития дисфункции сердца или ее повреждений на фоне химиотерапии еще предстоит выяснить.

Определение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) – часто используемый и эффективный способ мониторинга функции сердца и ее нарушений на фоне химиотерапии. ФВ ЛЖ является одним из наиболее значимых прогностических факторов; при значительном снижении показателя прогноз обычно существенно ухудшается. Тем не менее, существующие методы визуализации – ЭхоКГ, ангиография венечных артерий (КАГ) и т. д., не позволяют в полной мере выявлять ранние кардиальные повреждения [63]. Доказано, что использование чувствительных методов мониторинга – магнитно-резонансной томографии (МРТ), стрессовых тестов с добутамином или нагрузкой и др., и биохимических маркеров – тропонина I типа, мозгового натрийуретического пептида, позволяет с большей точностью диагностировать субклинические повреждения функций сердца и оценивать их ст. выраженности. Было установлено, что повышение уровня тропонина I типа является значимым прогностическим фактором развития дисфункции ЛЖ сердца после химиотерапии у онкологических больных [64].

Снижение физической активности (ФА) после постановки диагноза РМЖ может сопровождаться увеличением массы тела (МТ) и объема жировой ткани, ухудшая прогноз заболевания [65, 66]. Отмечено, что у женщин с ожирением (Ож) при установлении диагноза РМЖ снижение ФА было более существенным, чем у пациенток с нормальной или избыточной МТ (ИзМТ) ($p < 0,05$), что, вероятно, сопровождалось дополнительным набором веса среди женщин с РМЖ, уже имеющих Ож [65, 66]. Более того, Ож повышает риск рецидива РМЖ у пациенток вне зависимости от возраста или наличия/отсутствия менопаузы [67, 68]. Результаты исследования [69] показали, что 84% из 535 пациенток, больных РМЖ, прибавили в весе (в среднем 1,6 кг) в течение первого года после постановки диагноза. В ходе исследования WHEL (*Women's Healthy Eating and Living*) было установлено, что 60% из 1116 женщин за период с одного года до постановки диагноза до 4 лет после диагностики РМЖ прибавили в весе в среднем на 2,7 кг [70]. Влияние увеличения МТ на возникновение и развитие РМЖ досконально не изучено. Одни исследования свидетельствуют о снижении БРВ на фоне увеличения МТ [71–73], другие исследования опровергают данные результаты [69, 74–77]. В одном из исследований, в котором медиана наблюдения за 646 пациентками составила 6,6 лет, было установлено,

что у женщин в пременопаузе, набравших в весе $> 5,9$ кг по сравнению с женщинами, набравшими меньший вес, риск развития рецидива РМЖ в 1,5 раза выше, а риск летального исхода выше в 1,6 раза [72]. В настоящее время предстоит выяснить, влияет ли увеличение МТ после установления диагноза на особенности прогрессирования заболевания, однако достоверно известно, что увеличение МТ отрицательным образом сказывается на риске развития ССЗ, АГ и СД [78–80].

Ученые предложили несколько способов профилактики или снижения кардиальной токсичности. Одним из способов является назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые значительно снижают ст. выраженности дисфункции ЛЖ у пациентов с повышением тропонина I вскоре после химиотерапии [81]. Воздействие на ФР у больных РМЖ имеет огромное значение. Согласно рекомендациям оно заключается в фармакотерапии или изменении образа жизни. В качестве терапии первой линии при АГ рекомендуется использовать β -адреноблокаторы и/или ИАПФ с последующим добавлением других лекарственных средств (тиазидные диуретики и др.). В случае ГХС рекомендуется использовать статины с целью снижения липопротеинов низкой плотности до целевого уровня < 100 мг/дл. Использование статинов у онкологических больных ассоциировано со сниженным риском ТЭ [82]. Для успешной профилактики ССЗ также необходимо подобрать адекватное лечение СД. Женщинам с СД 2 типа целесообразно назначать бигуаниды или производные сульфонилмочевины в дозах, позволяющих добиться того, чтобы уровень гликозилированного гемоглобина составлял 7% [83]. Физические упражнения могут быть целесообразными, т.к. они повышают резервы ССС, воздействуют на индивидуальные ФР и снижают сердечно-сосудистую смертность [84, 85]. Результаты мета-анализа показывают, что физические упражнения значительно повышают способность женщин, больных РМЖ, переносить физическую нагрузку, а эпидемиологические данные свидетельствуют, что повышенная ФА после терапии сопровождалась снижением общей смертности, включая смертность от РМЖ [86].

Следует отметить, что данные, касающиеся ПЭ ИА на ССС, в особенности на уже имеющиеся ССЗ, ФВ ЛЖ и кардиальные ФР, следует интерпретировать с осторожностью. Все исследования, посвященные безопасности ИА, сравнивали препараты с тамоксифеном, однако механизмы развития ССО на фоне приема этих препаратов еще предстоит выяснить.

Непонятно, каким образом можно применить результаты, полученные в ходе исследований безопасности, к пациентам с изначально повышенным риском развития ССЗ без анализа ФР, присутствующих до назначения гормонотерапии. Вследствие слабой доказательной базы, касающейся сердечно-сосудистой токсичности препаратов, предназначенных для гормонотерапии РМЖ, и короткого периода наблюдения отсутствует единое мнение относительно особенностей лечений сердечно-сосудистой токсичности и ее последствий.

Необходимы дополнительные исследования по оценке риска развития ССО и летальных исходов, ассоциированных с ССЗ, на фоне изменения образа жизни или адъювантной терапии у женщин больных РМЖ.

Заключение

Кардиотоксичность является одним из наиболее значимых осложнений гормонотерапии и/или химиопрофилактики злокачественных опухолей. ИА обладают рядом нежелательных ПЭ на ССС, в частности, приводят к развитию ИБС, СН и др. Тем не менее, механизм их токсического воздействия на сердце не изучен. Благодаря этим эффективным препаратам продолжительность жизни женщин, больных РМЖ, увеличилась, а частота рецидивов снизилась, однако осталась нерешенной такая проблема, как токсичность лечения. Пациенты из группы высокого риска более подвержены этим негативным влияниям гормонотерапии. Частоту развития ССЗ и смертность, ассоциированную с ними, можно снизить за счет стратификации пациентов из группы высокого риска, поэтому было предложено несколько стратегий профилактики и снижения кардиальной токсичности. Важными мерами, необходимыми для снижения ССР, в особенности применительно к женщинам > 65 лет, на долю которых приходится > 50% от всех больных РМЖ, являются оценка липидного спектра, лечение АГ и контроль МТ [87]. Снизить риски и предотвратить развитие ССО у пациентов, принимающих ИА, также можно за счет перевода пациентов на другие препараты и регулярного контроля состояния их здоровья. Даже если рассматривать результаты сравнения ПССЭ у ИА и тамоксифена, следует отметить, что для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования с более длительным периодом наблюдения. Необходимо учитывать, что ИА могут оказывать и другие отрицательные действия, которые еще не удалось определить.

Снижение тяжести и частоты развития отрицательных ПССЭ у пациентов, принимающих ИА, может улучшить качество их жизни и позволить им продолжить получать общепризнанное и эффективное лечение.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 23-47.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008; 117:e25-146.
3. British Heart Foundation. *European Cardiovascular Disease Statistics.* London (UK): British Heart Foundation; 2005.
4. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377: 321-31.
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365: 1687-717.
6. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003; 18: 937-47.
7. McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, et al. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. *The Scottish Cancer Trials Breast Group. BMJ.* 1995; 311: 977-80.
8. Herrington DM, Klein KP. Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949: 153-62.
9. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1832-3.
10. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1529-42.
11. Aiello EJ, Buist DS, Wagner EH, et al. Diffusion of AIs for breast cancer therapy between 1996 and 2003 in the Cancer Research Network. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 397-403.
12. Janicke F. Are all AIs the same? A review of the current evidence. *Breast.* 2004; 13 Suppl 1: S10-8.
13. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. AIs for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD003370.
14. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2747-57.
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; 365: 60-2.

16. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 559-70.
17. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of AIs versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 509-18.
18. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of AIs as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 619-29.
19. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1133-44.
20. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *JACC*. 2007; 50: 1435-41.
21. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 14-24.
22. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. *Breast*. 2006; 15: 301-12.
23. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1196-204.
24. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1–98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-9.
25. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4952-60.
26. Erwin GS, Crisostomo PR, Wang Y, et al. Estradiol-treated mesenchymal stem cells improve myocardial recovery after ischemia. *J Surg Res*. 2009; 152: 319-24.
27. Bolego C, Rossoni G, Fadini GP, et al. Selective estrogen receptor- α agonist provides widespread heart and vascular protection with enhanced endothelial progenitor cell mobilization in the absence of uterotrophic action. *FASEB J*. 2010; 24: 2262-72.
28. Baruscotti I, Barchiesi F, Jackson EK, et al. Estradiol stimulates capillary formation by human endothelial progenitor cells: role of estrogen receptor- α , heme oxygenase 1, and tyrosine kinase. *Hypertension*. 2010; 56: 397-404.
29. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 1999; 43 (4): 985-91.
30. Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1772 (1): 72-80.
31. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of AI-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008; 13: 503-14.
32. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, et al. Switching to an AI provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer*. 2007; 109: 1060-7.
33. Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009; 19 (1): 47-60.
34. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1135-41.
35. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003; 98: 1802-10.
36. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 45-53.
37. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 766-76.
38. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1–98 trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5715-22.
39. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, 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; 25: 486-92.
40. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1–98 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1117-24.
41. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1262-71.
42. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4883-90.

43. Robinson A. A review of the use of exemestane in early breast cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5: 91-8.
44. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease related outcome with long term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES) [abstract]. *Cancer Res.* 2009; 69 [24 Suppl]. Abstract 12.
45. Coombes RC PR, Jassem J. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24.
46. Rea D HA, Seynaeve C. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69.
47. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
48. Ingle JN. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 1031s-6.
49. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with AIs and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1285-91.
50. Mouridsen HT, Robert NJ. The role of AIs as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1678-89.
51. Morandi P, Rouzier R, Altundag K, et al. The role of AIs in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer.* 2004; 101: 1482-9.
52. Henderson IC, Piccart-Gebhart MJ. The evolving role of AIs in adjuvant breast cancer therapy. *Clin Breast Cancer.* 2005; 6: 206-15.
53. Goss PE. Emerging role of AIs in the adjuvant setting. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26: S27-33.
54. Buzdar A, Chlebowski R, Cuzick J, et al. Defining the role of AIs in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1575-85.
55. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 7: vii10-4.
56. Buzdar A. Anastrozole as adjuvant therapy for early-stage breast cancer: implications of the ATAC trial. *Clin Breast Cancer.* 2003; 4 Suppl 1: S42-8.
57. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol.* 2005; 16: 707-15.
58. Gandhi S, Verma S. AIs and cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106: 1-9.
59. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation AIs on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 2523-31.
60. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1026-31.
61. Jones LW, Haykowsky M, Pituskin EN, et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. *Oncologist.* 2007; 12: 1156-64.
62. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4: 971-9.
63. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003; 108: 54-9.
64. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109: 2749-54.
65. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97 (5): 519-26, 29; quiz 527-8.
66. Goodwin P, Esplen MJ, Butler K, et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 48: 53-64.
67. Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, et al. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 351-4.
68. Lethaby AE, Mason BH, Harvey VJ, Holdaway IM. Survival of women with node negative breast cancer in the Auckland region. *N Z Med J.* 1996; 109: 330-3.
69. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 120-9.
70. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1212-21.
71. Chlebowski RT, Weiner JM, Reynolds R, et al. Long-term survival following relapse after 5-FU but not CMF adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1986; 7: 23-30.
72. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, et al. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 1327-34.
73. Bonomi P, Bunting N, Fishman D, et al. Weight gain during adjuvant chemotherapy or hormone-chemotherapy for stage

- II breast cancer evaluated in relation to disease free survival (DFS) [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 1984; 4: 339. Abstract.
74. Levine EG, Raczynski JM, Carpenter JT. Weight gain with breast cancer adjuvant treatment. *Cancer.* 1991; 67: 1954-9.
75. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, et al. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1985; 5: 195-200.
76. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer—a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat.* 1988; 11: 59-66.
77. Costa LJ, Varella PC, del Giglio A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120: 113-7.
78. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273 (6): 461-5.
79. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-105.
80. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000; 404: 635-43.
81. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114: 2474-81.
82. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K, et al. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Med.* 2010; 123: 60-5.
83. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *JACC.* 2007; 49: 1230-50.
84. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2003; 108: 1554-9.
85. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med.* 2002; 347: 716-25.
86. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005; 293: 2479-86.
87. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-39.