

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Личиницер, В.П. Летягин, К.В. Максимов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Цель разработки новых препаратов для гормонотерапии рака молочной железы (РМЖ) — устранение «частичных» свойств агониста эстрогенов. Специфический антиэстроген должен иметь существенные преимущества перед тамоксифеном при лечении эстрогензависимых заболеваний. Поиск привел к созданию нескольких препаратов с приемлемым эффектом. Препарат ICI 182,780 (или фазлодекс) был избран для дальнейшей разработки уже в клинических условиях, поскольку он отличается уникальным фармакологическим профилем и перспективен в плане улучшения результатов лечения эстрогенчувствительных форм РМЖ.

Фазлодекс (ICI 182,780; фулвестрант) — первый представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Препарат действует как высокоселективный антагонист эстрогенных рецепторов, полностью блокируя эффекты эстрогенов и не обладая при этом эстрогеноподобной активностью.

Фазлодекс связывает эстрогенные рецепторы столь же активно, как и природный эстрадиол. По силе взаимодействия с эстрогенными рецепторами он в 100 раз превосходит тамоксифен. В доклинических исследованиях показаны и другие преимущества фазлодекса перед тамоксифеном. В частности он полностью блокирует действие эстрадиола на матку. В то же время известно, что при длительном (более 5 лет) применении тамоксифен повышает риск развития рака тела матки. Это, очевидно, обусловлено наличием у тамоксифена свойств частичного агониста эстрогенных рецепторов, которые при определенных обстоятельствах могут усиливаться. Есть основания считать, что при лечении фазлодексом такой риск будет исключен. Фазлодекс не вызывает снижения плотности костей, кроме того, он не увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, как это происходит при применении тамоксифена, обладающего эстрогеноподобными свойствами.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что фазлодекс превосходит тамоксифен и по противоопухолевой активности. В частности, на ксенографтах MCF-7 РМЖ у бестимусных мышей показаны преимущества первого препарата в отношении частоты и длительности противоопухолевого эффекта. Кроме того, фазлодекс эффективен при наличии резистентности к тамоксифену, что доказано в экспериментах с MCF-7-опухолью [1, 3, 4].

Частичный эффект тамоксифена как агониста эстрогенов объясняется тем, что один из доменов в комплексе тамоксифен — рецептор эстрогенов остается активным. В результате сохраняется способность к активации транскрипции и, соответственно, пролиферации эпителиальных клеток. В противоположность агонистам эстрогенов (нестероидным антиэстрогенам) фазлодекс полностью устраняет свойства рецепторов эстрогенов как активировать, так и ингибировать транскрипцию. Показано, что резистентные к тамоксифену клеточные линии опухолей *in vitro* остаются чувствительными к ингибирующему их рост фазлодексу, а один из вариантов резистентности к тамоксифену обусловлен его частичной активностью как агониста эстрогенов. Исследования *in vivo* подтвердили, что резистентные к тамоксифену опухоли даже после длительного его применения остаются чувствительными к фазлодексу. В исследованиях на животных установлено, что последний блокирует активность тамоксифена в отношении эндометрия. Он не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает приливов, нередко наблюдающихся при применении других антиэстрогенов.

В исследовании специалистов из Института рака молочной железы США принимали участие 42 пациентки с метастазами РМЖ, которые ранее получали эндокрино- (тамоксифен, торемифен, ингибиторы ароматаз, мегестрола ацетат, высокие дозы эстрогенов) и химиотерапию. На фоне приема фулвестранта в течение 24 нед у 8 (19%) пациенток отмечена стабилизация заболевания, в том числе у 2 больных — в течение 2 лет и у 1 — в течение 14 мес. Фулвестрант хорошо переносился. За счет нового механизма действия снижается вероятность развития перекрестной резистентности с другими препаратами эндокринной терапии — такими, как тамоксифен и ингибиторы ароматаз. Раннее назначение фулвестранта позволяет достичь лучшего эффекта.

Значительный практический интерес представляют результаты 2 крупных рандомизированных двойных слепых клинических исследований с параллельными группами [5, 6], в которых фазлодекс (фулвестрант) сравнивали с ингибитором ароматазы III поколения анастрозолом (аримидекс) у 851 женщины с метастазами РМЖ при наличии рецепторов эстрогена (ЭР+) и(или) прогестерона (ПР+) в ткани опухоли. Ранее больные по-

лучали эндокринотерапию тамоксифеном и ко времени включения в исследование у них было прогрессирование заболевания. Таким образом, в этих исследованиях фазлодекс применяли в качестве 2-й линии эндокринотерапии (после тамоксифена). Его вводили в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в месяц, анастрозол применяли ежедневно перорально в дозе 1 мг. Первичной конечной точкой обоих исследований был период времени до прогрессирования.

Суммарно в 2 исследованиях 428 больных получили фазлодекс и 423 — анастрозол. В американском исследовании клинический эффект (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация более 24 нед), достигнутый при приеме фазлодекса (42,3%), был выше, чем аримидекса (36,1%); еще более значительной оказалась разница в продолжительности эффекта (соответственно 19,3 и 10,5 мес). В европейском кооперированном исследовании установлена небольшая разница в частоте общего эффекта фазлодекса (36,9%) и аримидекса (29,7%); схожими были также частота клинического улучшения и период времени до прогрессирования. Обобщенный анализ результатов указанных исследований показал близкую эффективность фазлодекса и анастрозола. Таким образом, было доказано, что «чистый» антиэстроген фазлодекс способен преодолевать резистентность к тамоксифену и по эффективности по крайней мере не уступает антиароматазному препарату анастрозолу.

Фазлодекс обладает благоприятным профилем безопасности, хорошо переносится больными и не вызывает серьезных побочных реакций. Редко наблюдаются умеренная боль и воспаление в месте введения (в 1% случаев). Еще реже — незначительная астения, головная боль, приливы, сыпь, тошнота, рвота, диарея. При применении этого препарата не наблюдалось существенного увеличения массы тела. При сравнении с анастрозолом сделано заключение об отсутствии существенных различий в характеристике и частоте побочных реакций (кроме редких быстро проходящих местных реакций при использовании фазлодекса).

В апреле 2002 г. фазлодекс был разрешен в США для использования в качестве 2-й линии эндокринотерапии гормонопозитивного метастатического РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде.

На следующем этапе клинических испытаний изучали эффект фазлодекса у предварительно нелеченых больных в постменопаузе с метастазами РМЖ (1-я линия эндокринотерапии). В сравнительное исследование было включено 587 больных (313 получали фазлодекс и 274 — тамоксифен) с ЭР+ и (или) ПР+ опухолями и неустановленным рецепторным статусом (ЭР+/ПР+) у 78% пациентов. Фазлодекс вводили по 250 мг внутримышечно 1 раз в месяц; тамоксифен назначали ежедневно

по 20 мг перорально. По достигнутому лечебному эффекту группы больных не различались.

А. Howell проведен анализ 2 исследований, в которых изучалась эффективность фулвестранта и анастрозола в лечении распространенного РМЖ. Задачей было показать, что в качестве 2-й линии терапии у таких больных фулвестрант столь же эффективен, как и анастрозол. Авторы оценивали ответ на терапию и сроки развития прогрессирования болезни, указывая, что общая выживаемость зависит от этих параметров.

Анализ общей выживаемости основывался на данных об эффективности и чувствительности фулвестранта (250 мг ежемесячно; n = 428 больных) и анастрозола (1 мг ежедневно; n = 423 больных) у женщин в постменопаузальном периоде с распространенным РМЖ III стадии, у которых наблюдался прогресс болезни на фоне предшествующей гормональной терапии.

Медиана времени составила 27,0 мес (диапазон 0—66,9 мес). Умерли 319 (74,5%) пациенток в группе фулвестранта и 322 (76,1%) в группе анастрозола. При использовании и того, и другого препарата наблюдалась длительная выживаемость; 10—20% пациенток продолжают жить спустя 5 лет после рандомизации. Среднее значение общей выживаемости составило 27,4 мес в группе анастрозола и 27,7 мес в группе фулвестранта. Фулвестрант, обладая хорошей эффективностью, давал значительно меньше нежелательных побочных эффектов, чем анастрозол (p = 0,0234). Текущий анализ общей выживаемости показал, что фулвестрант в качестве гормонотерапии 2-й линии схож с анастрозолом по эффективности при лечении распространенного РМЖ в постменопаузальном периоде.

В другом исследовании, где сравнивали лечение фулвестрантом и тамоксифеном больных в постменопаузе с распространенным РМЖ, также отмечены схожие эффективность и чувствительность этих препаратов.

При использовании фазлодекса реже, чем в группе тамоксифена, регистрировались приливы и развитие вагинита. Частота местных реакций составляла 2,9%. Анализ данных этого исследования продолжается.

В рандомизированных исследованиях, в которые были включены больные с операбельными формами РМЖ, одни пациенты получали фазлодекс в дозе 6 мг внутримышечно ежедневно в течение 7 дней до операции (n = 21), другие — в дозе 18 мг (n = 16), а третьи — только наблюдались (n = 19). У больных, получавших в предоперационном периоде фазлодекс, выявлено значительное снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в первичных опухолях. Эти находки свидетельствуют о «неагонистическом» антиэстрогенном эффекте фазлодекса. Лечение фазло-

дексом приводит также к снижению содержания стимулируемых эстрогенами протеинов — pS2 и Ki-67 — маркеров клеточной пролиферации [9].

В клиническом исследовании фазлодекса (II фаза) [3] препарат назначали ежемесячно в дозе 100 и 250 мг внутримышечно больным с распространенным РМЖ, находящимся в постменопаузе и резистентным к тамоксифену. У 37% пациенток отмечен частичный ответ на лечение, а у 32% — стабилизация заболевания на протяжении 6 мес. Установлено, что перекрестная резистентность к тамоксифену и фазлодексу отсутствует. Применение агониста ЛГ-рилизинггормона (ЛГРГ) золадекса вместо хирургической овариэктомии или

облучения таза оказалось предпочтительным для овариальной супрессии у больных РМЖ в пременопаузальном периоде благодаря меньшей травматичности и обратимости воздействия. Мета-анализ аналогов ЛГРГ у больных метастатическим РМЖ в пременопаузе показал, что при их сочетании с тамоксифеном показатели выживаемости выше, чем при монотерапии любым препаратом.

Таким образом, фазлодекс (фулвестрант) является высокоэффективным препаратом с уникальным механизмом действия, позволяющим расширить возможности эндокринной терапии больных метастатическим РМЖ, включая резистентных к тамоксифену.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа АТ1А8 ответит на этот вопрос. — *Вопр. онкологии.* — 1998; 4: 373—377.
2. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J., et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. — *Breast Diseases.* — 2000; 11: 213.
3. Howell A., Robertson J. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in Tamoxifen-resistant breast cancer. — *Lancet.* — 1995; 345:29—30.
4. Howell A., Osborne C.K., Morris C., Wakeling A.E. ICI 182 780 (Faslodex); development of a novel, «pure» antiestrogen. — *Cancer.* — 2000; 89:817—825.
5. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. — *J. Clin. Oncol.* — 2002; 20:3396—3403.
6. Osborne C., Pippen J., Jones S.E. et al. A double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant with Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy; results of a North American trial. — *J. Clin. Oncol.* — 2002; 20:3386—3395.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Переводчикова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Биологические особенности рака молочной железы (РМЖ) определяют необходимость комплексного лечения. Современный подход к лечению операбельного РМЖ включает в себя, кроме операции, дополнительное использование как местных воздействий (лучевая терапия), так и системной терапии, т.е. химио- и гормонотерапии. Использование этих методов принципиально изменило результаты лечения РМЖ, улучшив выживаемость больных. В ряде западных стран за последние 10 лет при росте заболеваемости РМЖ отмечается снижение смертности от этого заболевания, что связано не только с усовершенствованием диагностики и выявлением РМЖ на более ранних стадиях, но и с улучшением результатов лечения именно ранних форм заболевания, в первую очередь за счет использования адъювантной системной терапии.

Современные тенденции в лечении РМЖ характеризуются стремлением к максимальному улучшению качества жизни больных за счет сокращения объемов оперативного вмешательства — использования органосохраняющих операций и

ограничения показаний к подмышечной лимфаденэктомии [6].

Соответственно возрастает роль методов дополнительной адъювантной терапии — местных лучевых воздействий и системной химио- и гормонотерапии. Активная разработка проблемы РМЖ, проведение крупных мультицентровых контролируемых (рандомизированных) исследований и мета-анализа их результатов позволили разработать обоснованную тактику лечения РМЖ в зависимости от стадии заболевания, а также основных прогностических факторов.

Традиционно выбор метода адъювантной терапии основывался на важнейших прогностических признаках — степени вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов и размерах опухоли. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах — отягчающий прогноз признак, указывающий на обязательность адъювантной системной терапии.

В то же время ответ на гормонотерапию зависит от биологических особенностей