



РОЛЬ ФУЛВЕСТРАНТА В ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann,
A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Источник: Европейский журнал рака 2005; 41: 346—56.

ENDOCRINE TREATMENT OPTIONS FOR ADVANCED BREAST CANCER — THE ROLE OF FULVESTRANT

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann, A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Unit of Surgery, Nottingham City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA; University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; Goethe University, Frankfurt, Germany; Academic Oncology Unit, Mount Vernon Hospital, Middlesex, UK; Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; Humboldt University Berlin, Berlin, Germany; Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

For many years, tamoxifen has been the „gold standard“ amongst anti-oestrogen therapies for breast cancer. However, the selective aromatase inhibitors (AIs), anastrozole, letrozole and exemestane, have demonstrated advantages over tamoxifen as first-line treatments for advanced disease. Anastrozole is also more effective as an adjuvant treatment in early, operable breast cancer and is being increasingly used in the adjuvant setting. Generally, the selective oestrogen receptor modulators (SERMs), such as toremifene, droloxifene, idoxifene, raloxifene, and arzoxifene, show minimal activity in tamoxifen-resistant disease and show no superiority over tamoxifen as first-line treatments. In addition to these agents, other treatment options for advanced disease include high-dose oestrogens and progestins. Response rates for high-dose oestrogens and tamoxifen are similar, but the use of oestrogens is limited by their toxicity profile. Consequently, there is a need for new endocrine treatment options for breast cancer, particularly for use in disease that is resistant to tamoxifen or AIs. Fulvestrant (Faslodex) is a new type of steroidal oestrogen receptor (ER) antagonist that downregulates cellular levels of the ER and progesterone receptor and has no agonist activity. This paper reviews the key efficacy and tolerability data for fulvestrant in postmenopausal women in the context of other endocrine therapies and explores the potential role of fulvestrant within the sequencing of endocrine therapies for advanced breast cancer.

Фулвестрант (фазлодекс) — антагонист стероидных рецепторов к эстрогену (ЭР) нового типа, не обладающий свойствами агониста, снижающий уровни клеточных ЭР и рецепторов к прогестерону (ПР). В статье представлены ключевые данные об эффективности и переносимости фулвестранта у пациенток в постменопаузе в соотношении с другими видами эндокринной терапии и роль фулвестранта в последовательности схем терапии распространенного рака молочной железы (РМЖ).

Селективные модуляторы ЭР, эстрогены и антагонисты ЭР

Тамоксифен — нестероидное производное трифенилэтилена. С 1970-х г. он считался золотым стандартом среди селективных модуляторов РЭ (SERM). В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии — как его агонист. Это снижает неблагоприятное влияние депривации эстрогена на минеральную плотность костной ткани и уровень холестерина в сыворотке крови [1, 2], но повышает риск рака эндометрия и тромбэмболических осложнений [3]. Показано преимущество селективных ингибиторов ароматаз — ИА (анастрозол [4, 5], летрозол [6, 7] и экземестан [8]) перед тамоксифеном в качестве препаратов первой линии в терапии распространенного РМЖ. Однако обзор этих данных не входит в задачи настоящей статьи.

В отличие от последующего нового поколения антиэстрогенов, которые в той или иной мере аналогичны тамоксифену, фулвестрант имеет сте-

роидную структуру, напоминающую эстрадиол, и представляет собой новый антагонист ЭР без свойств агониста.

Эффективность препаратов по сравнению с тамоксифеном и при тамоксифенрезистентных опухолях

Селективные модуляторы РЭ. В ряде исследований подтверждена эффективность препаратов, близких по структуре к тамоксифену (торемифен, дролоксифен, идоксифен) [9—14], но ни один из них не продемонстрировал преимущества в преодолении тамоксифенрезистентности опухоли [15—24].

Эстрогены (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), которые в настоящее время не являются препаратами выбора, *продолжают изучаться, но уже в высоких дозах* [26] и позволяют получить ответ на терапию даже у пациенток, ранее активно лечившихся эндокринными препаратами [27]. В то же время применение эстрогенов ограничено в связи с их токсичностью.

Фулвестрант — новый антагонист эстрогена, снижающий уровень клеточных ЭР

Основой для клинических исследований фулвестранта послужили результаты доклинических исследований, в которых было установлено, что он может быть эффективен при тамоксифенрезистентных опухолях [28—30]. Механизм действия фулвестранта основан на конкурентном связывании с ЭР. Препарат обладает более высоким сродством к ЭР, чем тамоксифен [31]. Фулвестрант сни-

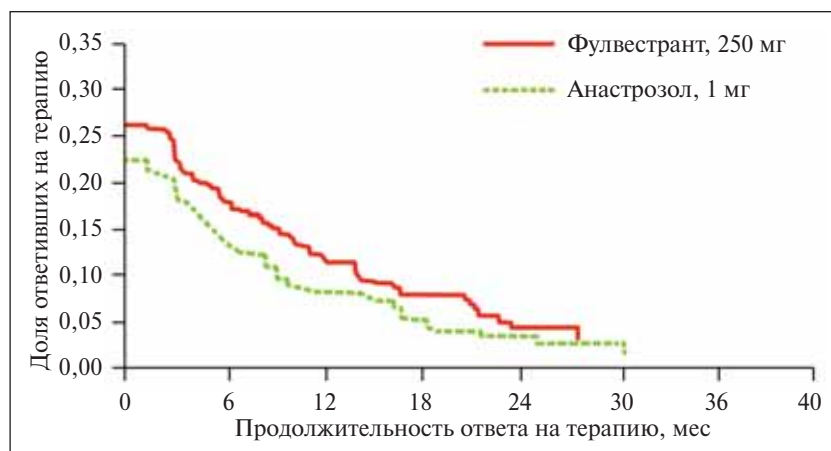


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера, оценивающие ПОТ от начала ответа до прогрессирования заболевания (объединенный анализ данных всех рандомизированных пациенток, включенных в исследования 3-й фазы)

жает уровень ЭР и уменьшает ЭР-опосредованную сигнализацию, что приводит к уменьшению активности ПР и индекса клеточного перерождения и пролиферации как в эксперименте *in vitro* [32–35], так и в клинических исследованиях [36, 37].

У пациенток в постменопаузе с первичным РМЖ изучали влияние трех различных доз фулвестранта и одной дозы тамоксифена на уровень клеточных ЭР, ПР и Ki67. Пациентки получали или однократную внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 50, 125 или 250 мг или тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 14–21 дня до хирургического лечения. По сравнению с плацебо получено дозозависимое статистически значимое снижение уровня ЭР и ПР в группе фулвестранта, а в дозе 250 мг — по сравнению с тамоксифеном. Также отмечалось значительное уменьшение индекса Ki67[36]. Напротив, терапия тамоксифеном приводила к значимому повышению уровня ПР по сравнению с плацебо, вероятно, вследствие его конкуренции с эстрогеном.

Клиническая эффективность

Фулвестрант по сравнению с анастрозолом. В исследованиях 0020 (Европа, Южная Африка, Австралия) и 0021 (Северная Америка) принимали участие пациентки с гормоночувствительным метастатическим РМЖ после неудачной терапии тамо-

ксифеном. Все больные были рандомизированы в группы фулвестранта в дозе 250 мг в виде ежемесячной внутримышечной инъекции или анастрозола 1 мг внутрь. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или отказа от лечения.

Два исследования 3-й фазы были спланированы так, чтобы можно было проанализировать полученные данные как по отдельности, так и после их объединения. Объединенный анализ данных всех пациенток, включенных в оба исследования 3-й фазы с применением второй линии терапии, продемонстриро-

вал значимое увеличение медианы времени продолжительности ответа (ВПО) на терапию на 30% у пациенток в группе фулвестранта (отношение средних ВПО 1,30; 95% ДИ — 1,13–1,50; $p < 0,01$; рис. 1) [40]. Фулвестрант оказался столь же эффективным, как анастрозол, по всем изученным показателям (табл. 1) [38].

Ретроспективный анализ объединенных данных показал, что фулвестрант оказался более эффективен у пациентов с висцеральными метастазами. Медианы продолжительности ответа составили 17,5 мес в группе фулвестранта и 11,7 мес в группе анастрозола. Показательным является то, что в подгруппе пациенток с метастазами во внутренние органы 7 (10%) из 69 пациенток, получавших фулвестрант, достигли ПО по сравнению с 1 (1%) из 86 пациенток в группе анастрозола [41].

Данные этих двух исследований еще раз доказали, что фулвестрант был по меньшей мере столь же эффективен, как анастрозол. В дополнение к этому результаты ретроспективного анализа, оценивающего объединенные данные анкетного опроса, показали, что пациентки могут сохранить чувствительность к другим эндокринным агентам (анастрозол, летрозол, мегестрола ацетат) после получения второй линии терапии фулвестрантом (табл. 2) [42].

Таблица 1. Сравнение эффективности и переносимости фулвестранта и анастрозола

Показатель	Исследование					
	фулвестрант	0021 (n=400) анастрозол	p	фулвестрант	0020 (n=451) анастрозол	p
Время до прогрессирования, мес	5,4	3,4	0,43	5,5	5,1	0,84
Объективный ответ (ОО), %	17,5	17,5		20,7	15,7	0,20
Время продолжительности ответа (ВПО), мес	19	10,8	<0,01	15,0	14,5	0,01
Клиническая эффективность (КЭ): ПЭ+ЧЭ+ стабилизация ≥24, %	42,2	36,1	44,6	45,0		



Фулвестрант по сравнению с тамоксифеном. В одном из исследований сравнивали фулвестрант и тамоксифен в качестве терапии первой линии у женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ. При этом медиана времени до прогрессирования составила 6,8 мес в группе фулвестранта и 8,3 мес в группе тамоксифена, но не достигла статистической разницы ($p=0,088$). При этом большее число пациенток, получавших фулвестрант, достигли КЭ (62,0% по сравнению с 54,3%; $p=0,03$) [43].

Последующий анализ ответа на терапию с оценкой изменения экспрессии гормональных рецепторов показал, что в подгруппе пациенток с опухолями, имеющими как ЭР, так и ПР, ОО достигли 44,3% получавших фулвестрант и 29,8% получавших тамоксифен ($p=0,02$) [43]. Однако данные были получены ретроспективно, поэтому требуется дальнейшее подтверждение полученных результатов. Кроме того, пациентки, которые отвечали на терапию первой линии фулвестрантом, могут сохранить чувствительность к последующей эндокринной терапии различными препаратами, включая анастрозол, летрозол, фадрозол, тамоксифен и мегестрола ацетат (см. табл. 2) [44]. Таким образом, применение фулвестранта само по себе не приводит к окончательной утрате чувствительности опухоли к гормональным препаратам.

Переносимость

Оценка переносимости в сравнительном исследовании фулвестранта и анастрозола продемонстрировала, что лишь немногие пациентки в каждой группе досрочно прекращали лечение из-за нежелательных явлений (НЯ) (0,9 и 1,2% пациенток, получавших фулвестрант и анастрозол соответственно). В целом частота и степень выраженности реакций (как правило, слабая или умеренная) была

сходной. Наиболее частыми НЯ в обеих группах были приливы, тошнота, астения, боль, головная боль и фарингит [38, 39]. Оценка НЯ в месте инъекции была зарегистрирована у 86 (4,6%) из 1879 пациенток, получающих фулвестрант, и у 71 (4,4%) из 1624 пациенток в группе плацебо, т.е. это НЯ вызвано фактом самой инъекции [38, 45].

В сравнительном исследовании фулвестранта и тамоксифена оба препарата хорошо переносились. Статистически значимых различий во встречаемости заранее предусмотренных НЯ (желудочно-кишечные расстройства, приливы, вагинит и тромбоземболия) не выявлено. Однако частота приливов оказалась ниже в группе фулвестранта, чем в группе тамоксифена, различие приблизилось к границе статистической значимости (17,7% по сравнению с 24,7%; $p=0,0501$) [43].

Фулвестрант: опыт применения в США

В апреле 2002 г. Управление США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) одобрило фулвестрант для использования в лечении метастатического РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам у пациенток в постменопаузе с прогрессированием заболевания после терапии антиэстрогенами. Фулвестрант все чаще используют в качестве препарата второй линии терапии, хотя его по-прежнему назначают при прогрессировании заболевания после терапии тамоксифеном и ИА.

Опыт американских врачей, участвовавших в исследовании 3-й фазы, в котором сравнивали фулвестрант и анастрозол, совпадает с результатами анализа по времени продолжительности ответа, согласно которым в группе фулвестранта этот показатель был на 30% больше, чем в группе анастрозола [40]. Один из исследователей наблюдал 27 пациенток, включенных в 3-ю фазу исследования,

Таблица 2. Ответ на последующую терапию у пациенток, у которых была достигнута КЭ при лечении фулвестрантом

Терапия	ПО	НО	Число пациенток СЗ ≥ 24 нед	ПЗ	Всего
Пациентки, у которых КЭ была достигнута при терапии первой линии с использованием фулвестранта					
Анастрозол	1	0	8	7	16
Летрозол	0	1	0	4	5
Фадрозол	0	0	1	0	1
Тамоксифен	0	1	7	2	10
Мегестрола ацетат	0	0	1	0	1
Медروксипрогестерона ацетат	0	0	0	2	2
Пациентки, у которых КЭ была достигнута при терапии второй линии с использованием фулвестранта					
Анастрозол	0	1	13	23	37
Летрозол	0	2	3	3	8
Форместан	0	0	0	1	1
Мегестрола ацетат	0	1	5	2	8

Примечание. ПЗ — прогрессирование заболевания.

у которых ВПО составила более 3 лет (у 2 — более 4 лет). У 4 из этих пациенток развился рецидив, и после окончания слепого исследования оказалось, что все они получали фулвестрант. Пятая пациентка продолжает участие в двойном слепом исследовании (S. Jones, данные не приведены). Другой исследователь наблюдал 16 пациенток, включенных в это же исследование; у 4 (25%) из них длительность КЭ составила 20—44 мес. После окончания слепого исследования выяснилось, что 3 из них получали фулвестрант (S. Come, данные получены в ходе личного контакта; табл. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, у части пациенток терапия фулвестрантом приводит к особенно значимому удлинению ВПО. Кроме того, личный опыт врачей показал, что внутримышечное введение препарата у некоторых пациенток может быть более эффективным по сравнению с приемом препарата внутрь, особенно в случае низкой приверженности к лечению.

Последовательность назначения схем эндокринной терапии

Эндокринное лечение может продолжаться, пока опухоль остается чувствительной к гормонам (т.е. в ходе гормональной терапии достигается КЭ). Химиотерапия должна начинаться, когда появляется резистентность к гормональным препаратам. На протяжении последних 20 лет препаратом, используемым в качестве первой линии терапии или адъювантной эндокринной терапии распространенного РМЖ, был тамоксифен. Однако в настоящее время при этом варианте заболевания обычно используются нестероидные ИА, согласно

недавно опубликованным положительным результатам исследования АТАС. [47].

Предложено два варианта лечения после применения тамоксифена или анастрозола в качестве адъювантного препарата или терапии первой линии (рис. 2 а и 2 б). Эти схемы основаны на данных рандомизированных клинических исследований и нерандомизированных исследований, а также на личном опыте авторов.

При рецидиве или прогрессировании заболевания при терапии тамоксифеном (см. рис. 2, а), учитывая сопоставимость фулвестранта и анастрозола у таких пациенток [38, 39], но более длительное ВПО при лечении фулвестрантом, предпочтение можно отдавать в пользу фулвестранта [40]. Несмотря на эти данные, накопленный к настоящему времени клинический опыт применения ИА свидетельствует о том, что эти препараты являются наиболее удобным вариантом терапии для многих врачей.

После терапии фулвестрантом пациенты могут сохранять чувствительность к тамоксифену и нестероидным ИА [42, 44]. Фулвестрант или экземестан (стероидный ИА) может применяться после второй линии терапии нестероидными ИА [48]. Однако больше данных накоплено в пользу обратной последовательности фулвестрант → ИА. Для выбора оптимальной последовательности схем терапии необходимо исследование 3-й фазы.

Экземестан обладает лучшей эффективностью и переносимостью, чем мегестрола ацетат, в том числе у пациенток с распространенным РМЖ, предварительно получавших нестероидные

ИА — аминоклотетимид, анастрозол и летрозол [49, 50]. Другие данные о последовательности назначения ИА были представлены в 2002 г. на ежегодном симпозиуме Американского общества клинической онкологии. G. Bertelli и соавт. [51] изучали возможность преимущества от терапии анастрозолом или летрозолом у пациенток, которые ранее получали экземестан, и наоборот. Результаты терапии экземестаном после применения нестероидных ИА не отличались во всех проведенных исследованиях, и было сделано предположение, что при использовании стероидных и нестероидных ИА не возникает перекрестной резистентности [51].

На основании всех исследований, включающих фулвестрант и отсутствие его преимуще-

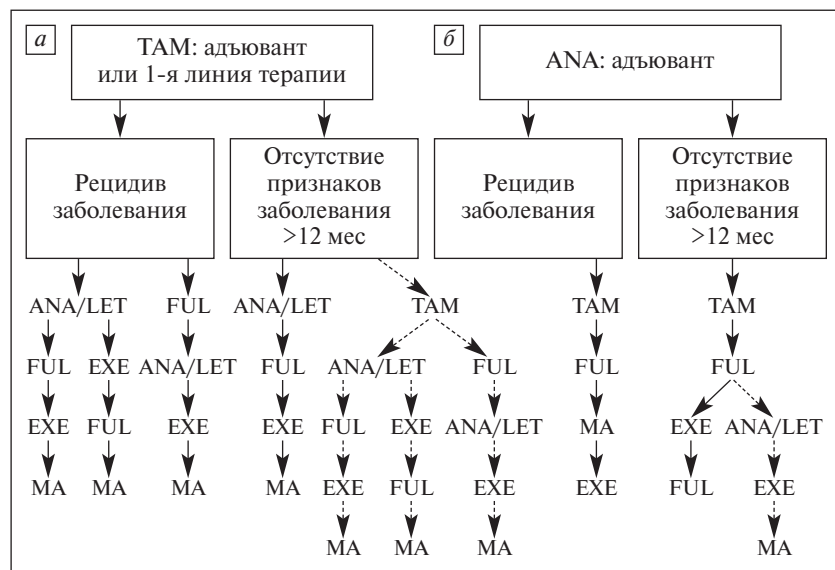


Рис. 2. Схемы последовательности назначения терапии пациенткам, получавшим: а — адъювантную терапию или терапию первой линии тамоксифеном; б — адъювантную терапию анастрозолом. TAM — тамоксифен, ANA — анастрозол, LET — летрозол, FUL — фулвестрант, EXE — экземестан, MA — мегестрола ацетат. —> Вариант лечения (без последующего возобновления). ----> Вариант лечения (с последующим возобновлением).

Таблица 3. Примеры клинических ситуаций в Исследовании 0021 3-й фазы: сравнение фулвестранта и анастрозола (S. Cote, данные получены в ходе личного контакта)

Характеристика больных	Эффективность лечения
Случай 1 Возраст 55 лет Долевая опухоль с инфильтративным ростом с наличием ЭР В ходе адъювантной терапии тамоксифеном обнаружены метастазы в толстую кишку	СЗ длительностью 20 мес в ходе лечения фулвестрантом. СЗ длительностью 7 мес в ходе лечения анастрозолом (данные получены после вскрытия рандомизационного кода)
Случай 2 Возраст 59 лет Опухоль с наличием ЭР и ПР Метастазы в печени, костях, коже и лимфатических узлах	СЗ длительностью 39 мес в ходе лечения фулвестрантом. СЗ длительностью 7 мес в ходе лечения анастрозолом (данные получены после вскрытия рандомизационного кода)
Случай 3 Возраст 64 года Опухоль с наличием ЭР Метастазы в коже после терапии тамоксифеном в качестве препарата первой линии	ПО длительностью 44 мес в ходе лечения фулвестрантом*. Продолжает получать фулвестрант вне условий клинического исследования. Продолжается ПО (общая длительность 55 мес)

Примечание. ПО — полный ответ; * — пациентка прекратила участие в исследовании во время ПО, длительность которого к этому моменту составила 44 мес, и продолжала получать фулвестрант клинического исследования (наблюдается ближе по месту проживания)

ства перед тамоксифеном, препаратом выбора последующей терапии в случае отсутствия прогрессирования через 12 мес и более после адъювантной терапии тамоксифеном или лечения им в качестве препарата первой линии может быть нестероидный ИА [4—7]. Другим вариантом может быть возвращение к терапии тамоксифеном и переход на схему лечения, приведенную выше. Однако если пациентка будет негативно относиться к назначению уже применявшегося препарата и захочет получить новую терапию, рекомендовано применение ИА.

Варианты лечения после адъювантной терапии анастрозолом

Подходы к терапии после использования адъювантного лечения анастрозолом приведены на рис. 2 б. Необходимы данные контролируемых рандомизированных исследований, чтобы выявить оптимальный выбор схемы терапии после адъювантного лечения анастрозолом или в случае отсутствия признаков заболевания на протяжении более 12 мес. Как бы то ни было, в обоих случаях целесообразным кажется применение препарата с иным механизмом действия, например антиэстрогена, хотя после отсутствия признаков заболевания на протяжении более 12 мес возможно и возобновление терапии анастрозолом. Авторы предполагают, что и фулвестрант, и тамоксифен являются подходящим выбором в этой ситуации, однако в связи с богатым клиническим опытом применения тамоксифена, накопленным за последние 25 лет, после адъювантной терапии анастрозолом рекомендуется лечение тамоксифеном. Другими доводами в пользу использования тамоксифена с последующим назначением фулвестранта, а не в обратной последовательности, служат данные двух больших исследований 3-й фазы с целью сравнения фулвестранта и анастрозола, которые показывают, что эта после-

довательность препаратов является эффективной [38, 39]. Данных в пользу эффективности обратной последовательности накоплено меньше.

В целом для четкого определения оптимальной последовательности эндокринной терапии необходимы данные рандомизированных клинических исследований. До их получения использование препаратов определяется клиническим опытом.

Фулвестрант: дальнейшие исследования

Возможности для усиления эффективности фулвестранта. Результаты, свидетельствующие о дозозависимом снижении уровня ЭР, были получены как в доклинических, так и в клинических исследованиях [33, 36]. Исследования *in vitro* с использованием человеческих клеток РМЖ (MCF-7) показали, что инкубация клеток с фулвестрантом приводит к быстрому значительному снижению уровня белка ЭР и почти полной потере ЭР [33]. Хотя доказано, что фулвестрант в дозе 250 мг столь же эффективен, как анастрозол, уровень снижения ЭР, выявленный при изучении неoadъювантной терапии с использованием фулвестранта длительного действия [36], был ниже, чем в некоторых ранних доклинических исследованиях [32, 33] или в исследованиях с использованием фулвестранта короткого действия [52]. Однако поскольку продолжительность лечения в исследовании J.F. Robertson [36] была очень небольшой (1 инъекция за 14—21 день до операции), возможно, при более длительной терапии будет достигнуто более эффективное снижение ЭР.

Возможность угнетения ЭР у пациенток, получающих фулвестрант, была продемонстрирована в исследовании с участием пациенток в постменопаузе с первичным РМЖ, которые получали 1 внутримышечную инъекцию в день фулвестранта короткого действия в дозе 6 мг ($n=37$) или 18 мг

($n=21$) на протяжении 7 дней до операции. Значимое снижение средних значений индексов ЭР опухолей выявлялось в группе получавших как 6 мг, так и 18 мг фулвестранта. В первой группе было отмечено снижение индекса ЭР с 0,60 до 0,06 ($p<0,05$), во второй — с 0,73 до 0,01 ($p<0,01$) [52]. Это сравнимо с результатами использования лекарственной формы препарата в клинических ситуациях со снижением уровня ЭР приблизительно на 60% [36].

Поскольку снижение уровня ЭР является дозозависимым, возможно, что интенсифицировать этот процесс позволяет более частое введение, применение больших доз фулвестранта или использование нагрузочной дозы. Дальнейшие доказательства зависимости КЭ от дозы фулвестранта были получены в ходе 3-й фазы исследований терапии второй линии. Первоначально эти исследования проводились с целью сравнения двух доз фулвестранта (125 и 250 мг в месяц) с анастрозолом в дозе 1 мг/сут внутрь. Однако промежуточный анализ, выполненный на основании данных первых 30 пациентов в группе фулвестранта в дозе 125 мг, не продемонстрировал достаточной клинической эффективности — после 3 мес лечения ОО не достигнуто, включение пациентов в эту группу было остановлено. Согласно внесенной в протокол поправке в дальнейшем проводилось сравнение фулвестранта в дозе 250 мг в месяц с анастрозолом в дозе 1 мг в сутки. Фулвестрант в указанной дозе оказался по меньшей мере столь же эффективным, как анастрозол в отношении частоты ОО [38, 39].

При использовании фулвестранта в дозе, способной вызвать ответ на терапию (250 мг в месяц внутримышечно), равновесные концентрации достигаются после 3—6 доз [46]. Однако более быстро достигнуть равновесной концентрации препарата можно с использованием режима с нагрузочной дозой. Такой подход, возможно, не увеличивает долгосрочную эффективность препарата, но может способствовать развитию ранних ответов на терапию. При моделировании влияния нагрузочной дозы на достижение равновесной концентрации показано, что равновесная концентрация достигается между 28—56-м днями. Использование нагрузочной дозы фулвестранта будет исследовано в ряде новых клинических исследований препарата.

Поскольку оба режима введения препарата (1 раз 5 мл и 2 раза 2,5 мл) хорошо переносятся, существует потенциал для увеличения общей дозы фулвестранта и достижения более полного угнетения ЭР с минимальным риском дополнительных НЯ. Это могло быть достигнуто назначением инъекций 5 мл 2 раза в месяц или увеличением частоты введения, возможно, с переходом на использование препарата 1 раз в 2 нед.

Новые клинические исследования

Фулвестрант по сравнению с экземестаном.

Целью исследования EFECT является сравнение эффективности фулвестранта и экземестана у пациенток в постменопаузе с распространенным РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам, у которых заболевание прогрессировало после предшествующего лечения анастрозолом. В этом исследовании будет применяться режим с нагрузочной дозой фулвестранта. Планируется включение 660 пациенток в США, Канаде и Европе. Первичной переменной эффективности будет ВДП.

Фулвестрант в комбинации с анастрозолом. Теоретически сочетание фулвестранта и анастрозола может привести к аддитивному противоопухолевому эффекту, поэтому запланирован ряд клинических исследований этой комбинации. Одно из них будет проводиться совместно с Восточной объединенной онкологической группой (ECOG) и Юго-Западной онкологической группой (SWOG). Другое исследование будет посвящено сочетанию этих препаратов в качестве второй линии терапии после лечения тамоксифеном. Запланировано также исследование неoadъювантной терапии с определением маркеров, в котором будет сравниваться степень снижения уровня ЭР при использовании анастрозола и фулвестранта по отдельности и в сочетании. Исследование АТАС не продемонстрировало преимущества комбинации анастрозола и тамоксифена по сравнению с терапией только тамоксифеном или только анастрозолом [47], хотя причиной этого могли стать присущие тамоксифену свойства агониста ЭР. Поскольку фулвестрант не обладает такими свойствами, есть вероятность того, что при использовании комбинации фулвестранта и анастрозола могут быть выявлены преимущества одновременного усиления активации рецепторов и синтеза эстрогена.

Исследование SOFEA (Исследование фазлодекса по сравнению с экземестаном с аримидексом или без него) посвящено сравнению эффективности только фулвестранта с комбинацией фулвестранта и анастрозола у женщин в постменопаузе с местно-распространенным РМЖ или метастатическим РМЖ, у которых выявлено прогрессирование в ходе терапии анастрозолом. В этом исследовании также будет применяться режим введения фулвестранта с использованием нагрузочной дозы. Пациенты контрольной группы будут получать только экземестан.

Фулвестрант в комбинации с гифитинибом (иресса, ZD1839). Перекрестная связь между ЭР и эпидермальным фактором роста (EGF)/человеческим рецептором 2 EGF (Her-2), вероятно, обуславливает устойчивость к эндокринной терапии [53]. Применение тамоксифена способствует уси-

лению клеточной сигнализации через рецептор EGF (EGFR) и повышению чувствительности к ингибиторам EGFR. Комбинация тамоксифена и гефитиниба (иресса) задерживает развитие устойчивости к эндокринной терапии на моделях РМЖ [54]. Существует вероятность того, что комбинация фулвестранта, который блокирует передачу сигнала через ЭР, с гефитинибом, который угнетает сигнализацию через EGFR, может предотвратить перекрестное взаимодействие рецепторов и таким образом помочь предотвратить или избежать развития резистентности к терапии. Комбинации фулвестранта и гефитиниба, а также анастрозола и гефитиниба будут изучаться в рандомизированном исследовании 2-й фазы EOCG в ближайшем будущем (S.Come, данные не приведены).

Заключение

Фулвестрант представляет собой новый препарат с уникальным механизмом действия, отличным от других антиэстрогенов и SERM. Фулвестрант по крайней мере столь же эффективен, как наиболее широко используемый ИА анастрозол в качестве второй линии терапии у пациенток в по-

стменопаузе с распространенным РМЖ, а также может иметь преимущества по эффективности и продолжительности ответа на терапию у пациенток с метастазами во внутренние органы. В то же время имеются возможности для дальнейшего повышения его эффективности (например, режим с использованием нагрузочной дозы). Терапия фулвестрантом не приводит к развитию перекрестной резистентности с другими эндокринными препаратами, используемыми для лечения метастатического РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам. Вероятно, необходимо пересмотреть подходы к последовательности назначения схем эндокринной терапии, для выработки более четких рекомендаций нужны новые клинические исследования. Благодаря отличному от других препаратов механизму действия и хорошему профилю переносимости фулвестрант является идеальным агентом для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми субстанциями. Проводятся новые исследования, посвященные оценке комбинации фулвестранта с анастрозолом и гефитинибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertelli G., Pronzato P., Amoroso D. et al. Adjuvant tamoxifen in primary breast cancer: influence on plasma lipids and antithrombin III levels. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:307—10.
2. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A. et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78—84.
3. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527—37.
4. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000;18:3758—67.
5. Bonnetterre J., Thurlimann B., Robertson J.F. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748—57.
6. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596—606.
7. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101—9.
8. Dirix L., Piccart M.J., Lohrisch C. et al. Efficacy and tolerance to exemestane (E) versus tamoxifen (T) in 1st line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a European phase II trial with Pharmacia and Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:29A. [abstract 114].
9. Stenbygaard L.E., Herrstedt J., Thomsen J.F. et al. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer — a double-blind cross-over trial. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:57—63.
10. Vogel C.L., Shemano I., Schoenfelder J. et al. Multicenter Phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifenrefractory patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:345—50.
11. Pyrhonen S., Valavaara R., Vuorinen J., Hajba A. High dose toremifene in advanced breast cancer resistant to or relapsed during tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:223—8.
12. Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H. et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the «Nordic» Phase III study. *Br J Cancer* 1997;76:270—7.
13. Pyrhonen S., Ellmen J., Vuorinen J. et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of anti-oestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:133—43.
14. Holli K., Valavaara R., Blanco G. et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *Finnish Breast Cancer Group. J Clin Oncol* 2000;18:3487—94.
15. Haarstad H., Gundersen S., Wist E. et al. Droloxifene — a new anti-estrogen. A phase II study in advanced breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:425—8.
16. Buzdar A.U., Kau S., Hortobagyi G.N. et al. Phase I trial of droloxifene in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:313—6.
17. Buzdar A., Hayes D., El-Khoudary A. et al. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:161—75.
18. Coombes R.C., Haynes B.P., Dowsett M. et al. Idoxifene: a report of a phase I study in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:1070—4.
19. Johnston S.R. Endocrine manipulation in advanced breast cancer: recent advances

- with SERM therapies. *Clin Cancer Res* 2001;7(Suppl 12):4376S—4377S.
20. Buzdar A., O'Shaughnessy J.A., Booser D.J. et al. Phase II, randomized, double-blind study of two dose levels of arzoxifene in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1007—14.
21. Buzdar A.U., Marcus C., Holmes F. et al. Phase II evaluation of Lyl56758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1988;45:344—5.
22. Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125—34.
23. Dickler M.N., Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation — breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:134—42.
24. Jubelirer S.J., Crowell Jr. E.B. The STAR (study of tamoxifen and raloxifene) trial in West Virginia. *W V Med J* 2000;96:602—4.
25. Ingle J.N. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:133—6.
26. Peethambaram P.P., Ingle J.N., Suman V.J. et al. Randomized trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54:117—22.
27. Lunning P.E., Taylor P.D., Anker G. et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:111—6.
28. Hu X.F., Veroni M., De Luise M. et al. Circumvention of tamoxifen resistance by the pure anti-estrogen ICI 182,780. *Int J Cancer* 1993;55:873—6.
29. DeFriend D.J., Howell A., Nicholson R.I. et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:408—14.
30. Osborne C.K., Jarman M., McCague R. et al. The importance of tamoxifen metabolism in tamoxifen-stimulated breast tumor growth. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:89—95.
31. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001;7(Suppl 12):4369s—75s.
32. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L. et al. Responses to pure anti-oestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:148—63.
33. Pink J.J., Jordan V.C. Models of estrogen receptor regulation by estrogens and antiestrogens in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996;56:2321—30.
34. Hutchesson I.R., Knowlden J.M., Barrow D. et al. The novel ER down-regulator, Faslodex, modulates EGFR/MAPK activity in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001;7:557. [abstract].
35. Hutchesson I.R., Knowlden J.M., Gee J.M.W. et al. Oestrogen receptor-mediated modulation of the EGFR/MAPK signalling pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81:81—93.
36. Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7a-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfonyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17b-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739—46.
37. Bundred N.J., Anderson E., Nicholson R.I. et al. Fulvestrant, an estrogen receptor downregulator, reduces cell turnover index more effectively than tamoxifen. *Anticancer Res* 2002;22:2317—9.
38. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized 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.
39. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396—403.
40. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229—38.
41. Mauriac L., Pippen J.E., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in a subgroup of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicenter trials. *Eur J Cancer* 2003;39:1228—33.
42. Vergote I., Robertson J.F.R., Kleeberg U. et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant («Faslodex») remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:207—11.
43. Robertson J.F.R., Howell A., Abram P. et al. Fulvestrant versus tamoxifen for the first-line treatment of advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):46. [abstract 1640].
44. Howell A. Postmenopausal women with advanced breast cancer who progress on Fulvestrant or tamoxifen retain sensitivity to further endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):S72. [abstract 251].
45. Beyea S., Nicoll L.H. Back to basics. Administering i.m. injections the right way. *Am J Nurs* 1996;96:34—5.
46. Robertson J.F.R., Harrison M.P. Equivalent single-dose pharmacokinetics of two different dosing methods of prolonged-release fulvestrant («Faslodex») in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:346—8.
47. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131—9.
48. Perey L., Thurlimann B., Hawle H. et al. Fulvestrant («Faslodex») as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):S72. [abstract 249].
49. Lunning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a Phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234—44.
50. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a Phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399—411.
51. Bertelli G., Garrone O., Merlano M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:60A. [abstract 238].
52. DeFriend D.J., Anderson E., Bell J. et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure anti-oestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 1994;70:204—11.
53. Nicholson R.I., Hutchesson I.R., Harper M.E. et al. Modulation of epidermal growth factor receptor in endocrine-resistant, oestrogen receptor-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:175—82.
54. Wakeling A., Nicholson R.I., Gee J.M. Prospects for combining hormonal and non-hormonal growth factor inhibition. *Clin Cancer Res* 2001;1(Suppl 12):4350S—55S.