

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Козлов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Каждый год более 1,15 млн женщин во всем мире заболевают раком молочной железы (РМЖ), который составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин. Самая высокая заболеваемость РМЖ отмечается в развитых странах и оценивается как более 360 тыс. новых случаев в год в Европе и более 200 тыс. новых случаев в год в США (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005).

Умирают от РМЖ около 410 тыс. женщин в год. В настоящее время во всем мире примерно 4,4 млн женщин страдают РМЖ. В целом, несмотря на постоянное повышение уровня заболеваемости в мире, которое, возможно, связано с внедрением улучшенных программ скрининга пациенток, смертность от РМЖ начинает снижаться, что явилось следствием ранней диагностики и определенных достижений в лечении заболевания. В настоящее время 5-летняя общая выживаемость женщин с РМЖ составляет приблизительно 75% (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005).

Немаловажную роль в успехе лечения РМЖ играет эндокринная терапия. Известно, что в значительной степени эффективность гормонотерапии (ГТ) зависит от распространенности опухолевого процесса, очагов поражения, уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в опухоли, возраста больных, менструальной функции, длительности безрецидивного периода и многих других факторов.

Несомненно, что за последние десять лет с появлением новых групп препаратов произошел переворот в ГТ РМЖ. Появилось даже новое понятие — «эндокринный лечебный каскад», ярко демонстрирующее возможности неоднократных смен гормонотерапии у чувствительных к лечению пациенток.

Ингибиторы ароматазы третьей генерации (Аримидекс, Фемара) в настоящее время стали стандартом 1-й линии эндокринотерапии диссеминированного РМЖ (дРМЖ) у больных в постменопаузе. Препарат новой группы «чистых антиэстрогенов» Фазлодекс уже зарегистрирован для использования во 2-й линии ГТ дРМЖ у пациенток в постменопаузе (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005). Стандарт эндокринотерапии XX века тамоксифен не потерял своей значимости, но все чаще используется в последующих линиях ГТ. Прогестины в настоящее время используются все реже, как правило, в качестве 3—5-й линии ГТ. Высокие дозы эстрогенов и андрогены забыты.

Многолетние масштабные исследования позволили в настоящее время определить возможности ГТ дРМЖ препаратами различных групп и оптимальный порядок их использования. Можно только предположить, что дальнейшее исследование новых препаратов, таких как Фазлодекс и Аромазин, а также комбинирование различных групп препаратов ГТ и сочетание с другими «таргетными» препаратами приведут к пересмотру существующих в настоящее время стандартов.

За последние годы изменились и стандарты адъювантной ГТ РМЖ. Однако многие начатые ранее международные исследования еще не закончены, и говорить о решении основных вопросов адъювантной терапии РМЖ пока рано.

В настоящее время стало очевидным, что ингибиторы ароматазы третьего поколения играют ключевую роль в терапии женщин в постменопаузе, страдающих РМЖ ранних стадий. Согласно технологической оценке Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO; 2004), применение тамоксифена для лечения гормоночувствительного РМЖ на ранних стадиях в течение 5 лет больше не считается наилучшим вариантом адъювантной терапии. Для снижения риска рецидива опухоли терапия должна включать ингибитор ароматазы (E. Winer и соавт.; J Clin Oncol 2005).

Стоит отметить, что грандиозное исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination — сравнение Аримидекса и тамоксифена в монотерапии или в комбинации в адъювантной терапии раннего РМЖ), в которое были включены 9366 пациенток, показало преимущество Аримидекса перед тамоксифеном и комбинацией препаратов у больных в постменопаузе в качестве адъювантной терапии. При медиане наблюдения 33 мес в группе больных, получавших Аримидекс, частота рецидивов (включено также появление отдаленных метастазов и развитие рака в контралатеральной молочной железе) была ниже, чем в группе получавших тамоксифен (11 против 13%). При медиане наблюдения 62 мес Аримидекс продемонстрировал дальнейшее снижение частоты рецидивов опухоли в сравнении с тамоксифеном и комбинацией препаратов. В сравнении с тамоксифеном Аримидекс значительно снижает риск развития местного рецидива — на 21% ( $p=0,0005$ ), отдаленного метастазирования — на 14% ( $p=0,04$ ), рака контралатеральной молочной железы —

на 42% ( $p=0,01$ ). Терапия Аримидексом достоверно реже осложнялась развитием рака эндометрия, тромбозами, приливами, маточными кровотечениями. Чаще наблюдались остеопороз и переломы.

В ряде исследований было показано, что использование ингибиторов ароматазы после 2–3-летнего периода адьювантной терапии тамоксифеном повышает безрецидивную выживаемость. Подобная закономерность установлена и при использовании Аримидекса. Группой ученых (W. Jonat и соавт.; Lancet Oncol 2006) проведен метаанализ, в который были включены 4006 пациенток, принимавших участие в программах ABCSG 8, ARNO 95 и ITA.

Группы пациенток всех трех исследований на момент оценки исходного уровня были сходными по демографическим данным и характеристикам РМЖ. Пациентки, которые закончили 2–3-летний курс терапии тамоксифеном без развития рецидива заболевания, были рандомизированы в группы продолжения лечения тамоксифеном в дозе 20 или 30 мг/сут или Аримидексом в дозе 1 мг/сут до момента окончания терапии (в целом 5 лет от начала лечения). Средний период наблюдения для метаанализа составил 30 мес.

В группе больных, получавших Аримидекс, отмечалось меньшее число рецидивов (5 против 8%; или 92 и 159 больных) и смертельных случаев (3 против 5%; 66 и 90), чем в группе терапии тамоксифеном. Перевод на терапию Аримидексом привел к существенному повышению выживаемости без признаков заболевания, при этом отношение рисков развития рецидива или смерти составило 0,59 (95% ДИ 0,48–0,74;  $p<0,0001$ ). Преимущества Аримидекса по сравнению с тамоксифеном выявлялись вне зависимости от степени поражения лимфатических узлов, рецепторного статуса, предшествующей химиотерапии или размера опухоли.

У пациенток, которые были переведены на терапию Аримидексом, также выявлялось значимое повышение безрецидивной выживаемости (0,55; 0,42–0,71;  $p<0,0001$ ), выживаемости без диссеминации процесса (0,61; 0,45–0,83;  $p=0,0015$ ) и общей выживаемости (0,71; 0,52–0,98;  $p=0,0377$ ) по сравнению с продолжающими принимать тамоксифен.

Большое внимание привлекает представитель новой группы «чистых» антиэстрогенов — Фазлодекс.

**Фазлодекс** — первый антиэстроген нового типа, регулятор уровня ЭР, лишенный агонистической активности. Фазлодекс,

как и тамоксифен, связывается с ЭР, но в отличие от тамоксифена связывание Фазлодекса с рецепторами ведет к быстрому разрушению и потере рецепторами белков, тем самым вызывая деградацию и разрушение стероидных ЭР.

В клинических исследованиях была показана высокая эффективность Фазлодекса при использовании во всех линиях ГТ дРМЖ.

В качестве 1-й и 2-й линии терапии Фазлодекс (250 мг ежемесячно в/м) показал равную эффективность в сравнении с тамоксифеном и Аримидексом (табл. 1 и 2).

Однако при более тщательном анализе и селекции групп пациенток выявлено, что у больных, имеющих положительный статус по двум рецепторам (ЭР+ и ПР+), Фазлодекс имеет значительное преимущество над тамоксифеном. В группе Фазлодекса объективный эффект отмечался в 1,5 раза чаще, чем в группе тамоксифена (J. Robertson и соавт., 2002; A. Howell и соавт., 2004).

Также выявлено, что достигнутый эффект в висцеральных органах сохранялся более длительно на фоне терапии Фазлодексом, чем в группе больных, получавших Аримидекс (17,5 против 11,7 мес; A. Howell и соавт., 2004).

Нужно отметить, что Фазлодекс не обладает перекрестной резистентностью ни с ингибиторами ароматазы, ни с тамоксифеном, и поэтому может быть использован в любой линии ГТ дРМЖ (A. Howell и соавт., 2002).

В ряде исследований показана эффективность Фазлодекса при использовании в последующих, 3–4-й линиях терапии. Так, в качестве 3-й линии терапии (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы) в двух исследованиях была показана высокая эффективность Фазлодекса. Клинический эффект в исследовании, проведен-

Таблица 1. Эффективность Фазлодекса и тамоксифена в качестве 1-й линии ГТ ЭР+и/или ПР+ дРМЖ (J. Robertson и соавт., 2002; A. Howell и соавт., 2004)

Показатель	Фазлодекс	Тамоксифен	p
ЭР+ и/или ПР+, число больных	247	212	
Медиана времени до прогрессирования, мес	8,2	8,3	0,39
Объективный эффект (ОЭ), %	33,2	31,1	0,64
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	57,1	62,7	0,22
Длительность эффекта, мес	13,8	13,9	
ЭР+ и ПР+, число больных	131	114	
Медиана времени до прогрессирования, мес	11,4	8,5	0,31
ОЭ, %	44,3	29,8	0,02
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	67,9	60,5	0,23

ном L. Pereg и соавт. (2004), составил 28%, в исследовании J. Ingle и соавт. (2004) — 32,5%. Нужно отметить, что клинический эффект экземе-стана в 3-й линии ГТ составил 20% (P. Lönning и соавт., 2000).

На ASCO 2007 J. Wang и соавт. представили исследование, в которое были включены 45 пациенток (95% с дРМЖ), получивших ранее 3 линии ГТ. Фазлодекс использовался в стандартном режиме 250 мг 1 раз в месяц в/м. Объективный эффект составил 33,3% (15 пациенток), из них одна больная достигла частичной регрессии и 14 имели стабилизацию болезни более 6 мес. Выживаемость составила 9 мес.

G. Steger и соавт. в 2003 г. при лечении 68 пациенток установили, что критерием эффективности Фазлодекса может быть уровень экспрессии ЭР. Так, в группах больных с положительным статусом ЭР, независимо от экспрессии ПР, регистрировался практически одинаковый эффект: 61,3% в группе с ПР+ и 60% — ПР-. У больных с ЭР- и ПР+ статусом (2 пациентки) эффекта не было. В этом исследовании также оценено значение уровня экспрессии Her-2/neu. При гиперэкспрессии Her-2/neu эффект был достигнут у 25% больных, а в группе с Her-2/neu-отрицательным статусом — у 57,5%.

Влияние Her-2/neu-статуса на эффективность лечения продолжает изучаться.

J. Robertson и соавт. в работе, опубликованной на ASCO 2007, показали высокую эффективность Фазлодекса у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu и ранее получавших две линии ГТ и более. В исследование были включены 53 пациентки с дРМЖ с ЭР+ статусом опухоли и гиперэкспрессией Her-2/neu. В среднем ранее пациентки получили 2 линии ГТ и 1 линию химиотерапии по поводу дРМЖ. На фоне терапии Фазлодексом (250 мг/мес) у 22 женщин был отмечен объективный эффект (41,5%). Из них у четырех была достигнута частичная регрессия процесса и у 18 — длительная стабилизация (более 6 мес). Это исследование подтвердило, что фактором прогноза эффективности Фазлодекса является лишь уровень ЭР. Так, в группе больных с ЭР+/ПР+ статусом опухоли клинический эффект составил 47,8%, в группе ЭР+/ПР- — 45%.

Таблица 2. Эффективность Фазлодекса и Аримидекса в качестве 2-й линии ГТ дРМЖ (A. Howell и соавт., 2004)

Показатель	Фазлодекс (n=428)	Аримидекс (n=423)
Объективный эффект (ОЭ), %	19,2	16,5
Стабилизация, %	24,3	24,3
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	43,5	40,9
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,5	4,1
Общая выживаемость, мес	27,4	27,7

На ASCO 2006 C. Moussallem и соавт. сообщили также результаты ретроспективного анализа двух дозовых режимов Фазлодекса. Стандартный режим (1-я группа) — по 250 мг в/м в 1-й день с повторением каждые 28 дней. Режим ударных доз (2-я группа) — по 500 мг в 1-й и 15-й дни и 250 мг в 28-й день с повторением каждые 28 дней до прогрессирования. Данные о 157 больных были оценены. Исследование показало отсутствие значимых различий между группами. Эффективность составила 14% в 1-й группе и 18% во 2-й, клиническое улучшение достигнуто у 37,7 и 38% пациенток соответственно, время до прогрессирования 10 и 8 нед, продолжительность эффекта 15,5 и 12 нед. Таким образом, показано отсутствие преимуществ режима ударных доз, однако изучение эскалации дозового режима Фазлодекса в настоящее время продолжается.

S. Massarweh и соавт. на ASCO 2007 представили интересное исследование. Основной его идеей было предположение, что полная блокада ЭР и блокада рецепторов тирозинкиназы эпидермального фактора роста поможет повысить эффективность и преодолеть резистентность опухоли к терапии. В исследование были включены 15 пациенток, которым проводилось лечение одновременно тремя препаратами — Аримидексом, Фазлодексом и Ирессой в качестве 1-й линии терапии. Все пациенты имели ЭР+ статус опухолей. Эффективность была оценена у 12 больных (ввиду высокой стоимости лечения 3 пациентки выбыли из исследования до оценки эффекта). Средний возраст в группе составил 67 лет. Четыре пациентки имели отдаленные метастазы. После 4 мес лечения были прооперированы 7 пациенток. В процессе лечения у 2 (17%) больных достигнут полный эффект, у 5 (42%) — частичный, у 3 (25%) — длительная стабилизация. Таким образом, объективный эффект получен у 83% больных. Из побочных явлений отмечены сыпь, диарея (что характерно для Ирессы) и боли в суставах (обычно встречается при ГТ Аримидексом).

Фазлодекс обладает низкой токсичностью, хорошо переносится больными. Одним из благоприятных свойств препарата является показанная A. Camerini и соавт. (ASCO 2007) способность препа-

рата снижать уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови. В этом исследовании, проведенном среди 24 пациенток, получавших Фазлодекс не менее 6 мес, не выявлено также влияния препарата на эндометрий и на свертываемость крови.

Изучается Фазлодекс и в качестве неoadъювантной и адъювантной терапии, а также у больных с сохраненным менструальным циклом.