

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НОВЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ

А.Д. Зикиряходжаев, К.В. Максимов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Эндокринотерапия сегодня по праву считается предпочтительной I линией лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Неоспорим факт, что более 60% опухолей содержат рецепторы к стероидным гормонам — эстрогенам или прогестерону (РЭ и/или РП), т.е. потенциально в состоянии ответить на гормональную терапию.

Эффективность всех существующих методов эндокринотерапии связана с уменьшением пролиферирующего влияния эстрадиола на клетки РМЖ за счет блокады рецепторов или снижения уровня циркулирующих и тканевых эстрогенов.

Подобным механизмом обладают селективные модуляторы РЭ, классическим представителем которых является тамоксифен. Высокая эффективность, демонстрируемая препаратом в терапии как первичного, так и диссеминированного РМЖ в разных возрастных группах, сделала его «золотым стандартом» I линии лечения. Однако сохранение определенного агонизма при длительном использовании приводит к развитию таких весьма нежелательных побочных эффектов, как гиперпластические процессы эндометрия, остеопороз, гиперкоагуляционный синдром и т.д. [1, 2].

Именно поэтому чрезвычайно актуальным представлялось создание лекарственных форм, абсолютно лишенных эстрогеноподобных эффектов.

Этим требованиям в полной мере соответствует препарат ICI 182,78 Фазлодекс (фулвестрант), синтезированный компанией AstraZeneca. Фазлодекс является стероидным антиэстрогеном, конкурирующим с эндогенным 17β -эстрадиолом за связь с рецептором.

Механизм действия Фазлодекса сводится к следующему: по химической структуре препарат отличается от эстрадиола длинной алкил-аминной боковой цепью в 7-й альфа-позиции В-кольца, мономерно связывается с РЭ и тормозит образование димерных комплексов эстрадиола и его рецепторов. Созданный мономерный комплекс отличается слабым'affинитетом к элементу эндокринного ответа ДНК.

Отсутствие связи с ДНК приводит к отсутствию активации эстрогенрегулирующих генов. С другой стороны, в отличие от тамоксифена Фазлодекс вызывает не блокаду, а деградацию РЭ [3–5]. Связывающая способность фулвестранта, соответствующая 89%, близка к таковой у при-

родного эстрадиола и значительно (в 100 раз) превосходит таковую тамоксифена [6]. К особенностям механизма действия препарата относится подавление димеризации ядерной транслокации к транскрипции. Это ведет к быстрому снижению уровня РЭ в опухоли и реализации противоопухолевого эффекта.

В доклинических исследованиях фулвестрант продемонстрировал полное отсутствие эстрогенной активности, блокировал эстрогеноподобную активность тамоксифена и эстрадиола у крыс и мышей. В исследовании *in vitro* Фазлодекс зарекомендовал себя более эффективным ингибитором роста РМЖ, чем тамоксифен, а также подавлял рост и прогрессию тамоксифенрезистентных опухолей [1, 6, 7].

Фазлодекс в целом хорошо переносится. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов менее 1%. Последние имели, в основном, слабую или умеренную степень выраженности. Артралгии зарегистрированы всего у 5% больных, что значительно реже, чем при применении аримидекса. Тромбоэмболические осложнения наблюдались менее чем у 5% больных. Местные реакции от внутримышечных инъекций нивелировались со временем: если при первом введении их частота составляла до 7%, то при последующих это количество снижалось до 4%. Наиболее частыми (около 20%) были приливы, а также гастроинтестинальные расстройства (тошнота). Ожидаемые повышение риска сердечно-сосудистых расстройств, а также уменьшение плотности костной ткани в процессе использования Фазлодекса реально не подтвердились [8]. Это показано при обследовании 23 больных РМЖ, получавших лечение фулвестрантом. У всех больных в сыворотке крови определяли уровень маркеров остеосинтеза (PINP, костной фракции щелочной фосфатазы и маркера костной резорбции СТХ (С-концевой пептид). Отрицательной динамики изучаемых параметров в течение 18 мес наблюдения не отмечено, т.е. даже длительная терапия Фазлодексом (в отличие от применения ингибиторов ароматазы) не приводит к отрицательным эффектам, что особенно актуально при лечении больных в менопаузе.

Сочетание хорошей переносимости и выраженной эффективности способствовало все более

широкому внедрению Фазлодекса в клиническую практику, особенно у пациентов, которым проводилась длительная эндокринотерапия по поводу прогрессирующего РМЖ.

По данным А. Howell и соавт. [9], при применении фулвестранта у 19 больных распространенным РМЖ, резистентных к тамоксифену, в 7 (37%) случаях отмечен частичный эффект, в 6 (32%) стабилизация более 6 мес при средней продолжительности ответа около 26 мес.

Применение Фазлодекса в качестве II линии лечения после прогрессирования на фоне тамоксифена продемонстрировало схожую с аримидексом результативность. Однако время до прогрессирования в группе фулвестранта было достоверно ($p < 0,01$) больше, чем при лечении анастрозолом.

Фазлодекс продемонстрировал сходную с тамоксифеном эффективность в качестве гормонотерапии I линии при положительных и неизвестных стероидных рецепторах в опухолях [10], причем использование фулвестранта позволяет после дальнейшего прогрессирования успешно применять другие антиэстрогены, в том числе тамоксифен [5].

При анализе результативности применения Фазлодекса и анастрозола (исследования 0020 и 0021) в стандартных дозах у прогрессирующих на тамоксифене больных (851 больная распространенным РМЖ в менопаузе) медиана времени до прогрессирования в обеих группах достоверно не различалась. Однако медиана продолжительности ответа на лечение была достоверно больше в группе фулвестранта (16,7 мес против 13,7 мес при применении анастрозола).

В настоящий момент в стадии проведения и оценки находится несколько международных исследований разной направленности. Так, в протоколах EFACT, SAKK, NCCTG оценивается эффективность Фазлодекса после использования ингибиторов ароматазы.

В исследованиях SWOG SO 226, SOFEA, FACT изучается возможность повышения ре-

зультативности эндокринотерапии при комбинированном использовании фулвестранта и анастрозола.

Более глубокое осознание биологических особенностей канцерогенеза в последнее время привело к бурному развитию так называемой таргетной терапии. В соответствии с современными представлениями развитие и прогрессирование гормонозависимого РМЖ происходит не только за счет стимуляции РЭ и РП, но и за счет воздействия на рецепторы других факторов роста. Создаваемый при этом своего рода альтернативный путь стимуляции опухолевого роста не позволяет достигнуть ожидаемого от эндокринотерапии клинического эффекта даже при полной блокаде РЭ, обуславливая лекарственную устойчивость опухоли. Одним из этих путей является путь, зависимый от инсулиноподобного фактора роста (IGFR). Именно поэтому содружественная блокада РЭ и IGFR-путей опухолевой трансформации и прогрессии, т.е. совместное использование Фазлодекса и современных таргетных препаратов (герцептин, лапатиниб, перитумумаб), — одно из самых перспективных направлений лекарственного лечения.

Без сомнения, перспективным является применение Фазлодекса в качестве адъювантной эндокринотерапии I линии у больных первичным РЭ+ РМЖ репродуктивного возраста, а также как компонента неадъювантной терапии распространенного РМЖ.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что уникальный механизм, которым обладает Фазлодекс, уже позволил ему занять достойное место в эндокринотерапии первичного и метастатического РМЖ (II линия лечения), и, весьма вероятно, в ближайшем будущем показания к его применению еще более расширятся.

Высокая эффективность и хорошая переносимость Фазлодекса, скорее всего, в самом ближайшем будущем сделают его «золотым стандартом» эндокринотерапии XXI века, каким в XX являлся тамоксифен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heuderson I.C. A rose is no longer a rose. *J Clin Oncol* 2002;20:3365—68.
2. Howell A., Osborn C.K., Morris C. et al. Fazlodex: Development of a novel, «pure» antiestrogen. *Cancer* 2000;89:817—25.
3. England G.M., Jordan V.S. Pure antiestrogens as a new therapy for breast cancer. *Oncol Res* 1997;9(8):397—402.
4. Gibson M.K., Nemmeri I.A., Becrman W.S. et al. The mechanism of ICI 164384 antiestrogenicity involves rapid loss of oestrogen receptor in uterus tissue. *Endocrinology* 1991(4);129:2000—10.
5. Robertson J., Gutteridge E., Cheung K.J. et al. Oestrogen receptor expression in human breast cancer during long-term fulvestrant treatment. *Proc ASCO* 2004;abstr. 536.
6. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001;7:4369—75; discussion 4411—12.
7. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000;7(1):17—28.
8. Agrawal A., Hannon R.A., Cheung K.L. et al. Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients treated with fulvestrant. *Proc ASCO* 2006;abstr. 680.
9. Howell A., Perfriend D.J., Robertson J.F.K. et al. Pharmacokinetics, pharmacological, and antitumor effect of the specific antiestrogen fulvestrant in woman with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:300—8.
10. Cole M.R., Jones C.T.A., Todd I.D.M. A new antiestrogenic agent in breast cancer. A preliminary appraisal of ICI 46, 474. *Br J Cancer* 1971;25:270—5.