



<sup>1</sup> НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад. И.П. Павлова

# Эндокринологическая терапия рака молочной железы: преодоление резистентности

В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, Г.А. Дашян<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

*Новые подходы к эндокринологической терапии рака молочной железы предполагают прежде всего использование нового класса лекарственных средств, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию эстроген-рецепторов. С учетом того что подавляющее большинство пациенток с рецептор-положительными опухолями получают адъювантную эндокринологическую терапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®).*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокринологическая терапия, тамоксифен, фулвестрант, Фазлодекс

## Адъювантное лечение тамоксифеном

Результаты ранних, относительно небольших клинических исследований, посвященных оценке пятилетнего лечения тамоксифеном, оказались противоречивыми [1–4]. Комбинированный анализ, включавший 1588 пациентов, не показал статистически значимого преимущества десятилетнего лечения тамоксифеном над пятилетним. В самом крупном исследовании NSABP-14 участвовало 1100 пациентов, находившихся в ремиссии после пятилетнего лечения тамоксифеном. Пациенты были

рандомизированы на две группы: в одной (группа тамоксифена) продолжали терапию еще пять лет, в другой (группа плацебо) лечение было прекращено. Результаты показали только значительное нарастание побочных токсических эффектов у пациентов группы тамоксифена [1, 5]. За семь лет наблюдения показатель безрецидивной выживаемости составил 82% в группе плацебо и 78% в группе тамоксифена ( $p=0,03$ ).

Предположение о том, что пролонгированное (более пяти лет) лечение тамоксифеном характеризуется нарастанием побоч-

ных эффектов, подтверждено экспериментальными данными. В ряде случаев отмечался агонистический, а не антагонистический эффект на рост рака молочной железы [6, 7]. Именно поэтому продолжительное время врачи-онкологи полагали, что пятилетняя адъювантная терапия тамоксифеном оптимальна.

Несмотря на проведение других, более крупных классических исследований [8, 9], Национальный онкологический институт США (National Cancer Institute – NCI) заявил, что «имеются все доказательства, что пятилетнее лечение тамоксифеном может считаться стандартом адъювантного лечения женщин любого возраста с инвазивным гормон-рецептор-положительным раком молочной железы» [10].

После публикации результатов крупных исследований к вопросу о продолжительности адъювантной терапии тамоксифеном стали подходить иначе.

В международном исследовании ATLAS свыше 12 000 больных ранним раком молочной железы (РМЖ), завершивших пятилетнее лечение тамоксифеном, были рандомизированы на две группы – группу тамоксифена и группу плацебо. Пациентки первой группы продолжили лече-



ние тамоксифеном до десяти лет, пациентки второй прекратили лечение [11]. Результаты терапии 6846 женщин с известными ER+ (эстроген-рецепторы) показали, что десятилетнее лечение тамоксифеном сокращает риск рецидива и смертности от РМЖ на 1/3 ( $p=0,01$ ) и смертности от всех причин на 1/2 ( $p=0,01$ ) по сравнению с пятилетним лечением.

Представляется, что польза от такого лечения имеет накопительное свойство и проявляется позднее. В первые пять лет продолженной терапии тамоксифеном наблюдалось умеренное сокращение частоты рецидива заболевания по сравнению с более выраженной отсроченной пользой (carryover benefit) на протяжении следующих пяти лет после десятилетнего лечения тамоксифеном.

Снижение смертности от РМЖ стало заметным по завершении десятилетнего лечения тамоксифеном: сначала благодаря отсроченной пользе после первых пяти лет лечения, а затем благодаря дополнительной пользе после последующего пятилетнего лечения. В целом установлено снижение относительного риска рецидива заболевания на 39%, риска смертности от РМЖ на 30%, риска смертности от всех причин на 48% ( $p < 0,0001$ ). Отсроченные благоприятные эффекты важны в оценке общей пользы длительного (десятилетнего) лечения с учетом того, что побочные токсические эффекты имеют место, как правило, в период активной фазы терапии.

Среди наиболее существенных побочных эффектов при десятилетнем лечении отмечалось увеличение риска рака эндометрия (относительный риск (ОР) 1,74) и эмболии легких (ОР 1,87). Вопреки ожиданиям нарастания частоты инсультов не наблюдалось. Зафиксировано снижение частоты ишемии миокарда (ОР 0,76). В целом польза от длительного (продленного) применения тамоксифена существенно выше рисков побочных эффектов.

В исследовании aTTom с аналогичным дизайном участвовали 6953 британские женщины. Пациентки одной группы после пятилетней терапии тамоксифеном продолжили ее еще в течение пяти лет, пациентки другой приостановили терапию [12]. Результаты aTTom усилили достижения программы ATLAS. Частота рецидива заболевания составила 16,7% в группе десятилетнего лечения тамоксифеном и 19,3% в группе пятилетнего лечения.

Как и в исследовании ATLAS, имел место зависимый от времени риск сокращения рецидива при десятилетнем лечении тамоксифеном (ОР 0,99–0,75). Более продолжительное лечение сокращало также риск смертности от РМЖ на 14% (ОР 1,05 в период от пяти до девяти лет и ОР 0,86 в последующие годы).

Наиболее серьезным побочным эффектом длительного лечения тамоксифеном стало нарастание частоты рака эндометрия: 102 случая при десятилетнем лечении и 45 случаев при пятилетнем лечении (ОР 2,2), 37 (1,1%) и 20 (0,6%) соответственно случаев смерти от рака эндометрия ( $p=0,002$ ). Польза тамоксифена в исследовании aTTom скорее всего значительнее, чем сообщалось, поскольку у 61% пациентов был неизвестен статус ER. Установлено, что 20% пациентов имели ER-негативный статус (не чувствительны к тамоксифену).

Комбинированный анализ результатов проектов aTTom и международного проекта ATLAS показал статистически значимое снижение частоты рецидивов и смертности от РМЖ, а также улучшение показателей общей выживаемости ( $p=0,005$ ).

Таким образом, при ER+ продолжение терапии тамоксифеном от пяти до десяти лет сопровождается уменьшением частоты рецидивирования на седьмом году. Снижение смертности от РМЖ наблюдается после десяти лет терапии.

Сравнивая показатели смертности при пятилетнем применении

тамоксифена и показатели контрольной группы (без тамоксифена) и экстраполируя их на результаты десятилетнего лечения тамоксифеном, можно предположить, что длительная терапия снижает смертность от РМЖ на 1/3 (33%) в первые десять лет от установления диагноза и на 1/2 (50%) впоследствии.

Альтернативой тамоксифену является селективный модулятор рецепторов эстрогена торемифен. Об адекватности замены тамоксифена торемифеном в адъювантной терапии свидетельствует как минимум сопоставимая клиническая эффективность, продемонстрированная в крупных клинических исследованиях. Кроме того, проведенный метаанализ исследований FBCG и IBSSG выявил статистически значимое преимущество торемифена в безрецидивной выживаемости ( $p=0,037$ ) у больных с доказанным позитивным ER-статусом.

Важные данные, потенциально влияющие на выбор варианта адъювантного лечения, были получены при сравнительном анализе частоты развития осложнений при длительном применении тамоксифена и торемифена. Проведенный анализ продемонстрировал значимое снижение частоты развития пролиферативных изменений эндометрия и развития тромбозов, включая случаи тромбоэмболии легочной артерии. В отличие от пациентов, применявших тамоксифен, пациенты, получавшие торемифен, в 1,5 раза реже отказывались от лечения, что косвенно свидетельствовало о его меньшем влиянии на качество жизни. Последнее с учетом современных тенденций к продлению периода адъювантной терапии до десяти лет представляется актуальным.

### Адъювантная терапия ингибиторами ароматазы

Разработка ингибиторов ароматазы рассматривалась как альтернатива терапии тамоксифеном с целью предотвращения синтеза эндогенных эстрогенов у женщин

Онкология

в пост- и пременопаузальном периоде, у которых супрессирована (подавлена) овариальная функция [13, 15].

Как оказалось, ингибиторы ароматазы третьего поколения (анатрозол, летрозол, эксместан) превосходят по эффективности тамоксифен в адъювантной эндокринотерапии и считаются предпочтительным стандартом адъювантной терапии у женщин в постменопаузальном периоде с ER+ РМЖ [15–17].

#### **Продленная (продолженная) адъювантная терапия ингибиторами ароматазы после пяти лет лечения тамоксифеном**

Как и тамоксифен, ингибиторы ароматазы обычно назначают в течение пяти лет. В ходе крупнейшего клинического исследования NCIC CTG MA.17 сравнивали эффективность пятилетнего лечения летрозолом с таковой плацебо после завершения стандартного (4–6 лет) адъювантного лечения тамоксифеном у женщин в постменопаузальном периоде с продолжающейся ремиссией [18].

При среднем периоде наблюдения 2,4 года отмечалось значительное снижение риска рецидива у принимавших летрозол (ОР 0,57;  $p=0,00008$ ). После этого срока исследование стало открытым, что позволило пациенткам контрольной группы перейти на прием летрозолом. При среднем периоде наблюдения 30 месяцев относительное сокращение риска рецидива составило 42% при лечении летрозолом [19]. Летрозол статистически значимо сокращал риск возникновения отдаленных метастазов у больных с метастазами и без метастазов в лимфоузлах и значительно (на 39%) улучшал общую выживаемость у больных с метастазами в лимфоузлах.

Групповой анализ MA.17 показал, что летрозол оказывает одинаково благоприятный эффект как в более старших возрастных группах (> 70 лет), так и в более молодых (< 60 лет), без существенного увеличения токсичности по сравнению с плацебо.

Важно, что 877 женщин пременопаузального возраста при первичном диагнозе и начале терапии тамоксифеном характеризовались более выраженным улучшением безрецидивной выживаемости на фоне применения летрозолом (ОР 0,26), чем остальные 4289 женщин постменопаузального возраста в начале терапии тамоксифеном (ОР 0,67;  $p=0,03$ ) [20]. Поэтому пременопаузальные пациентки, перешедшие к завершению адъювантного лечения тамоксифеном в категорию постменопаузальных, существенно выигрывают от продленной эндокринотерапии. Оптимальная продолжительность применения ингибиторов ароматазы остается неясной. Специальный анализ свидетельствует о том, что показатель ОР в отношении безрецидивной (DFS) и безметастатической (DDFS), но не общей (OS) выживаемости продолжает опускаться за пределы 48 месяцев лечения. Следовательно, польза летрозолом возрастает при более длительном лечении [21]. Таким образом, терапия ингибиторами ароматазы даже более чем через семь лет после установления диагноза продолжает снижать риск поздних рецидивов при ER+ РМЖ.

#### **Побочные эффекты продленной адъювантной терапии ингибиторами ароматазы**

Оценка качества жизни 3612 пациенток из проекта MA.17 показала, что у принимавших летрозол чаще возникали осложнения, такие как приливы, отсутствие аппетита, артралгии, миалгии, алопеция. В общей популяции больных (5187 женщин) лечение переносилось хорошо; 4,5% пациенток, получавших летрозол, были исключены из исследования из-за токсичности (3,6% пациенток из группы плацебо) ( $p=0,019$ ). В целом пожилые пациентки ( $\geq 70$  лет) прекращали лечение чаще (на 24%), чем более молодые [22]. Сравнение летрозолом и плацебо не показало отличий в частоте сердечно-сосудистых осложнений и гиперхолестеринемии [19].

Увеличенный риск остеопороза как результат глубокого подавления продукции эстрогенов и ускорение костной резорбции также наблюдались в исследовании MA.17 у женщин, получавших летрозол (8,1%) (6% в группе плацебо) ( $p=0,003$ ). Однако статистически значимого увеличения частоты переломов костей не наблюдалось (5,3 против 4,6%;  $p=0,25$ ) [23].

#### **Чистые антиэстрогены (фулвестрант) в лечении рака молочной железы**

Несмотря на несомненно высокую эффективность тамоксифена и ингибиторов ароматазы, необходимо исследовать другие препараты, которые не уступали бы им в эффективности и в то же время не вызывали нежелательных побочных эффектов.

Элиминация частичных свойств агониста эстрогенов остается важной составляющей при разработке новых препаратов для гормонотерапии РМЖ. Специфический антиэстроген, характеризующийся высокой тропностью к рецепторам эстрогенов и одновременно лишенный свойств агониста, может иметь существенные преимущества перед тамоксифеном при лечении эстроген-зависимых заболеваний. Поиск таких средств увенчался открытием нескольких препаратов с более или менее приемлемым эффектом на доклинической фазе. Среди них препарат ICI 182,780, или фулвестрант, который был избран для дальнейшей разработки в клинических условиях в силу уникального фармакологического профиля и перспективы улучшения результатов лечения эстроген-чувствительных форм РМЖ. Фулвестрант (Фазлодекс®), будучи стероидным производным, способен полностью блокировать трофическое действие эстрадиола на матку, не обладает какой-либо эстрогенной активностью. Именно поэтому его назвали чистым антиэстрогеном.

Частичный эффект тамоксифена как агониста эстрогенов объясняется тем, что один из доменов



в комплексе «тамоксифен – рецептор эстрогенов» остается активным, благодаря чему сохраняется способность к активации транскрипции и соответственно пролиферации эпителиальных клеток. В противоположность агонистам эстрогенов (нестероидных антиэстрогенов) фулвестрант (Фазлодекс®) полностью лишает рецепторы эстрогенов способности активировать и ингибировать транскрипцию.

Множественные изменения в функции рецепторов эстрогенов из-за воздействия фулвестранта приводят в конечном итоге к блокаде действия эстрогенов. Вследствие разрегуляции рецепторов эстрогенов транскрипция ER-регулирующих генов также оказывается подавленной. В исследованиях у животных показано, что при опухолях молочной железы связывающая способность фулвестранта по отношению к рецепторам эстрогенов приблизительно в 100 раз выше, чем у тамоксифена [24].

В нескольких исследованиях было показано, что резистентные к тамоксифену клеточные линии *in vitro* остаются чувствительными к ингибирующему их рост фулвестранту. Кроме того, подтвердилось, что один из вариантов резистентности к тамоксифену связан с его частичной активностью как агониста эстрогенов. Как продемонстрировали результаты дальнейших исследований *in vivo*, резистентные к тамоксифену опухоли после его длительного применения остаются чувствительными к препарату фулвестрант. Исследования у животных показали также, что фулвестрант (Фазлодекс®) блокирует активность тамоксифена в отношении эндометрия. Фазлодекс® не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает приливов, нередко наблюдаемых на фоне применения других антиэстрогенов. Было проведено два крупных клинических исследования фазы III фулвестранта (Фазлодекс®) в дозе 250 мг ежемесячно и ингибитора ароматазы третьего поколения

(анастрозола) у постменопаузальных больных с ER+ метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне приема тамоксифена (вторая линия эндокринотерапии). В американском исследовании № 0021 период от рандомизации до прогрессирования составил 19,3 месяца у получавших фулвестрант и 10,5 месяца (в два раза короче) у принимавших анастрозол.

Клинический благоприятный эффект (полный ответ + частичный ответ + стабилизация более 24 недели) достигал 42,3% при лечении фулвестрантом и заметно меньше (36,1%) при терапии анастрозолом [25]. Фулвестрант вводили в дозе 250 мг внутримышечно один раз в четыре недели, анастрозол применялся ежедневно перорально по 1 мг.

В европейском исследовании № 0021 установлена небольшая разница в частоте общего клинического эффекта фулвестранта (36,9%) и анастрозола (29,7%). Схожими были также частота клинического улучшения и продолжительность времени от рандомизации до прогрессирования. При комбинированном анализе американского и европейского проектов, включавших 428 больных, принимавших фулвестрант в дозе 250 мг, и 423 больных, получавших анастрозол, отмечалась схожая эффективность. В то же время зарегистрирован более продолжительный период ремиссии в группе фулвестранта [26].

Основываясь на данных непосредственной эффективности фулвестранта и анастрозола, А. Howell (2003) провел анализ общей выживаемости [27]. Медиана времени наблюдения составила 27 месяцев. При использовании обоих препаратов наблюдалась относительно продолжительная выживаемость: 20% больных продолжают жить спустя пять лет после рандомизации. Средняя продолжительность общей выживаемости составила 27,4 месяца в группе анастрозола и 27,7 месяца в группе фулвестранта в дозе 250 мг. Фулвестрант, обладая хорошей эффективностью, вызы-

вал значительно меньше nežелательных побочных эффектов, чем анастрозол. В целом фулвестрант в дозе 250 мг ежемесячно оказался высокоэффективным у больных с распространенным РМЖ, резистентным к тамоксифену. По крайней мере фулвестрант так же эффективен, как и анастрозол, при заболевании, прогрессирующем во время терапии классическими антиэстрогенами (так называемыми селективными модуляторами рецепторов эстрогенов). Для фулвестранта в дозе 250 мг характерна более длительная продолжительность ответа (ремиссии), чем для анастрозола.

Во второй линии эндокринотерапии общая выживаемость у принимавших фулвестрант в дозе 250 мг сравнима с аналогичным показателем при терапии нестероидными и стероидными ингибиторами ароматазы. Обычно фулвестрант используется в дозе 250 мг ежемесячно. Правда, появляется все больше данных о том, что более высокие, а также изменяющиеся и нагрузочные дозы наиболее эффективны.

В клиническом исследовании «Фазлодекс 0020» показано, что стабильный уровень фулвестранта в плазме достигается через 3–6 месяцев лечения при ежемесячном введении 250 мг препарата. При использовании принципа нагрузочных доз стабильный уровень фулвестранта в плазме достигается уже через месяц [28]. В двойном слепом рандомизированном исследовании фазы III CONFIRM с участием 736 больных оценивали эффективность фулвестранта в дозе 250 мг каждые 28 дней и в дозе 500 мг в 1-й, 14-й, 28-й дни от начала лечения и далее каждые 28 дней. В исследовании включали пациенток с ER+ метастатическим РМЖ в постменопаузе после прогрессирования на фоне гормональной терапии первой линии антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы [29]. 42,5% больных фулвестрант назначали после ингибитора ароматазы, 57,5% – после тамоксифена.

Онкология

Согласно результатам исследования, риск прогрессирования или смерти при использовании 500 мг фулвестранта оказался статистически значимо ниже на 20% по сравнению с дозой 250 мг (ОР 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94;  $p=0,006$ ). Медианы выживаемости без прогрессирования составили 6,5 и 5,5 месяца в группах 500 и 250 мг фулвестранта соответственно. Доля пациенток с клиническим ответом на терапию фулвестрантом составила 45,6% при дозе 500 мг и 39,6% при дозе 250 мг ( $p=0,1$ ).

К моменту проведения первичного анализа общей выживаемости умерли примерно 50% больных. При анализе была выявлена тенденция к снижению риска смерти на фоне применения фулвестранта в дозе 500 мг (по сравнению с дозой 250 мг). В дальнейшем было принято решение провести повторный анализ общей выживаемости к моменту, когда произойдет 75% событий. При повторном анализе риск смерти при использовании фулвестранта в дозе 500 мг оказался на 19% ниже по сравнению с дозой 250 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96;  $p=0,02$  без коррекции на множественность анализов) [30].

Применение фулвестранта в дозе 500 мг по сравнению с 250 мг не приводило к увеличению частоты или выраженности нежелательных явлений, а также не меняло результатов оценки качества жизни больных.

Фулвестрант (Фазлодекс®) детально изучен в первой линии эндокринотерапии. В крупном рандомизированном исследовании, включавшем 587 постменопаузальных больных метастатическим РМЖ с ER+ опухолями у 78% пациенток, показана схожая эффективность фулвестранта в дозе 250 мг ежемесячно и тамоксифена (объективный ответ – 33,2 и 31,1% соответственно) [31]. В группе фулвестранта реже, чем в группе тамоксифена, регистрировались приливы и развитие вагинита. Частота местных реакций при

введении фулвестранта отмечалась у 2,9% пациенток.

В рандомизированном исследовании фазы II FIRST с участием 205 больных сравнивали эффективность фулвестранта в дозе 500 мг ежемесячно с таковой анастрозола в качестве гормональной терапии первой линии у пациенток с ER+ метастатическим РМЖ в постменопаузе. Группы не отличались по первичной конечной точке – доле больных с клинической эффективностью (72,5% в группе фулвестранта 500 мг и 67% в группе анастрозола), а также по доле больных с объективным ответом на терапию (36 и 35,5% соответственно) [32].

Между тем применение фулвестранта в дозе 500 мг сопровождалось снижением риска прогрессирования на 36% по сравнению с анастрозолом (ОР прогрессирования 0,64; 95% ДИ 0,46–0,90;  $p=0,01$ ). Медиана времени до прогрессирования в группе фулвестранта в дозе 500 мг составила 23,4 месяца, в группе анастрозола – 13,1 месяца [33].

Риск смерти на фоне терапии фулвестрантом в дозе 500 мг также оказался на 30% ниже, чем при использовании анастрозола (ОР смерти 0,70; 95% ДИ 0,50–0,98;  $p=0,041$ ; медианы общей выживаемости 54,1 месяца в группе фулвестранта в дозе 500 мг и 48,4 месяца в группе анастрозола) [34].

В настоящее время проводится исследование фазы III FALCON, посвященное оценке эффективности фулвестранта в дозе 500 мг и анастрозола в качестве терапии первой линии у больных ER+ распространенным РМЖ в постменопаузе.

Отсутствие перекрестной резистентности и различный механизм действия фулвестранта, тамоксифена и нестероидных ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозолола) создают уникальные возможности для широкого применения чистых антиэстрогенов у больных РМЖ. Доказано, что пациентки, отвечающие на терапию фулвестрантом, сохраняют чувствительность к последующей

эндокринотерапии мегестролацетатом и ингибиторами ароматазы. Клиническая эффективность при этом достигает 46% [35]. В то же время больные, прогрессирующие после применения нестероидных ингибиторов ароматазы, могут быть чувствительны к фулвестранту (Фазлодекс®) и эксеместану.

Принимая во внимание, что подавляющее большинство больных с рецептор-положительными (ER+/PR+ (прогестерон)) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®). Выполнено по крайней мере два клинических исследования фулвестранта во второй или третьей линии у постменопаузальных больных с развившейся резистентностью к тамоксифену и ингибиторам ароматазы. Благоприятный клинический эффект в работе N.M. Perry [36] наблюдался у 28,4% больных, в исследовании J.N. Ingle [37] – у 32,5% пациенток.

### **Фулвестрант в предоперационной (неоадъювантной) эндокринотерапии рака молочной железы**

Недостаточная эффективность цитотоксической химиотерапии при гормонозависимых (ER+/PR+) опухолях побудила к проведению клинических испытаний неоадъювантной эндокринотерапии. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые в клинической онкологии было проведено прямое сравнение предоперационной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы (анастрозол, эксеместан) и химиотерапии (антрациклины + таксаны), показавшее преимущество эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ [38, 39].

Новые подходы к эндокринотерапии РМЖ включают прежде всего



использование нового класса лекарственных препаратов, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию эстроген-рецепторов. Первоначально он классифицировался как чистый антиэстроген. Сейчас фулвестрант считается прототипом селективных регуляторов (downregulator) ER. В экспериментальных моделях фулвестрант не характеризуется свойствами частичного агониста эстрогенов, присущими тамоксифену. В доклинических исследованиях на модели человеческого РМЖ фулвестрант продемонстрировал больший потенциал, чем тамоксифен, в подавлении роста опухоли и оказался эффективным в подавлении роста опухолей, резистентных к тамоксифену. У постменопаузальных больных РМЖ предоперационное введение фулвестранта (50, 125 или 250 мг внутримышечно) за 14–21 день до операции вызывало дозозависимое сокращение экспрессии обоих рецепторов стероидных гормонов (ER и PR). Лечение тамоксифеном в стандартной дозе (20 мг ежедневно) вызывало увеличение экспрессии рецепторов PR, что подтверждает его частичную активность как агониста эстрогенов.

В мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях по оценке тамоксифена и фулвестранта в дозе 250 мг ежедневно в качестве первой линии гормонотерапии распространенных и метастатических форм РМЖ не выявлено статистически значимых отличий в отношении времени до прогрессирования (6,8 и 8,3 месяца соответственно;  $p = 0,88$ ) [40].

Эффективность неoadъювантной эндокринотерапии фулвестрантом в сравнении с таковой ингибиторов ароматазы представлена в таблице.

В ходе двух рандомизированных исследований сравнивали эффективность фулвестранта с таковой

*Таблица. Эффективность неoadъювантной эндокринотерапии фулвестрантом в сравнении с ингибиторами ароматазы (летрозол, эксеместан, анастрозол) у постменопаузальных больных РМЖ, ER+/PR+, T3N0-2, T4N0-1M0 (n = 53)*

Показатель	Фулвестрант	Ингибиторы ароматазы
Полный ответ	7,7%	10%
Частичный ответ	53,8%	57,5%
Общий объективный ответ	61,5%	67,5%
Стабилизация	23%	22,5%
Прогрессирование	15,4%	10%

Примечание.  $p$  во всех случаях  $> 0,5$ .

анастрозола у 851 больной с распространенным РМЖ после предшествующей эндокринотерапии. Эффективность фулвестранта 250 мг внутримышечно один раз в месяц была сопоставимой или чуть выше, чем у анастрозола, с приемлемым профилем побочных событий [25].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова продолжается исследование «Неoadъювантная эндокринотерапия фулвестрантом в сравнении с ингибиторами ароматазы у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ».

Частота общего объективно ответа на неoadъювантную эндокринотерапию составила 61,5% у получавших фулвестрант и 67,5% у принимавших ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан) ( $p = 0,5$ ). Ни по одному из показателей клинического ответа на предоперационное лечение (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) не выявлено статистически значимых отличий между фулвестрантом и ингибиторами ароматазы.

Новым подходом к повышению эффективности является применение комбинированной эндокринотерапии. В экспериментах у животных выявлено замедление развития резистентности к ингибиторам ароматазы при добавлении фулвестранта по сравнению с лечением только ингибиторами ароматазы [41].

Конкуренция фулвестранта и циркулирующего эстрадиола за связывание с основной мишенью

(рецепторами эстрогенов) облегчается ингибиторами ароматазы в пользу фулвестранта. При этом величина эффекта фулвестранта характеризуется дозозависимой кривой [42].

Начат ряд клинических испытаний фаз II–III применения комбинированной терапии «фулвестрант + анастрозол» в неoadъювантном лечении («Фулвестрант 0057») и при лечении метастатических форм РМЖ (клинические исследования FACT, SWOG-0226, SOFEA).

Не исключено, что фулвестрант станет более подходящим агентом для эффективной терапии РМЖ в комбинации с таргетными препаратами, такими как трастузумаб. Уже имеются результаты доклинических исследований воздействия фулвестранта и тамоксифена на опухоли, экспрессирующие HER2 [43]. Рост HER2-негативных опухолей заметно подавлялся как тамоксифеном, так и фулвестрантом.

Опухоли, сверхэкспрессирующие HER2, как правило, были резистентны к тамоксифену, но чувствительны к фулвестранту. Чувствительность к тамоксифену восстанавливалась при его комбинации с трастузумабом. Однако комбинация «фулвестрант + трастузумаб» характеризовалась более выраженным противоопухолевым эффектом.

Клинические наблюдения у больных распространенным РМЖ с высокой экспрессией HER2 свидетельствуют о том, что фулвестрант и в монотерапии (без

трастузумаба) обеспечивает клиническое благополучие у 40% больных, получавших в первой и второй линиях другие виды лечения [44].

Успехи предоперационной (неоадьювантной) эндокринотерапии, достигнутые за последние несколько лет, связаны прежде всего с появлением нового класса препаратов (ингибиторов ароматазы третьего поколения и Фазлодекса), пониманием патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования РМЖ и причин резистентности к отдельным видам эндокринотерапии. Дальнейший прогресс эндокринотерапии связан с новыми комбинациями лекарственных препаратов (например, Фазлодекс® и ингибитор ароматазы), уточнением дозозависимых эффектов, добавлением к эндокринотерапии таргетных препаратов.

### Резистентность к эндокринотерапии и способы ее преодоления

Благодаря успехам молекулярной генетики и открытию биологических подтипов РМЖ становятся более понятными причины резистентности к гормонотерапии. Среди них адаптивное нарастание экспрессии HER2 (коэкспрессия ER и HER2), активация mTOR-патогенетического пути, гиперактивация циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6.

Разработка ингибиторов mTOR (эверолимуc), избирательных ингибиторов CDK4 и 6 (палбоциклиб), успешно исследованных в фазе II клинических исследований, связана с преодолением резистентности к эндокринотерапии ER+ РМЖ.

В последние годы все более широкое признание получает представление о том, что в процессе опухолевой прогрессии при РМЖ особое значение имеет комплексное взаимодействие между рецепторами стероидных гормонов и рецепторами факторов роста. Считается, что это взаимодействие (cross-talk) является основной причиной развития ре-

зистентности РМЖ к эндокринотерапии. Поскольку среди рецепторов различных факторов роста для РМЖ наиболее важны рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), в первую очередь HER2, повышенное внимание уделяется оценке эффективности совместного применения препаратов эндокринотерапии и ингибиторов рецептора EGFR [45–47]. В качестве одного из возможных механизмов развития резистентности к эндокринной терапии у ER+, HER2-позитивных клеток РМЖ считается адаптивное увеличение уровня HER2 в ответ на длительное эндокринное воздействие.

На модели клеток РМЖ с приобретенной резистентностью в результате длительного воздействия тамоксифеном показано, что применением двойного ингибитора тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (лапатиниб) приводит к восстановлению чувствительности клеток к тамоксифену. Этот эффект связывают с реактивацией геномного механизма действия ER вследствие ингибирования взаимной активации ER и HER2 [48].

В одном из первых исследований эффективности сочетания препаратов эндокринотерапии и таргетной терапии, включившем 22 больных распространенным HER+ РМЖ, которые ранее получали тамоксифен, показано, что комбинация трастузумаба и летрозолола достаточно эффективна. Объективный эффект отмечен у 4 (27%) больных. В двух случаях зарегистрирована полная ремиссия. Длительность ремиссий превышала один год, причем у двух больных она продолжалась более двух лет. Медиана времени до прогрессирования оказалась равной 31 неделе. При этом 43% больных прожили без прогрессирования более года [49]. Результаты этого исследования стимулировали проведение сравнительного исследования комбинации трастузумаба и ингибиторов ароматазы. В мультицентровом клиническом исследовании TAnDEM показа-

но, что комбинация трастузумаба и анастрозола у больных метастатическим РМЖ превосходит по непосредственной эффективности лечение одним анастрозолом. В этом рандомизированном исследовании фазы III участвовало 207 ранее не леченных больных с HER2+ опухолями. Пациентки получали либо анастрозол (1 мг/день), либо комбинацию анастрозола в той же дозе с трастузумабом по 2 мг/кг еженедельно. При оценке длительности периода до прогрессирования зарегистрировано статистически значимое повышение этого показателя при комбинированном лечении – с 3,8 до 5,6 месяца (p=0,006). Объективный эффект также чаще отмечался при комбинированной терапии в 20,3 и 6,6% случаев соответственно. Однако общая выживаемость в группах статистически не различалась. Исследователи объясняют это тем, что 70% больных в группе анастрозола при прогрессировании начинали получать трастузумаб.

Наиболее значительным клиническим исследованием эффективности сочетания препаратов эндокринотерапии и таргетного лечения пока остается многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EGF30008, в котором участвовало 212 клиник разных стран. В исследование включено 1286 ранее не леченных больных распространенным РМЖ. Больных рандомизировали на две группы – группу летрозолола (2,5 мг/день) и лапатиниба (1500 мг/день) и группу летрозолола + плацебо.

Среди больных, включенных в исследование, у 219 были HER+ опухоли. В этой группе объективный эффект при комбинированном лечении отмечался в 37,9% случаев, у больных, получавших летрозол, – в 14,8%. Клинический эффект зарегистрирован у 48,7 и 28,7% больных соответственно (p=0,003). Медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3,0 до 8,2 месяца (p=0,019). В этой группе наблю-



далась тенденция к увеличению общей выживаемости больных, получавших комбинированное лечение, причем 41% пациенток были живы к моменту подведения итогов.

В группе больных с HER2-негативными опухолями результаты оказались не столь значительными, но существенными. При сравнении групп больных, равноценных по набору прогностически значимых факторов (общее состояние по ECOG-статусу, предшествующая адъювантная терапия тамоксифеном, распространенность и характер метастатического поражения), также отмечалось статистически значимое увеличение времени до прогрессирования у больных, получавших комбинированное лечение ( $p = 0,01$ ). Однако непосредственная эффективность лечения в сравниваемых группах была одинаковой.

В другом исследовании показана возможность усиления эффективности летрозолом при неoadъювантной терапии при сочетании с ингибитором mTOR. В рандомизированном исследовании фазы II 270 постменопаузальных больных с операбельным РМЖ в течение четырех месяцев до операции получали либо комбинацию летрозолом (2,5 мг/день) и нового ингибитора mTOR препарата эверолимус (10 мг/день), либо летрозолом и плацебо. Объективный эффект, регистрируемый по уменьшению размеров опухоли по данным пальпации, отмечен в 68,1% случаев при комбинированной терапии против 59,1% в группе монотерапии. При сравнении Ki-67 в биоптатах опухоли, полученных до лечения и на 15-й день терапии, установлено, что существенное уменьшение этого показателя значительно чаще регистрировалось при комбинированной терапии (57 и 30% соответственно). Побочные явления 3–4-й степени чаще развивались у больных, получавших летрозолом и эверолимус (22,6 и 3,8% случаев) [50].

Утрата контроля клеточного цикла является характерной осо-

бенностью злокачественных новообразований. При многих их видах происходит гиперактивация CDK4 и 6, что влечет за собой потерю контроля над пролиферацией [51, 52]. CDK4 и 6 – ключевые регуляторы клеточного цикла, которые инициируют клеточную прогрессию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК(S) [53, 54].

CDK4 и 6, активность которых часто возрастает при РМЖ, являются ключевыми нисходящими мишенями передачи сигнала, опосредованного ER при ER+ РМЖ [55, 56]. Данные доклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK4 и 6 и сигнального пути ER является синергичным и блокирует рост клеточных линий ER+ РМЖ в фазе G1.

Палбоциклиб представляет собой экспериментальный препарат пероральной таргетной терапии, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы CDK4 и 6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток [57].

PALOMA-1 (известно как исследование 1003 и TRIO-18) – исследование фазы II, посвященное оценке выживаемости без прогрессирования (PFS) у женщин в постменопаузе с ER+, HER2-распространенным РМЖ, получавших палбоциклиб (125 мг один раз в сутки в течение трех из четырех недель в виде повторных циклов) в комбинации с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом (2,5 мг один раз в сутки по непрерывной схеме). В первой части исследования участвовали 66 пациенток с ER+, HER2-распространенным РМЖ. Во вторую часть дополнительно включили 99 пациенток, отобранных на основании наличия опухолевых биомаркеров: амплификации циклина D1 и/или утраты p16. Окончательные результаты исследования PALOMA-1 продемонстрировали статистически значимое улучшение показателя PFS в груп-

пе комбинированной терапии (палбоциклиб + летрозолом) как в первой, так и во второй части исследования. PFS включает период времени от рандомизации до момента установления прогрессирования заболевания либо смерти от любых причин.

Исследование PALOMA-1 проводилось в сотрудничестве с исследовательской программой Jonsson Cancer Center's Revlon/UCLA Women's Cancer Research Program, осуществляемой под руководством доктора Dennis Slamon. Многоцентровое исследование PALOMA-1 проводилось в 101 центре, расположенном в разных странах мира.

В исследовании PALOMA-1 была достигнута основная цель – статистически значимое увеличение продолжительности периода выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с монотерапией летрозолом у пациенток в постменопаузе с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, экспрессирующим ER+, в отсутствие экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER2-). У женщин, получавших комбинированную терапию палбоциклибом и летрозолом, медиана PFS составила 20,2 месяца. Это статистически значимое улучшение по сравнению с данным показателем у женщин, получавших монотерапию летрозолом, – 10,2 месяца (OR 0,488; 95% ДИ 0,319–0,748;  $p = 0,0004$ ). Эти данные были представлены на ежегодной конференции Американской ассоциации исследований рака (AACR) в 2014 г., проходившей в Сан-Диего.

Окончательные результаты оценки дополнительных целей исследования: длительности терапии и частоты клинической пользы – продемонстрировали превосходство комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом над монотерапией летрозолом. В соответствии с протоколом исследования PALOMA-1 была также выполнена начальная оценка общей

ОНКОЛОГИЯ



выживаемости (OS), которая также являлась дополнительной целью исследования. Медиана OS в группе комбинированной терапии составила 37,5 месяца, а в группе пациенток, получавших монотерапию летрозолом, – 33,3 месяца. Различие между группами составило 4,2 месяца (ОР 0,813; 95% ДИ 0,492–1,345). Анализ последующего наблюдения OS будет выполнен после регистрации большего количества дополнительных событий. Комбинированная терапия палбоциклибом и летрозолом в целом характеризовалась хорошей переносимостью. Профиль безопасности данной комбинации соответствовал ранее опубликованным данным. Наиболее частые нежелательные явления в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом включали нейтропению (снижение количества нейтрофилов), лейкопению (снижение общего количества лейкоцитов), утомляемость и анемию. Нейтропения, наблюдавшаяся в группе комбинированной терапии, была некумулятивной и клинически контролируемой. Случаев фебрильной нейтропении не отмечалось ни в одной группе. Нейтропения представляет собой фармакодинамически обусловленный антипролиферативный побочный эффект палбоциклиба и означает ингибирование CDK4 и связанные с ним эффекты в отношении костного мозга. В настоящее время начата регистрация палбоциклиба в США и Российской Федерации.

### Заключение

Установлено, что применение тамоксифена до десяти лет у пациенток любого возраста с ER+ РМЖ и ингибиторов ароматазы в течение пяти лет после пятилетнего лечения тамоксифеном снижает угрозу рецидива заболевания и смертность от рака молочной железы. Пока нет прямых сравнительных исследований относительной эффективности этих двух долгосрочных видов адъювантной эндокринотерапии, как нет и прямых доказательств продолженной терапии ингибиторами ароматазы более пяти лет, хотя косвенные данные свидетельствуют о возможной пользе такого лечения. Важной задачей является идентификация пациентов, которые наиболее вероятно получат пользу от долгосрочной (десять лет) эндокринотерапии. Новые подходы к эндокринотерапии РМЖ подразумевают прежде всего использование нового класса лекарственных препаратов, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию ER. Первоначально он классифицировался как чистый антиэстроген. Сегодня фулвестрант считается прототипом селективных разрегуляторов (downregulator) рецепторов эстрогенов. Подавляющее большинство больных с рецептор-положительными (ER+/PR+) опухолями получают адъювантную эндо-

кринотерапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®).

Новым подходом к повышению эффективности эндокринотерапии является применение комбинированной эндокринотерапии (например, фулвестрант + ингибитор ароматазы).

Возможно, фулвестрант станет наиболее подходящим агентом для эффективной терапии HER2-положительного РМЖ в комбинации с таргетными препаратами, такими как трастузумаб.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что молекулярный подход, включая платформы генной экспрессии, такие как ROR – PAM50, может добавить ценную прогностическую информацию к классическим клиническим параметрам при планировании системной терапии РМЖ.

Благодаря успехам молекулярной генетики и открытию биологических подтипов РМЖ становятся более понятными причины резистентности к гормонотерапии. Среди них адаптивное нарастание экспрессии HER2 (коэкспрессия ER и HER2), активация mTOR-патогенетического пути, гиперактивация CDK4 и 6. Разработанные ингибиторы mTOR (эверолимус), избирательные ингибиторы CDK4 и 6 (палбоциклиб) успешно исследованы в фазе II клинических испытаний. ☺

### Литература

1. Fisher B., Dignam J., Bryant J. et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 21. P. 1529–1542.
2. Tormey D.C., Gray R., Falkson H.C. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 24. P. 1828–1833.
3. Stewart H.J., Forrest A.P., Everington D. et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group // Br. J. Cancer. 1996. Vol. 74. № 2. P. 297–299.
4. Earl H., Gray R., Kerr D., Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 1997. Vol. 9. № 3. P. 141–143.
5. Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National



- Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. Vol. 93. № 9. P. 684–690.
6. *Gottardis M.M., Jordan V.C.* Development of tamoxifen-stimulated growth of MCF-7 tumors in athymic mice after long-term antiestrogen administration // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. № 18. P. 5183–5187.
  7. *Sluysen M.* Nuclear hormone receptor variants: their role in malignancy and progression to hormone resistance in cancer // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1991. Vol. 125. Suppl. 1. P. 48–53.
  8. *Swain S.M.* Tamoxifen: the long and short of it // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. № 21. P. 1510–1512.
  9. *Peto R.* Five years of tamoxifen – or more? // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. № 24. P. 1791–1793.
  10. National Cancer Institute. Clinical alert: adjuvant therapy of breast cancer – tamoxifen update. November 30, 1995. <https://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/tamoxifen.html>. Accessed February 8, 2014.
  11. *Davies E., Hiscox S.* New therapeutic approaches in breast cancer // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. № 2. P. 121–128.
  12. *Gray R.G., Rea D., Handley K. et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. 5.
  13. *Dowsett M., Howell A.* Breast cancer: aromatase inhibitors take on tamoxifen // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. № 12. P. 1341–1344.
  14. *Smith I.E., Dowsett M.* Aromatase inhibitors in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 24. P. 2431–2442.
  15. *Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al.* Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 12. P. 1101–1108.
  16. *Colleoni M., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al.* Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 9. P. 1117–1124.
  17. *Van de Velde C.J., Rea D., Seynaeve C. et al.* Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial // *Lancet*. 2011. Vol. 377. № 9762. P. 321–331.
  18. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 19. P. 1793–1802.
  19. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 17. P. 1262–1271.
  20. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 2. P. 355–361.
  21. *Ingle J.N., Tu D., Pater J.L. et al.* Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. Vol. 99. № 3. P. 295–300.
  22. *Muss H.B., Tu D., Ingle J.N. et al.* Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 1956–1964.
  23. *Wardley A.M.* Emerging data on optimal adjuvant endocrine therapy: Breast International Group trial 1-98/MA.17 // *Clin. Breast Cancer*. 2006. Vol. 6. Suppl. 2. P. S45–50.
  24. *Howell A., Robertson J.* Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer // *Lancet*. 1995. Vol. 345. № 8955. P. 989–990.
  25. *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. Vol. 20. № 16. P. 3386–3395.
  26. *Robertson J.F.* Estrogen receptor downregulators: new anti-hormonal therapy for advanced breast cancer // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. Suppl. A. P. A17–30.
  27. *Howell A., Robertson J.F., Vergote I.* A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 82. № 3. P. 215–222.
  28. *Robertson J.F.* Fulvestrant (Faslodex) – how to make a good drug better // *Oncologist*. 2007. Vol. 12. № 7. P. 774–784.
  29. *Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al.* Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 30. P. 4594–4600.
  30. *Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al.* Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106. № 1.
  31. *Личиницер М.Р., Летагин В.П., Максимов К.В.* Лечение распространенного рака молочной железы // *Маммология*. 2005. № 1. С. 51–53.
  32. *Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al.* Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 27. P. 4530–4535.
  33. *Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized FIRST study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.
  34. *Robertson J.F.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II FIRST study. SABCS 2014. Abstr. S6-04.
  35. *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

ОНКОЛОГИЯ

- cancer progressing after prior endocrine treatment // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 16. P. 3396–3403.
36. Perry N.M. Breast cancer screening – the European experience // Int. J. Fertil. Womens Med. 2004. Vol. 49. № 5. P. 228–230.
  37. Ingle J.N. Sequencing of endocrine therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 1. Pt. 2. P. 362S–367S.
  38. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
  39. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Нургазиев К.Ш. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы. Алматы: Принт Экспресс, 2007.
  40. Howell A., Dowsett M. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: aromatase inhibitors versus antioestrogens // Breast Cancer Res. 2004. Vol. 6. № 6. P. 269–274.
  41. Jelovac D., Macedo L., Handratta V. et al. Effects of exemestane and tamoxifen in a postmenopausal breast cancer model // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 21. P. 7375–7381.
  42. Pritchard K.I. Adjuvant endocrine therapy of the future: potential and possibilities. ASCO educational book. Chicago, 2008. P. 18–23.
  43. Pietras R.J. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature // Breast J. 2003. Vol. 9. № 5. P. 361–373.
  44. Steger G.G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (Faslodex) in pre-treated patients with advanced breast cancer: a single-centre experience // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 17. P. 2655–2661.
  45. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М.: Практическая медицина, 2010.
  46. Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K., Schiff R. Cross-talk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 2. P. 217–233.
  47. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014.
  48. Leary A.F., Drury S., Detre S. Lapatinib restores hormone sensitivity with differential effects on estrogen receptor signaling in cell models of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer with acquired endocrine resistance // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16. № 5. P. 1486–1497.
  49. Wong J.M., Ionescu D., Ingles C.J. Interaction between BRCA2 and replication protein A is compromised by a cancer-predisposing mutation in BRCA2 // Oncogene. 2003. Vol. 22. № 1. P. 28–33.
  50. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
  51. Shapiro G.I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 11. P. 1770–1783.
  52. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. New York: Garland Science, 2013.
  53. Hirama T., Koeffler H.P. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer // Blood. 1995. Vol. 86. № 3. P. 841–854.
  54. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts // Mol. Cancer Ther. 2004. Vol. 3. № 11. P. 1427–1438.
  55. Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // Breast Cancer Res. 2009. Vol. 11. № 5. P. R77.
  56. Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity // Cell. Cycle. 2013. Vol. 12. № 15. P. 2384–2394.
  57. <https://clinicaltrials.gov/>

### Endocrinotherapy of Breast Cancer: Overriding Resistance

V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, G.A. Dashyan<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

*Novel approaches to endocrinotherapy of the breast cancer primarily imply administration of a novel class medicinal drugs, particularly fulvestrant (Faslodex®), which is an antagonist of estrogen receptors that binds to, blocks and enhances their degradation. In case of breast cancer relapse, the only effective drug-of-choice is fulvestrant (Faslodex®) given the fact that the vast majority of patients with estrogen-receptor positive tumors receive adjuvanted endocrinotherapy either by using tamoxifen for 5 years or aromatase inhibitors for 2-5 years.*

**Key words:** breast cancer, endocrinotherapy, tamoxifen, fulvestrant, Faslodex