

Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ

Белоусов Д. Ю. , Чеберда А. Е. 

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Адъювантная гормонотерапия женщин в постменопаузе на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы (РМЖ) включает анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен и эксеместан, однако наиболее эффективный лекарственный препарат не известен, а в этой ситуации роль адъювантной гормональной терапии становится особо дискуссионной. **Цель.** Проведение непрямого сравнения антагонистов эстрогенов и ингибиторов ароматазы, применяемых у женщин в постменопаузальном периоде с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ, посредством систематического поиска и отбора транзитивных данных из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и последующего их количественного синтеза в сетевом метаанализе. **Методы.** Мы провели систематический обзор в двух базах: MEDLINE и The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Были рассмотрены полнотекстовые версии статей с РКИ для оценки сравнительной эффективности адъювантной гормональной монотерапии торемифеном, тамоксифеном, анастрозолом, летрозолом и эксеместаном у женщин на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ в постменопаузе, ранее не получавших гормональную терапию. Эффективность оценивали по общей выживаемости (ОВ). Был проведён сетевой метаанализ с помощью программы NetMetaXL. **Результаты.** В результате систематического поиска мы отобрали 8 РКИ с участием 25167 пациентов. При проведении синтеза полученных данных с помощью сетевого метаанализа не было получено статистически значимых различий в показателях 5-летней ОВ между препаратами сравнения. **Заключение.** Нет клинически значимых различий в 5-летней ОВ между сравниваемыми препаратами адъювантной гормональной монотерапии на ранней стадии РМЖ.

Ключевые слова: гормональная монотерапия; ранняя стадия рака молочной железы; первично-операбельный рак молочной железы; общая выживаемость; систематический обзор; сетевой метаанализ; анастрозол; летрозол; тамоксифен; торемифен; эксеместан

Для цитирования: Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):75–84. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>

Поступила: 12 апреля 2023 г. **Принята:** 15 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis

Belousov D. Yu. , Cheberda A. E. 

Center for Pharmacoeconomic Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women at an early-stage of estrogen-positive breast cancer (BC) includes anastrozole, letrozole, tamoxifen, toremifene, and exemestane, but the most effective drug is not known, and in this situation, the role of adjuvant hormonal therapy becomes especially debatable. **The purpose of the study.** Conducting an indirect comparison of oestrogen antagonists and aromatase inhibitors used in postmenopausal women with early-stage estrogen-positive breast cancer through a systematic search and selection of transitive data from randomized controlled trials (RCTs), and their subsequent quantitative synthesis in a network meta-analysis. **Methods.** We conducted a systematic review in two databases: MEDLINE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Full-text versions of articles from RCTs were reviewed to evaluate the comparative efficacy of adjuvant hormonal monotherapy with toremifene, tamoxifen, anastrozole, letrozole, and exemestane in women with early-stage estrogen-positive postmenopausal breast cancer who had not previously received hormone therapy. Efficacy was assessed by overall survival (OS). A network meta-analysis was carried out using the NetMetaXL programme. **Results.** As a result of a systematic search, we selected 8 RCTs involving 25167 patients. When performing a synthesis of the obtained data using a network meta-analysis, no statistically significant differences in 5-year OS were obtained between the comparators. **Conclusions.** There are no clinically significant differences in 5-year OS between the compared drugs of adjuvant hormonal monotherapy in early-stage breast cancer.

Keywords: hormonal monotherapy; early-stage breast cancer; primary operable breast cancer; overall survival; systematic review; network meta-analysis; anastrozole; letrozole; tamoxifen; toremifene; exemestane

For citation: Belousov DYU, Cheberda AE. Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):75–84. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>

Received: April 12, 2023. **Accepted:** April 15, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Эндокринная терапия рака молочной железы (РМЖ) остаётся приоритетной по эффективности системной терапией женщин, страдающих эстрогенположительным РМЖ [1, 2].

Тамоксифен, как антиэстрогенный препарат, применяется у пациентов с эстрогенположительным РМЖ с 1977 г. Кроме того, было доказано, что адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет эффективна и может снизить частоту рецидивов и частоту смерти [3]. Одновременно исследование ATLAS [4] и исследование aTTom [5] показали, что продолжение лечения тамоксифеном в течение 10 и более лет продемонстрировало преимущество предшествующей терапии для повышения общей выживаемости (ОВ), в сравнении с применением в течение 5 и менее лет. Эти результаты соответствуют результатам других исследований: CRC [6], SBCCG [7], ECOG [8] и *Delozier T et al.* [9].

Торемифен, как и тамоксифен, является одним из антиэстрогеновых препаратов и связывается с эстрогеновыми рецепторами [10, 11]. Предыдущие исследования показали, что существенной разницы между применением в течение 5 лет тамоксифена и торемифена для пациентов не было [10, 12].

Ингибиторы ароматазы, включающие анастрозол, летрозол и эксеместан, применяют в лечении женщин в постменопаузе с ранней стадией (*англ.* early-stage breast cancer) эстрогенположительного и/или прогестеронположительного РМЖ [1, 13, 14]. Исследование ATAC [15] и исследование BIG 1–98 [16] показали большую эффективность и безопасность монотерапии анастрозолом и летрозолом в сравнении с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного и/или прогестеронположительного РМЖ. Сравнение эксеместана и анастрозола в качестве 5-летней адъювантной монотерапии в исследовании MA. 27 не выявило превосходства по результатам лечения РМЖ [17]. Клиническое исследование FASE [18] продемонстрировало одинаковую эффективность при лечении больных летрозолом и анастрозолом.

Однако в опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвящённых адъювантной гормонотерапии ранней стадии РМЖ, могут быть выбраны как разные схемы лечения, так и разные препараты сравнения, что затрудняет выбор наиболее эффективной гормональной

терапии ранней стадии РМЖ в реальной клинической практике. Для того, чтобы ответить на вопрос о наиболее эффективном лекарственном препарате (ЛП) для адъювантной гормонотерапии, необходим метаанализ, который объединил бы прямые и косвенные доказательства, сравнил эффективность разных видов гормональной монотерапии, тем самым обеспечил в реальной клинической практике поддержку принятия решений по выбору оптимальной терапии для женщин на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ.

В проведённом *Yu Z et al.* (2017 г.) систематическом обзоре и сетевом метаанализе [19] было показано, что у пациентов, принимавших тамоксифен, максимальную эффективность демонстрировала 10-летняя монотерапия, которая может снизить смертность при ранней стадии РМЖ (ОВ: ТАМ 10 лет vs ТАМ 5 лет отношение угроз (ОУ): 0,886 (95% ДИ 0,81-0,96)). У торемифена ОУ 0,95 (95% ДИ 0,71-1,26), при непрямом сравнении с 5-летним лечением тамоксифеном. Эксеместан и летрозол не показали большей эффективности в отношении анастрозола по ОВ (ОУ: ЭКС vs АНА: 0,93 (95% ДИ 0,77-1,13), ЛЕТ vs АНА: 0,98 (95% ДИ 0,82-1,17)). Таким образом, в данном сетевом метаанализе не наблюдалась статистически достоверная разница в эффективности между препаратами сравнения по показателю «общая выживаемость» [19]. Данный сетевой метаанализ имеет несколько ограничений: были объединены исследования разной длительности наблюдения, не все пациенты были в постменопаузальном периоде с эстрогенположительным РМЖ, поэтому его следует интерпретировать с осторожностью.

Таким образом, сегодня существует необходимость ответить на вопрос о наиболее эффективном ЛП для адъювантной монотерапии на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию.

Целью настоящей работы стало проведение непрямого сравнения антагонистов эстрогенов и ингибиторов ароматазы, применяемых у женщин в постменопаузальном периоде с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ, посредством систематического поиска и отбора транзитивных данных из РКИ и последующего их количественного синтеза в сетевом метаанализе.



Материалы и методы

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения релевантных РКИ, посвящённых изучению применения адъювантной гормонотерапии на ранней стадии РМЖ.

Показания к применению препаратов сравнения: адъювантная монотерапия на ранней стадии эстрогенположительного (гормоноположительного) рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию.

Популяция пациентов, согласно коду МКБ-10: C50 — злокачественные новообразования молочной железы.

Популяция пациентов, на которых распространяются результаты данного исследования: женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, с вновь диагностированным, на ранней стадии, эстрогенположительным РМЖ, ранее не получавшие гормональную терапию.

Препараты сравнения: в систематический обзор были включены *пероральные* противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов (гормональная терапия), применяемые для уменьшения активности эстрогенов, к которым относят: *антагонисты эстрогенов:* тамоксифен и торемифен, *ингибиторы ароматазы:* анастрозол, летрозол и эксеместан.

Выбор критериев эффективности (исходов). В качестве основного критерия эффективности, демонстрирующего прямую клиническую эффективность гормональной терапии РМЖ для пациентов, был взят показатель общей выживаемости (ОВ; *англ.* overall survival; OS), который определён как *время от момента рандомизации до момента смерти пациента от любой причины*. Учитывались все смертельные случаи, в том числе не связанные с РМЖ. В анализ были включены все рандомизированные пациенты.

Систематический поиск и отбор релевантных РКИ производился с учётом определённых ранее показаний к применению ЛП сравнения и оцениваемых исходов согласно рекомендации «Предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализа» (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis; PRISMA) [20].

Два исследователя (Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е.) независимо друг от друга проводили поиск, отбор и извлечение данных в двух библиографических базах данных: MEDLINE® [21] (через

PubMed) и Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL) [22] на предмет наличия резюме по проведённым РКИ. Разногласия по выбору исследования были решены путём консенсуса.

Язык публикации не являлся критерием отбора найденных работ. Просматривали резюме всех имеющихся исследований, включая библиографии для других значимых публикаций (например, из систематических обзоров и метаанализов). Если одно и то же исследование было опубликовано в разных источниках и использовались примерно одинаковые данные, в анализе применяли только самые последние, крупные или полные РКИ и данные. Мы использовали только полнотекстовые версии научных публикаций. Извлекаемую информацию заносили в специально разработанную электронную базу данных в MS Excel. Пример поисковой стратегии в базе PubMed:

```
("Tamoxifen"[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND ((Clinical Study [ptyp] OR Clinical Trial [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms] NOT "Observational Study"[ptyp] NOT "advanced"[All Fields] NOT "premenopausal"[All Fields])
```

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и исключения. Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным ниже:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

Критерии включения: дизайн исследований: РКИ; стадия РМЖ: первично-операбельный РМЖ (I стадия или ранняя стадия); возраст: ≥ 60 лет; менструальный статус: постменопауза; гормональный статус: эстрогенположительный РМЖ; РКИ должны содержать информацию об основном исходе (критерии эффективности) — общей выживаемости; длительность наблюдения в РКИ: 5 лет; способ введения ЛП: пероральный приём; предшествующая гормональная терапия не проводилась или с момента её отмены прошло более 1 года.

Критерии исключения: дизайн исследований: нерандомизированные проспективные клиниче-

ские исследования, ретроспективные когортные исследования, литературные обзоры, клинические исследования I и II фазы, исследования фармакокинетики, исследования биодоступности, исследования биоэквивалентности, исследования качества жизни, изучение комплаентности, превентивные исследования, фармакоэкономические исследования, систематические обзоры и метаанализы; другая стадия РМЖ: местно-распространённый (первично-неоперабельный) инвазивный РМЖ, метастатический РМЖ или рецидив болезни, протоковая карцинома *in situ*; способ введения ЛП: в/м или п/к введение; метод лечения: неоадьювантная гормональная терапия, адьювантная гормональная терапия проводилась в течение ближайшего года, режимы «переключения» (например, с тамоксифена на ингибиторы ароматазы или наоборот), комбинированная гормональная терапия.

Результаты

По сформированному запросу было найдено 2105 потенциально значимых статей, соответствующих поисковому запросу, для дальнейшего анализа их заголовков и аннотаций. Всего по препарату анастрозол было выявлено 330 статей, по летрозолу — 371, тамоксифену — 1068, торемифену — 63, эксеместану — 273. Как видно из данных, представленных в поэтапной схеме отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ по рекомендации PRISMA [20] на рис. 1, для полнотекстового прочтения были отобраны и оценены на их приемлемость критериям включения/невключения 95 публикаций, которые были разделены на две группы: включены в систематический обзор и последующий сетевой метаанализ — 8 РКИ, отклонены авторами — 87 публикаций, так как они соответствовали описанным ранее критериям невключения.

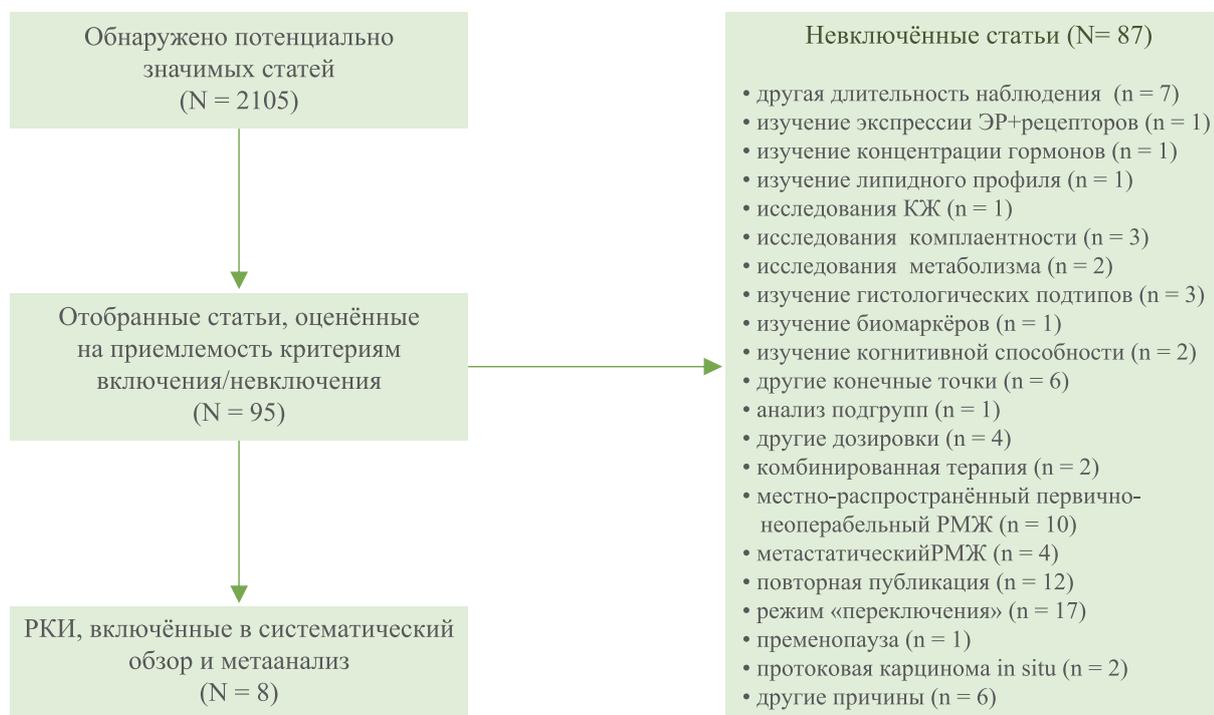


Рис. 1. Поэтапная схема отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ

Из отобранных 8 РКИ [10, 12, 15, 17, 18, 23, 24, 25] мы извлекли информацию в электронную базу данных в MS Excel, включающую дозировки ЛП сравнения, дизайн клинического исследования, процент больных в менопаузе, процент больных с эстрогенположительным РМЖ, средний возраст пациентов, длительность наблюдения в РКИ (см. табл. 1), а также исходы — общую выживаемость (см. табл. 4).

Как видно из табл. 1, сравниваемые базовые характеристики пациентов с РМЖ на ранней стадии совпадали и могли бы существовать в рамках одного РКИ, то есть они *транзитивны*, поэтому могут

быть перенесены из одного исследования в другое: ЛП сравнения имели одинаковые показания — адьювантная гормональная монотерапия на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ, средняя длительность наблюдения — около 5 лет или были отобраны данные за 5 лет наблюдения; средний возраст женщин > 60 лет, количество в менопаузе > 95%.

Для оценки методологического качества отобранных исследований мы использовали методику, разработанную ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России в Методических рекомендациях по проведению сравнительной клинической эффективности и без-



опасности ЛП [26], в которой в качестве обоснования для вынесения оценки используются сведения из вопросников для оценки методологического ка-

чества исследований (выявляется риск возникновения систематической ошибки) в зависимости от их дизайна (см. табл. 2).

Таблица 1. Характеристика отобранных рандомизированных контролируемых исследований

РКИ, год	Исследуемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Средняя длительность наблюдения, мес.	Кол-во в менопаузе, %	Кол-во с ЭР+, %	Средний возраст, лет
IBCSG, 2004	ТОР 60 (n=399)	ТАМ 20 (n=374)	66,0	Н. Д.	75	70
SBCSG, 2007	ТАМ 40 (n=1374)	нет лечения (n=1364)	60,0	98	68	62
АТАС, 2010	АНА 1 (n=3125)	ТАМ 20 (n=3116)	68,0	100	88	64
НАФТА, 2010	ТОР 60 (n=906)	ТАМ 20 (n=907)	59,0	95	100	68
BIG 1–98, 2011	ЛЕТ 2,5 (n=2463)	ТАМ 20 (n=2459)	60,0	95	100	61
МА. 27, 2013	АНА 1 (n=3787)	ЭКС 25 (n=3789)	49,2	100	99	64
Kimura, 2014	ТОР 40 (n=126)	ТАМ 20 (n=126)	66,5	100	96	63
FACE, 2017	ЛЕТ 2,5 (n=2061)	АНА 1 (n=2075)	60,0	99	99	62

Примечания: * – все данные по ИТТ-популяции (intention-to-treat) – в анализ включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; Н. Д. – нет данных; ЭР+ – эстрогенположительный рак молочной железы; ТОР – торемифен; ЛЕТ – летрозол; АНА – анастрозол; ТАМ – тамоксифен; ЭКС – эксеместан.

Таблица 2. Оценка риска систематических ошибок

РКИ	IBCSG, 2004	SBCSG, 2007	АТАС, 2010	НАФТА, 2010	BIG 1–98, 2011	МА. 27, 2013	Kimura, 2014	FACE, 2017	Вопросы для оценки риска систематических ошибок
Риск систематической ошибки	?	+	+	?	+	+	?	?	Метод рандомизации
	?	+	+	?	+	?	?	?	Соккрытие рандомизационной последовательности
	-	-	+	?	+	+	?	+	«Ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения
	?	-	+	?	+	+	?	?	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность
	?	+	+	+	+	+	+	?	Пропуски в данных об исходах
	+	?	+	+	+	+	+	+	Представление результатов исследования
	?	+	+	+	+	+	+	+	Другие источники систематических ошибок: % женщин в менопаузе
	+	+	+	+	+	+	+	+	Другие источники систематических ошибок: % эстрогенположительных
	?	+	?	?	?	?	?	?	Конфликт интересов

Примечания: + – низкий риск ошибки; – – высокий риск ошибки; ? – неопределённый риск ошибки. Другие источники систематических ошибок: процент женщин в менопаузе и эстрогенположительных: низкий риск ошибки: ≥ 50 %; высокий риск ошибки: < 50 %; неопределённый риск ошибки: не упоминается в статье.

Далее мы оценили уровень доказательности данных и методологическое качество отобранных РКИ, в зависимости от их дизайна и риска систематических ошибок (СО) [27]. Уровень доказательности IIa (высокое методологическое качество)

присваивается при низком риске всех СО или неопределённом риске одной (любой) СО; уровень IIb (удовлетворительное методологическое качество) — при неопределённом риске двух и более СО; уровень IIc (низкое методологическое ка-

чество) — при высоком риске одной и более СО. Результаты оценки методологического качества и уровня доказательности отобранных РКИ показаны в табл. 3.

Таблица 3. Методологическое качество и уровень доказательности включённых в систематический обзор исследований

Исследование	Дизайн	Методологическое качество	Уровень доказательности
IBCSG, 2004	РКИ	Низкое	IIc
SBCSG, 2007	РКИ	Низкое	IIc
АТАС, 2010	РКИ	Высокое	IIa
NAFTA, 2010	РКИ	Удовлетворительное	IIb
BIG 1–98, 2011	РКИ	Высокое	IIa
МА. 27, 2013	РКИ	Удовлетворительное	IIb
Kimura, 2014	РКИ	Удовлетворительное	IIb
FACE, 2017	РКИ	Удовлетворительное	IIb

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Методологическое качество включённых в систематический обзор РКИ различалось (табл. 3). Присутствовали два РКИ с низким методологическим качеством (уровнем доказательности IIc), четыре с удовлетворительным (уровнем доказательности IIb) и только два с высоким (уровнем доказательности IIa). Низкое методологическое качество было связано с отсутствием описания в РКИ «ослепления» пациентов и медперсонала в процессе лечения либо с отсутствием «ослепления» лиц, оценивающих эффективность (табл. 2).

По итогам выполненного систематического поиска было обнаружено одно релевантное РКИ, не включённое в ранее опубликованные сетевые метаанализы — Kimura и соавт., 2014 г. [25], что стало обоснованием для проведения собственного количествен-

ного синтеза результатов отобранных РКИ. В качестве обобщённой величины эффекта гормональной терапии ранней стадии РМЖ в сопоставляемых выборках мы использовали показатель общей выживаемости. Были отобраны данные по эффективности только по рандомизированным в группы сравнения эстрогенположительным больным из ИТТ-популяции (*англ.* intention-to-treat (ИТТ)). Кроме того, в исследовании IBCSG, 2004 г. [12], общая ИТТ-популяция больных в группе торемифена была равна 525 чел. и 510 чел. в группе тамоксифена, а включено в анализ только 399 и 374 больных с эстрогенположительным РМЖ соответственно; в исследовании SBCSG, 2007 г. [23], медиана наблюдения составляла 18 лет, но для данного сетевого метаанализа были взяты данные за 5 лет (см. табл. 4).

Таблица 4. Исходы: 5-летняя общая выживаемость

РКИ	Исследуемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Общая выживаемость*				ОШ в РКИ (95% ДИ)
			Исследуемый ЛП, чел.	ЛП сравнения, чел.	Исследуемый ЛП, %	ЛП сравнения, %	
IBCSG, 2004	ТОР 60 (n=399)	ТАМ 20 (n=374)	344	315	86,2	84,2	0,94 (0,64–1,37) p=0,73
SBCSG, 2007	ТАМ 40 (n=1374)	Нет лечения (n=1364)	1170	1137	85,2	83,4	0,90 (0,81–1,00) p=0,055
АТАС, 2010	АНА 1 (n=3125)	ТАМ 20 (n=3116)	2785	2757	89,1	88,5	0,92 (0,79–1,06) p = Н. Д.
NAFTA, 2010	ТОР 60 (n=906)	ТАМ 20 (n=907)	872	867	96,2	95,6	0,95 (0,62–1,45) p=0,951
BIG 1–98, 2011	ЛЕТ 2,5 (n=2463)	ТАМ 20 (n=2459)	2160	2121	87,7	86,3	0,82 (0,70–0,95) p = Н. Д.
МА. 27, 2013	АНА 1 (n=3787)	ЭКС 25 (n=3789)	3563	3581	94,1	94,5	0,93 (0,77–1,13) p=0,46
Kimura, 2014	ТОР 40 (n=126)	ТАМ 20 (n=126)	123	123	97,6	97,6	p=0,94

Таблица 4. Исходы: 5-летняя общая выживаемость

РКИ	Изучаемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Общая выживаемость*				ОШ в РКИ (95% ДИ)
			Изучаемый ЛП, чел.	ЛП сравнения, чел.	Изучаемый ЛП, %	ЛП сравнения, %	
FACE, 2017	ЛЕТ 2,5 (n=2061)	АНА 1 (n=2075)	1638	1611	79,5	77,6	0,98 (0,82–1,17) p=0,79

Примечания: * – все данные по ИТТ-популяции (intention-to-treat) – в анализ включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОР – торемифен; ЛЕТ – летрозол; АНА – анастрозол; ТАМ – тамоксифен; ЭКС – эксеместан; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; Н. Д. – нет данных.

Непрямое сравнение проводили в программе NetMetaXL версии 1.6.1 [28] на основе программного обеспечения MS Excel, которая обеспечивает интерфейс для проведения метаанализа байесовской сети с использованием WinBUGS. Этот инструмент позволяет подготавливать и вводить данные, устанавливать предположения модели и выполнять сетевой метаанализ, при этом результаты автоматически отображаются в электронной таблице MS Excel.

На рис. 2 показан график допустимых сравнений в сетевом метаанализе. Пациенты общим количеством 25167 человек рандомизированно получали лечение по одной из 6 схем адъювантной гормональной монотерапии РМЖ.

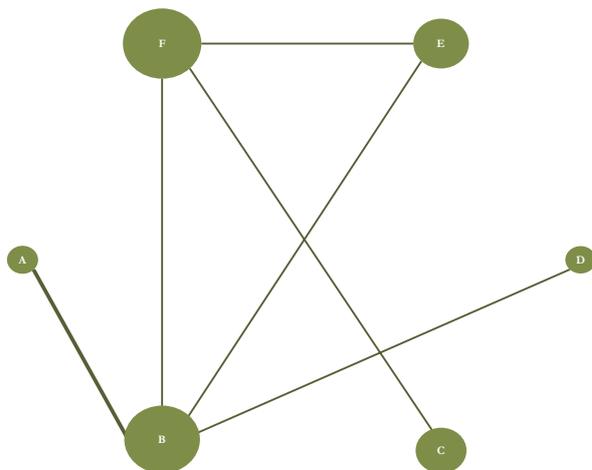


Рис. 2. График сетевого метаанализа

Примечание: каждая точка представляет один препарат; линии между двумя точками представляют собой прямое сравнение ЛП в РКИ; диаметр точки и толщина линии прямо пропорциональны количеству РКИ на одно сравнение; А – торемифен; В – тамоксифен; С – эксеместан; D – нет лечения; E – летрозол; F – анастрозол.

Результаты непрямого сравнения 5-летней общей выживаемости путём проведения сетевого метаанализа показали, что статистически значимая гетерогенность отсутствует ($p \geq 0,10$ в тесте χ^2), поэтому для обобщения результатов мы использовали модель с фиксированным эффектом [29]. Результаты

метаанализа выявили, что отношение шансов (ОШ) больше 1, а доверительный интервал для ОШ включает 1 для всех препаратов сравнения (см. рис. 3).

Лечение 1 vs Лечение 2

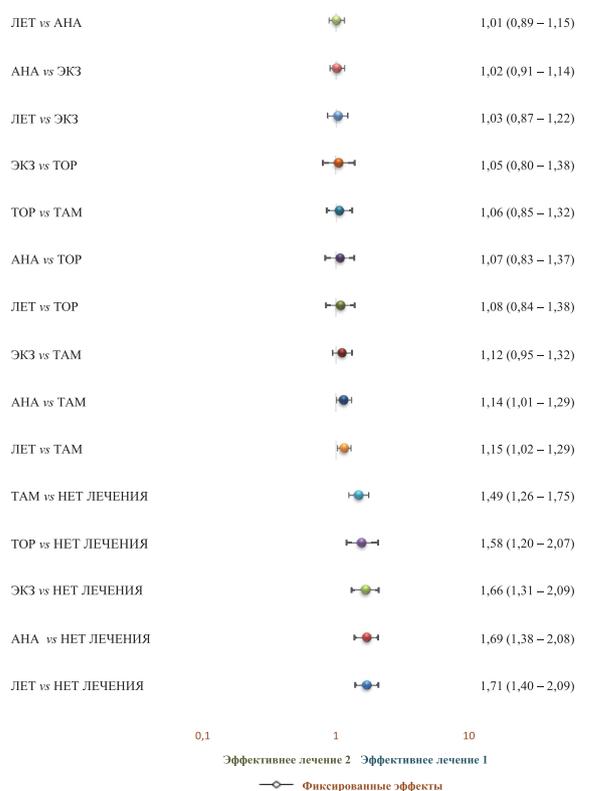


Рис. 3. Форест-график: результаты непрямого сравнения гормональной терапии ранней стадии рака молочной железы по показателю «5-летняя общая выживаемость»

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Данные результаты означают, что не было получено статистически значимых различий в показателях 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ между ЛП сравнения: анастрозолом, летрозолом, тамоксифеном, торемифеном и эксеместаном.

Обсуждение

Для ответа на вопрос о наиболее эффективном ЛП для адъювантной гормонотерапии мы провели систематический обзор РКИ и сетевого метаанализа, в котором объединили и прямые, и непрямые доказательства, сравнили эффективность разных видов адъювантной монотерапии на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения РКИ, посвящённых изучению применения адъювантной гормонотерапии на ранней стадии РМЖ. В систематический обзор были включены пероральные антагонисты эстрогенов (тамоксифен, торемифен) и ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан). В качестве основного критерия эффективности, демонстрирующего прямую клиническую эффективность гормональной терапии РМЖ для пациентов, мы взяли показатель 5-летней общей выживаемости. В результате информационного поиска было найдено 2105 потенциально значимых статей, из которых было отобрано и оценено на их соответствие критериям включения/невключения 95 статей, а после применения критериев отбора было включено в систематический обзор и последующий сетевой метаанализ 8 РКИ. Методологическое качество включённых в систематический обзор РКИ различалось: присутствовали 2 РКИ с низким методологическим качеством (уровнем доказательности Пс), 4 с удовлетворительным (уровнем доказательности Пв) и только 2 с высоким (уровнем доказательности Па). Низкое методологическое качество было связано с отсутствием описания в РКИ «ослепления» пациентов и медперсонала в процессе лечения либо с отсутствием «ослепления» лиц, оценивающих эффективность. Сравнимые базовые характеристики популяции пациентов, лечебных стратегий, режимов дозирования и форм выпуска ЛП принципиально не различались, то есть РКИ были транзитивны. Пациенты общим количеством 25167 человек рандомизированно получали лечение по одной из 6 схем адъювантной гормональной монотерапии РМЖ, а результаты непрямого сравнения 5-летней ОВ путём проведения сетевого метаанализа показали, что статистически значимая гетерогенность отсутствует, поэтому для обобщения результатов мы использовали модель с фиксированным эффектом. Результаты сетевого метаанализа пока-

зали, что ОШ больше 1, а ДИ для ОШ включает 1 для всех ЛП сравнения, что говорит об отсутствии статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ между ЛП сравнения (анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен и эксеместан).

Ограничения

Основные ограничения данного систематического обзора и сетевого метаанализа связаны с методологическим качеством включённых в систематический обзор РКИ: оно было разным, присутствовали два исследования с низким методологическим качеством (уровнем доказательности Пс), четыре с удовлетворительным (уровнем доказательности Пв) и только два с высоким (уровнем доказательности Па). Низкое методологическое качество было связано либо с отсутствием информации об «ослеплении» пациентов и медперсонала в процессе исследования, либо с отсутствием информации об «ослеплении» лиц, оценивающих эффективность, что может привести к риску возникновения систематической ошибки в результатах РКИ, что ведёт к ослаблению достоверности при оценке методологического качества проведённого нами сетевого метаанализа.

Вывод

В результате проведённого систематического обзора и последующего сетевого метаанализа не было получено статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного рака молочной железы между лекарственными препаратами сравнения: анастрозолом, летрозолом, тамоксифеном, торемифеном и эксеместаном.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало, что эффективность, выраженная в показателе 5-летней общей выживаемости, между препаратами анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен или эксеместан сопоставима. Эти выводы позволяют провести сравнительный клинико-экономический анализ для исследуемых лекарственных препаратов, что расширит понимание их фармакоэкономических свойств и обеспечит более надёжное лечение ранней стадии рака молочной железы, с точки зрения как эффективности, так и экономической выгоды.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.



Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. — разработка Плана проведения систематического обзора, методологии сетевого метаанализа, поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Belousov DYu, Cheberda AE — development of the Systematic Review Plan, network meta-analysis methodology, search for publications and systematic review, analysis and interpretation of the results, writing the text, editing, and final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: clininvest@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Чеберда Алексей Евгеньевич — исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

ABOUT THE AUTHORS

Belousov D. Yu. — General Director of Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

e-mail: clininvest@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Cheberda A. E. — Executive Director of Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

Литература/References

1. Рак молочной железы. Клинические рекомендации, 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4.
2. Dodwell D, Williamson D. Beyond tamoxifen: extended and late extended endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2008;34(2):137–44.
3. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771–84.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805–16.
5. Gray RG, Rea D, Handley D, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013 (suppl; abstr 5).
6. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88(24):1834–9.
7. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph nodepositive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88(24):1828–33.
8. Delozier T, Spielmann M, Mace-Lesec'h J, Janvier M, Hill C, Asselain B, et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. *J. Clin. Oncol Off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;18(20):3507–12.
9. Machin D, Andersen KW. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997;89(9):659–60.
10. Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, Nurko J, McMasters K, Edwards MJ. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer. *Cancer.* 2010 May 15;116(10):2307–15. doi: 10.1002/encr.24940
11. Warri AM, Huovinen RL, Laine AM, Martikainen PM, Harkonen PL. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells in vivo and in vitro. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(17):1412–8.

12. Pagani O, Gelber S, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group trials 12–93 and 14–93. *Ann. Oncol.* 2004;15(12):1749–58.
13. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(3):509–18.
14. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J. Oncol. Pract.* 2010;6(5):243–6.
15. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF, ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135–41.
16. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8–1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1101–8.
17. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Sledge GW, Budd GT, Rabaglio M, Ansari RH, Johnson DB, Tozer R, D’Souza DP, Chalchal H, Spadafora S, Stearns V, Perez EA, Liedke PE, Lang I, Elliott C, Gelmon KA, Chapman JA, Shepherd LE. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA. 27 — a randomized controlled phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:1398–404. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7805
18. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, Ejlertsen B, Gnant M, Jonat W, Pritchard KI, Dowsett M, Hart L, Poggio S, Comarella L, Salomon H, Wamil B, O’Shaughnessy J. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1041–8. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2871
19. Yu Z, Guo X, Jiang Y et al. Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis. *Breast Cancer.* 2018;25(8–16). doi: 10.1007/s12282-017-0794-8
20. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Режим доступа: <http://prisma-statement.org/>.
21. Библиографическая база MEDLINE®. Режим доступа: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>.
22. Кокрейновский регистр контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
23. Rutqvist LE, Johansson H; Stockholm Breast Cancer Study Group. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol.* 2007;46(2):133–45. doi: 10.1080/02841860601034834
24. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Láng I, Smith I, Chirgwin J, Pienkowski T, Wardley A, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. 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 Mar 20;29(9):1117–24. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6455. Epub 2011 Feb 14.
25. Kimura M, Tominaga T, Kimijima I, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer.* 2014;21(3):275–83. doi: 10.1007/s12282-012-0394-6
26. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од.
27. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. [Metodicheskie rekomendacii FGBU “CEKKMP” Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel’noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. (In Russ.)].
28. Brown S, Hutton B, Clifford T, Coyle D, Grima D, Wells G, Cameron C. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses — an overview and application of NetMetaXL. *Systematic Reviews* 2014;3:110. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-110>.
29. Методические рекомендации по проведению метаанализа. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2017 № 181-од.