

- controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846–54.
18. Hultborn R., Gundersen S., Ryden S. et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, doubleblind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res* 1999;19:3383–92.
19. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial of zoledronic acid in the prevention of skeletal complications in Japanese women with bone metastases from breast cancer. Presented at the 40th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 5–8, 2004, New Orleans, LA.
20. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–405.
21. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebocontrolled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–7.
22. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A. et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59–65.
23. Kristensen B., Ejlersten B., Groenvold M. et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246:67–74.
24. Tubiana-Hulin M., Beuzebec P., Mauriac L. et al. [Doubleblinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. *Bull Cancer* 2001;88:701–7.
25. Kino I., Kato Y., Lin J.H. et al. Renal handling of bisphosphonate alendronate in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:193–8.
26. Adami S., Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 1996;14:158–70.
27. Jagdev S.P., Purohit P., Heatley S. et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001;12:1433–8.
28. Robertson A.G., Reed N.S., Ralston S.H. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13(9): 2427–30.
29. Kristensen B., Ejlersten B., Groenvold M. et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246(1): 67–74.
30. Body J.J., Bergström B. Ibandronate is well-tolerated by 15-minute infusion in patients with metastatic bone disease from breast cancer and multiple myeloma. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl 1):135.
31. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–405.
32. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–7.
33. Body J.J., Diel I.J., Bell R. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111:306–12.
34. Diel I.J., Body J.J., Lichinitser M.R. et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704–12.

ПЕРСПЕКТИВЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Широкий

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROSPECTS OF HORMONAL THERAPY FOR BREAST CANCER

V.P. Shirokiy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A variety of hormonal drugs are currently used in the treatment of breast cancer (BC) in clinical practice. Fazlodex is a new antiestrogenic agent that is completely antagonistic to estrogen receptors (ER), resulting in their block and degradation. Hormonal drugs hold a firm place in the complex therapy for BC. Endogenous estrogens stimulate the proliferation of hormone-sensitive tumor cells, the decrease effect of estrogen or receptor blockade leads to a converse effect. This mechanism was first demonstrated as early as 1986 by the example of the impact of bilateral ovariectomy on the course of metastatic BC.

Гормональные препараты занимают прочную позицию в комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ). Эндогенные эстрогены стимулируют пролиферацию гормонально-чувствительных опухолевых клеток, снижение влияния эстрогена или блокада рецепторов приводят к обратному эффекту. Подобный механизм впервые был продемонстрирован еще в 1986 г. на примере влияния двусторонней овариоэктомии на течение метастатического РМЖ [1]. Важнейший показатель ответа опухоли на гормональную терапию — уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). У 60–80% больных РМЖ опухоль положительная по РЭ [2], а для женщин в менопаузе этот показатель достигает 83%, причем в 63% случаев наблюдается экспрессия как РЭ, так и РП [3].

В настоящее время у пациенток с выключенной функцией яичников наиболее активно применяются две группы гормональных препаратов. В первую оче-

редь это селективные модуляторы РЭ (selective estrogen receptor modulators — SERMs); наиболее яркий представитель этой группы — тамоксифен, более 20 лет являвшийся золотым стандартом гормональной терапии. Успех тамоксифена обусловлен сочетанием высокой терапевтической активности и достаточно низкого уровня побочных эффектов. Биологическая активность тамоксифена варьирует от полного агонизма до полного антагонизма, в зависимости от типа органа. С этим эффектом в ряде случаев и связано возникновение остеопороза, липидных нарушений, пролиферации эндометрия, приводящей к раку эндометрия, или резистентности к проводимой терапии у больных, получающих лечение тамоксифеном. Остальные представители данной группы, такие как торемифен, идоксифен, ралоксифен, не показали заметного увеличения эффективности и безопасности, сохраняя способность как к агонизму, так и к антагонизму.

Относительно новая группа лекарственных средств, прочно занявшая место во второй линии гормональной терапии и стремящаяся в первую, — это ингибиторы ароматазы. Препятствуя образованию эндогенных эстрогенов, ингибиторы ароматазы блокируют их стимулирующее влияние у больных, находящихся в менопаузе. Применение высоких доз эстрогенов, прогестинов и андрогенов для лечения РМЖ ограничено выраженными побочными эффектами.

Новой ступенью в гормональной терапии РМЖ явилась разработка препарата Фазлодекс (фулвестрант), способного блокировать РЭ, но не обладающего, в отличие от тамоксифена, стимулирующими свойствами.

Фиксация эстрадиола к РЭ приводит к ряду событий, включающих диссоциацию белков теплового шока, димеризацию комплекса лиганд — рецептор и связывание с дискретными последовательностями в регулирующих областях целевых генов ДНК, названных элементами ответа эстрогена (estrogen response elements — EREs; см. схему). Комплекс лиганд — рецептор привлекает ряд других белков, названных коактиваторами транскрипции. Предполагается, что за взаимодействие на данном этапе отвечают две главные независимые области активации транскрипции (AF1/AF2). Вероятно, механизм частичного стимулирующего влияния тамоксифена как раз и связан с активацией одной из данных областей. В случае фазлодекса данный механизм невозможен в результате блокирования обеих областей. Подобный эффект продемонстрирован в опыте на крысах, где фазлодекс, в отличие от эстрадиола и тамоксифена, не оказывал индуцирующего влияния на гены, участвующие в пролиферации в матке, и более того, назначенный до применения эстрадиола и тамоксифена, блокировал их индуцирующее влияние (см. схему).

Доклинические исследования и механизм действия фазлодекса позволили отнести его к новой группе антиэстрогенных препаратов.

Полученные данные о механизме действия фазлодекса дают основание предполагать усиление его влияния на гормонально-чувствительные клетки РМЖ по сравнению с тамоксифеном, что подтвердилось в опыте на мышцах с ксенотрансплантантом из линии клеток РМЖ MCF-7. Было показано удлинение периода регрессии в 2 раза и снижение опухолевого эффекта у мышей, получавших фазлодекс, по сравнению с таковыми при использовании тамоксифена.

Влияние фазлодекса на РЭ было изучено в слепом рандомизированном мультицентровом исследовании (Trial 0018). Первичным больным РМЖ в менопаузе с опухолью T1–3 с положительным или неизвестным статусом РЭ проводилась неoadьювантная терапия фазлодексом в разовой дозе 50 мг ($n=39$), 125 мг ($n=38$), 250 мг ($n=39$) за 14–21 день с последующей операцией; больные группы сравнения получали тамоксифен 20 мг ежедневно ($n=36$) или плацебо тамоксифена ($n=43$). Биопсию выполняли до рандомизации и после операции. Фазлодекс во всех использованных дозировках снижал уровень РЭ по сравнению с плацебо, и в наивысшей дозе снижение было досто-

верно даже по отношению к тамоксифену ($p=0,024$). Кроме того, отмечалось достоверное ($p=0,0001$) снижение уровня РЭ в группах, принимавших фазлодекс, по сравнению с группой тамоксифена, где подобной динамики не наблюдалось, что, вероятно, объясняется частичным агонизмом тамоксифена.

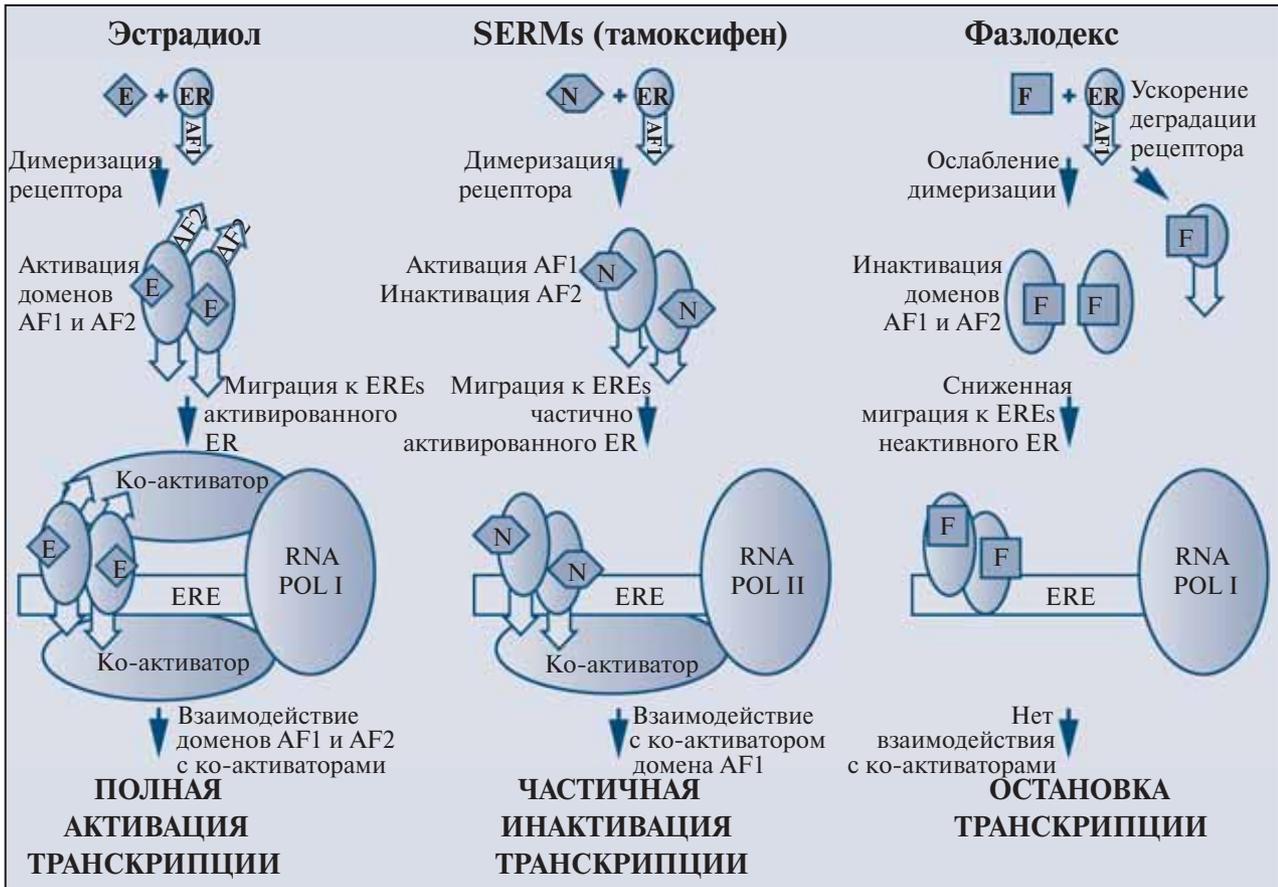
В другом открытом исследовании применялся фазлодекс в дозе 250 мг в/м ежемесячно у больных с распространенным РМЖ, резистентных к терапии тамоксифеном. Из 19 пациенток, принявших участие в программе, у 7 (37%) наблюдался частичный эффект, в 6 (32%) случаях достигнута стабилизация длительностью более 6 мес при средней продолжительности ответа 26 мес [4].

Следующим этапом явилось изучение фазлодекса в III фазе клинических исследований в качестве препарата второй линии гормональной терапии у больных с рецидивом или метастазированием. Было проведено два многоцентровых исследования — 0020 (европейское) и 0021 (североамериканское). В исследовании вошла 851 женщина с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, все пациентки предварительно получали гормональную терапию в адьювантном или лечебном режиме. После рандомизации пациенткам 1-й группы назначен фазлодекс 250 мг в/м ежемесячно, 2-й — анастрозол 1 мг внутрь ежедневно. Эффект оценивали ежемесячно первый квартал, затем — 1 раз в 3 мес. В первую очередь учитывали время до прогрессирования (ВП), в дальнейшем — объективный (ОО), полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы, переносимость. В североамериканской части проекта (0021 trial) время наблюдения составило 16,8 мес, к концу этого срока около 85% больных из каждой группы находились в фазе прогрессирования, медиана ВП составляла 5,4 и 3,4 мес для фазлодекса и анастрозола соответственно. ОО наблюдался в 17,5% случаев в обеих группах. По данным объединенного анализа, время до прогрессирования составило для фазлодекса 5,5 мес, для анастрозола — 4,1 мес, а длительность ответа на лечение была несколько выше в группе фазлодекса — 16,7 мес по сравнению с 13,7 мес в группе анастрозола. Медиана выживаемости составила 27,4 мес в первой группе и 27,7 мес во второй ($p=0,88$). Полученные данные дают возможность предполагать, что фазлодекс не менее эффективен во второй линии гормональной терапии, чем анастрозол, по таким показателям, как ВП, ОО и выживаемость [5]. Важно отметить, что фазлодекс оказался высокоэффективен у пациентов с висцеральными метастазами (ЧО — 49,3%, ДО — 17,5 мес). Переносимость лечения фазлодексом была хорошей: частота отказов от проведения лечения в группе фазлодекса составила 0,5%. Наиболее часто наблюдались приливы (15,7%), болезненность в месте инъекции (13,2%), тошнота (10,3%). Побочные явления III–IV степени не наблюдались ни в одном случае. Явления тромбоза, увеличение массы тела, вагинит отмечались крайне редко [6].

Уникальный механизм действия фазлодекса дает возможность эффективно использовать его в слу-

Механизмы действия эстрадиола, тамоксифена и фазлодекса.

ER – рецептор эстрогена, E – эстрадиол, N – тамоксифен, F – фазлодекс, AF1/AF2 – активаторы транскрипции, EREs – элементы ответа эстрогена, RNA POL II – РНК-полимераза II типа



чае резистентности опухоли к тамоксифену, кроме того, в случае неудачи лечения фазлодексом возможно успешное применение другой антиэстрогенной терапии. Важным отличием фазлодекса от существующих на сегодняшний день антиэстрогенов является режим дозирования 1 раз в месяц в виде внутримышечной инъекции 250 мг/5 мл, что позволяет врачу быть уверенным в соблюдении пациентом режима лечения, а больному дает возможность не вспоминать ежедневно о своем заболевании.

В настоящее время проводится целый ряд крупных мультицентровых исследований эффективности фазлодекса после терапии ингибиторами ароматазы (EFFECT, SAKK, NCCTG), а также в

комбинации с ингибитором ароматазы анастрозолом (SWOG S0226, SOFEA, FACT). Кроме представленных программ продолжается изучение возможности применения фазлодекса у женщин в пременопаузе, на ранних стадиях, при внутрипротоковом РМЖ, а также в комбинациях с другими гормональными, цитотоксическими и таргетными препаратами.

Таким образом, фазлодекс является сегодня уникальным препаратом, позволяющим расширить возможности эндокринной терапии метастатического РМЖ у женщин в постменопаузе после неудачи предыдущего лечения антиэстрогенами и увеличить тем самым время до назначения химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104–7.
2. Anderson W.F., Chu K.C., Chatterjee N., et al. Tumour variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2001; 19: 18–27.
3. Osborne C.K., Yochmowitz M.G., Knight W.A. III, McGuire W.L. The value of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 2884–8.
4. Howell A., Defriend D.J., Robertson J.F.R. et al. Pharmacokinetics, pharmacological, and antitumour effects of the specific anti-estrogen fulvestrant in women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 300–8.
5. Howell A., Robertson J.F.R., Vergote I. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer: Survival analysis from a Phase III trial. *Proc ASCO* 2003; 22: 45, Abstr 178.
6. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomised trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus 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.