

МЕСТО ФАЗЛОДЕКСА В ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Волченко, В.П. Летагин
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

12—13 октября 2006 г. в Ноттингеме (Великобритания) был проведен форум для специалистов по возможностям эндокринной терапии рака молочной железы (РМЖ). Эндокринная терапия — полноценный вариант лечения у женщин в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, определяемым наличием на поверхности опухолевой клетки рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновые — ЭР и прогестероновые рецепторы — ПР). С 1896 г., когда снижение уровня эстрогена путем овариэктомии было предложено в качестве варианта лечения распространенного РМЖ, сущность эндокринной терапии значительно изменилась. Хирургическое удаление надпочечников преследовало ту же цель у женщин в постменопаузе, предотвращая выработку андрогенов и их последующее превращение в эстрадиол. Современные виды эндокринной терапии полностью заменяют хирургические методы кастрации и чаще всего направлены на снижение уровня циркулирующего эстрогена или блокирование его действия на ЭР. В связи с тем что в последние годы были хорошо изучены механизмы воздействия эстрогена на опухоль молочной железы, разработан целый ряд новых эндокринных препаратов.

Нестероидное производное трифенилэтилена тамоксифен применяется для лечения распространенного РМЖ более 20 лет. Препарат относится к классу селективных модуляторов ЭР (SERM), т.е. блокирует действие эстрогенов на рецепторы в опухоли молочной железы. Применение тамоксифена в адъювантном режиме при лечении раннего РМЖ приводит к снижению частоты рецидива заболевания на 47% и снижению общей смертности на 26%.

Хотя тамоксифен действует на опухолевые клетки молочной железы как антагонист эстрогенов, на другие типы клеток он может действовать как агонист, учитывая его химическую структуру, которая по своим пространственным характеристикам напоминает таковую эстрогенов. За счет этого сходства тамоксифен может взаимодействовать с ЭР, конкурируя с женскими половыми гормонами, т.е. имитировать их действие. Если в первом случае тамоксифен оказывает антипролиферативное действие, то во втором он стимулирует клеточное деление в эстрогензави-

симых тканях, таких как кости, печень и эндометрий.

Влияние тамоксифена на эндометрий приводит как к развитию простой железистой гиперплазии, так и к возникновению рака. Достаточно частым осложнением применения тамоксифена является тромбообразование, хотя точный механизм его развития до конца не изучен.

Более того, у многих пациентов, которые изначально ответили на лечение эндокринными препаратами, в том числе тамоксифеном, со временем развивается рецидив, резистентный к последующей терапии. В этом случае возникает необходимость последовательного применения эндокринных препаратов.

У женщин в постменопаузе количество циркулирующих эстрогенов обусловлено в большей степени активностью системы преобразования андростендиола и тестостерона в эстрон и эстрадиол, происходящего в жировой, мышечной ткани, а также в печени и надпочечниках. Ключевым ферментом данного цикла является ароматаза, принадлежащая к группе цитохромов Р-450. Создание препаратов, инактивирующих или ингибирующих данный фермент, явилось новой ступенью лекарственного воздействия. Угнетение ароматазы приводит к снижению уровня эстрогенов и замедлению роста опухоли в случае ее гормоночувствительности. С этой целью были разработаны ингибиторы ароматазы, снижающие уровень циркулирующего эстрадиола, механизм действия которых основан на конкурировании с цитохромом Р-450-редуктазой за андростендион, подвергаемый ароматизации.

Использование нестероидного ингибитора ароматазы I поколения аминоглютетимида было лимитировано его низкой селективностью и плохой переносимостью. Позже разработаны препараты II поколения: форместан (стероидный), фадрозол и роглетимид (нестероидные ингибиторы). К настоящему времени эти препараты заменены нестероидными ингибиторами ароматазы III поколения анастрозолом и летрозолом и стероидным ингибитором ароматазы экземестаном. Ингибиторы ароматазы этого поколения высокоселективны, подавляют эстрадиол в плазме на 85—92% и практически полностью ингибируют активность ароматазы в самой опухоли, что ведет

к существенному снижению локальной выработки эстрогенов. В последних клинических исследованиях продемонстрировано преимущество адъювантного назначения анастрозола по сравнению с тамоксифеном по показателям безрецидивной выживаемости, времени до развития рецидива, времени до появления отдаленных метастазов и предотвращению развития контралатеральной опухоли у женщин в постменопаузе с ранними формами РМЖ. При развитии резистентности к ингибиторам ароматазы последовательное назначение нестероидных и стероидных препаратов может стать вариантом лечения.

Необходимость в новых препаратах, обеспечивающих полный антагонизм к ЭР без агонистического влияния, привела к синтезу стероидного аналога 17β -эстрадиола — фулвестранта (фазлодекса; AstraZeneca, Великобритания). Фулвестрант — «чистый» антагонист эстрогенов с новым механизмом действия, отличным от такового тамоксифена или любого другого антиэстрогена, доступного в настоящее время. Фулвестрант, так же как и тамоксифен, связывается с ЭР, но, в отличие от тамоксифена, связывание фулвестранта с рецепторами ведет к быстрому разрушению и потере белков ЭР.

Недавно завершена серия клинических исследований по применению селективного антагониста эстрогенов фазлодекса у женщин в постменопаузе с метастазами РМЖ, экспрессирующего гормональные рецепторы [1—3]. В III фазе клинического исследования фулвестрант проявил себя не менее эффективно, чем нестероидный ингибитор ароматазы анастрозол [1]. В исследование было включено 400 пациенток, период наблюдения составил в среднем около 16,8 мес. Фулвестрант оказался так же эффективен, как и анастрозол, по показателю времени до прогрессирования (относительный риск — ОР — 0,92; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,74—1,14; $p = 0,43$). Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 5,4 мес при приеме фулвестранта и 3,4 мес в группе анастрозола. Частота объективного ответа составила 17,5%

в обеих группах, клинического ответа (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания ≥ 24 нед) — 42,2% в группе фулвестранта и 36,1% в группе сравнения (95% ДИ 4,00—16,41%; $p=0,26$). Среди ответивших пациентов медиана продолжительности ответа (от рандомизации до момента прогрессирования) составила 19 мес при приеме фулвестранта и 10,8 мес для анастрозола. Оба препарата показали хорошую переносимость. Аналогичные результаты получены в ряде схожих исследований [2, 3]. По данным Р. Bross и соавт. [3] и А. Howell и соавт. [4], медиана общей выживаемости у больных распространенным РМЖ в постменопаузе после прогрессии на терапии тамоксифеном составляет 27,4 мес при использовании фазлодекса и 27,7 мес в группе анастрозола. Частота нежелательных побочных эффектов на фулвестранте значительно ниже ($p=0,0234$), чем при приеме анастрозола. Крайне редко (1%) отмечались болезненность и воспалительная реакция в месте введения препарата. Незначительная астения, головная боль, сыпь, тошнота, диарея отмечены в небольшом числе случаев.

Предварительные данные дают возможность предположить, что фулвестрант клинически эффективен у пациентов с прогрессированием на фоне приема тамоксифена и ингибиторов ароматазы во II линии терапии [4—6]. Одним из принципиальных отличий фазлодекса от существующих на сегодняшний день антиэстрогенов является режим его дозирования: одна внутримышечная инъекция 1 раз в месяц. Это позволяет обеспечить удобный режим терапии для пациентов и более надежный контроль заболевания.

Эндокринная терапия — это важный и обоснованный подход к лечению РМЖ. Возникновение резистентности к этому виду терапии является актуальным и в то же время сложным вопросом. Новые эндокринные препараты, такие как фулвестрант, расширяют возможности терапии РМЖ у женщин в постменопаузе и позволяют составлять новые последовательности и комбинации препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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—95.
2. 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—403.
3. Bross P., Baird A., Chen G. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4309—17.
4. Howell A., Robertson J. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in Tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995;345:29—30.
5. Howell A., Osborne C.K., Morris C., Wakeling A.E. ICI 182 780 (Faslodex); development of a novel, «pure» antiestrogen. *Cancer* 2000;89:817—25.
6. Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus Tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739—46.