



Фазлодекс в эндокринотерапии рака молочной железы

Проф., д. м. н. И.В. ВЫСОЦКАЯ

История развития эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ) насчитывает не одно десятилетие. Безусловным прорывом в этой области было открытие механизмов взаимодействия циркулирующих в организме стероидов с клетками и органами-мишенями.

Следующей вехой в развитии эндокринотерапии РМЖ явилось создание первой лекарственной формы антиэстрогенов, способных конкурировать с гормонами за связь с рецепторами. Таким препаратом стал Нолвадекс (тамоксифена цитрат), открывший целое направление в эндокринотерапии рака молочной железы. Классические антиэстрогены долгое время оставались незаменимыми средствами в лечении гормоночувствительных опухолей, клетки которых содержат рецепторы к эстрогенам (РЭ). Однако выяснилось, что при длительном применении тамоксифена проявляются системные эстрогеноподобные эффекты (гиперкоагуляция, влияние на пролиферативную активность эндометрия и ткань печени), которые лимитируют использование антиэстрогенов в некоторых клинических ситуациях. С другой стороны, длительный прием тамоксифена может осложняться развитием лекарственной резистентности. Объяснение данному феномену до сих пор не найдено. Существует гипотеза, что тамоксифен,

как агонист эстрогеновых рецепторов, со временем вызывает стимуляцию опухолевого роста, т. е. эстрогеноподобный эффект [1]. В качестве еще одного объяснения формирования резистентности к тамоксифену рассматривается возможность клональной селекции РЭ-отрицательных опухолевых клонов с последующим развитием метаболической толерантности к препарату при повышенной внутриопухолевой концентрации тамоксифена [2].

Подобные факты стали предпосылкой для разработки новых препаратов, лишенных вышеперечисленных недостатков.

Результатом исследовательских работ явилось создание фулвестранта (Фазлодекс, компания Astra Zeneca) – препарата, относящегося к группе селективных супрессоров эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor down-regulator, SERD). Принципиальным отличием препарата стала способность не только к связыванию и блокаде РЭ, но и к последующему разрушению рецептора. Кроме того, фулвестрант не обладает агонистическими эстрогено-

выми эффектами, а случаи развития резистентности к нему не описаны.

Первые эксперименты на культурах ткани животных выявили крайне высокое сродство фулвестранта к рецепторам эстрогенов. Для Фазлодекса связывающая способность по отношению к рецепторам эстрогенов приблизительно в 100 раз превышает таковую для тамоксифена [3]. Резистентные к тамоксифену клеточные линии сохраняли чувствительность к Фазлодексу. Помимо этого, исследования на животных продемонстрировали способность фулвестранта блокировать эстрогеноподобное действие тамоксифена на эндометрий.

В первых исследовательских работах было показано, что Фазлодекс способен снижать уровни p2 и Ki-67 – достоверных маркеров пролиферативной активности опухоли.

Результаты первых клинических исследований эффективности препарата были весьма оптимистичными. Итоги II фазы клинических испытаний фулвестранта у больных РЭ-положительным метастатическим раком молочной железы продемонстрировали достижение частичного ответа опухоли на лечение в 37% клинических случаев, стабилизацию процесса у 32% пациенток, а клинически благоприятный ответ в 69% наблюдений [4].

Значимые результаты были зафиксированы в начальных исследованиях эффективности Фаз-



лодекса в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии. Длительность ремиссии при применении фулвестранта в группе больных с РЭ-позитивным, резистентным к тамоксифену РМЖ составила 26 мес. против 14 мес. при использовании мегестрола (Мегейс). При этом медиана выживаемости составила 54 месяца [5].

Следующим этапом было сравнение эффективности Фазлодекса и тамоксифена в первой линии терапии. Проведенное рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности Фазлодекса в дозе 250 мг ежемесячно и тамоксифена в стандартной дозировке в качестве 1-й линии лечения 587 больных метастатическим раком молочной железы с РЭ-позитивным или неизвестным рецепторным статусом не выявило статистических преимуществ фулвестранта. Время до прогрессирования достоверно не отличалось в группах лечения Фазлодексом и тамоксифеном (6,8 мес. против 8,7 мес. соответственно). В выборочной рецепторпозитивной когорте пациентов обеих групп критерии оценки были практически идентичными – время до прогрессирования составило 8,2 и 8,3 мес. соответственно. Аналогичные закономерности наблюдались при оценке показателей лечебной эффективности – 17,3% и 19,8%, длительности ремиссии – 36,9 мес. и 38,7 мес., выживаемости – 31,6 мес. и 33,9 мес. соответственно [6-8].

В работе J.F. Robertson и соавт. [9] лечебный эффект терапии Фазлодексом после прогрессирования опухоли на фоне терапии тамоксифеном отмечался в 56,7% клинических случаев. И наоборот, лечение тамоксифеном оказалось эффективным при прогрессировании на фоне применения Фазлодекса у 65,8% больных. Следовательно, с точки зрения клинической эффективности более важным является не замена тамоксифена на Фазлодекс в 1-й линии терапии, а возможность перекрестного применения препаратов.

Безусловный интерес представляет сравнение эффектив-

ности «золотого стандарта» 1-й линии эндокринотерапии у больных в менопаузе – ингибиторов ароматазы – и Фазлодекса. Показательными в этом отношении были результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований Американского и Европейского проектов химиотерапии рака молочной железы (0020 и 0021), которые определили основные показания к применению фулвестранта. Главный вывод исследований: эффективность Фазлодекса при ежемесячном применении в дозе 250 мг аналогична эффективности анастрозола в дозе 1 мг/сут. В исследовании участвовали менопаузальные пациентки с гормонопозитивным раком молочной железы, прогрессирующим после адьювантной или антиэстрогенной терапии [10,11].

При сопоставлении эффективности Фазлодекса, летрозолола и эземестана (2-я линия лечения при прогрессировании на фоне тамоксифена) результаты практически идентичны: объективный эффект наблюдался в 43,5%, 34,5% и 37,5% случаев соответственно, а время до прогрессирования в группе лечения летрозолом составило 5,5 мес. против 5,6 мес. в группе терапии Фазлодексом.

Заслуживает внимания более высокая эффективность фулвестранта в лечении висцеральных метастазов по сравнению с классическим ингибитором ароматаз анастрозолом (Аримидекс). Так, у больных с подобной локализацией метастазов объективный эффект при использовании Фазлодекса составил 49,3%, против 41,9% при применении анастрозола. При этом интервал сохранения эффекта в группе Фазлодекса был больше, чем при терапии Аримидексом [12].

Еще одной закономерностью, которую подтверждают практически все исследования, является хорошая переносимость фулвестранта, что особенно важно для больных в менопаузе [13]. Диспептические явления отмечались у 40% пациенток, в 20% случаев

основной жалобой были приливы. Тромбоэмболические осложнения регистрировались редко, не более чем в 5% случаев, а местные реакции на введение препарата хотя и отмечались у 7% пациенток, но со временем нивелировались. При последующих инъекциях данный побочный эффект сохранялся не более чем у 1% больных.

Не отмечено значительных отрицательных сдвигов уровней маркеров костной резорбции [14]. При достижении адекватного контроля над заболеванием (более 6 мес. стабилизации) у 23 больных прогрессирующим раком молочной железы в динамике определялись уровни PINP, костноспецифическая щелочная фосфатаза и С-концевой телопептид. Статистически значимых изменений искомым критериев не отмечено у 14 пациенток, а у 9 больных колебания параметров отсутствовали. Этот факт весьма важен, если учитывать, что классическая схема эндокринотерапии подразумевает применение препарата до наступления прогрессирования, т. е. длительно.

Положительные свойства Фазлодекса учитывались при использовании его в программе так называемой «терапии спасения». В ряде работ, в которых участвовали постменопаузальные пациентки с рецепторпозитивным раком молочной железы, прошедшие различные линии лечения, была установлена возможность получения клинического ответа даже в случаях гиперэкспрессии HER-2 рецептора. Подобных больных, как известно, отличает эндокринорезистентность [15]. В исследовании D.O. Baurshlag с соавт. [16] Фазлодекс получали больные с различной степенью прогрессирования опухоли. Из 16 включенных в исследование пациентов один был мужчина. В 14 клинических случаях Фазлодекс был последним из возможных вариантов гормонотерапии. В исследуемой группе не было отмечено нежелательных, лимитирующих использование препарата

Онкология



эффектов. При этом медиана времени до прогрессирования приближалась к 6 мес. (5,7 мес.).

В исследовании, посвященном оценке эффективности терапии Фазлодексом у больных с прогрессированием опухоли на фоне применения ингибиторов ароматазы, препарат продемонстрировал клиническую эффективность у 19 (28%) из 67 пациенток, до этого принимавших тамоксифен и ингибиторы ароматазы [17, 18].

На ASCO 2006 были представлены результаты очень перспективного направления – применения фулвестранта в комбинации с терапией молекулярно-направленного действия. Теоретической подоплекой проведения подобных исследований стало изучение возможности не только прерывания эстроген-опосредованного сигнального пути, но и блокады рецепторов факторов роста. Существуют реальные доклинические исследования на клеточных линиях и созданных с помощью методов генной инженерии клетках

стентности к классическому антиэстрогену. Добавление моноклональных антител (пертузумаб, трастузумаб) приводило к усилению противоопухолевой активности Фазлодекса на данных клеточных линиях.

Эффективность комбинации Фазлодекса 250 мг и гефитиниба сравнивалась с результатами лечения комбинацией анастрозола и гефитиниба (ESOG 4101) при гормонопозитивном распространенном раке молочной железы. Изучение эффективности трастузумаба и фулвестранта (Фазлодекса) в режиме монотерапии и их комбинации у женщин РЭ- и HER2-позитивным раком молочной железы было предметом другого сравнительного рандомизированного исследования.

Закрытое в 2009 году исследование SWOG (протокол CALGB40302) продемонстрировало хороший эффект комбинации Фазлодекса с лапатинибом при опухолях с гиперэкспрессией EGFR и HER2.

В работе A.U. Buzdar [19] оценивались перспективы применения фулвестранта. Выводы, сделанные в исследовании: препарат эффективен при HER2-позитивном раке; возможно, является одним из лучших препаратов, применяемых в неоадьювантном режиме, и перспективен при использовании в комбинации с ингибиторами ароматазы.

При изучении эффективности препарата одним из важнейших является вопрос о дозозависимости эффекта.

Недавно Европейская комиссия одобрила использование препарата Фазлодекса 500 мг (фулвестрант) для лечения эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде с рецидивом или прогрессированием опухоли на фоне терапии антиэстрогенами. Эффективность терапии Фазлодексом при увеличении дозы препарата у пациенток данной группы была подтверждена в международном рандоми-

зированном двойном слепом исследовании III фазы в параллельных группах CONFIRM, где было выявлено статистически значимое уменьшение риска прогрессирования заболевания на 20% в группе пациентов, получавших терапию Фазлодексом 500 мг, по сравнению с группой, получавшей препарат в дозе 250 мг. 34% пациентов, получавших препарат в дозе 500 мг, жили в течение года без прогрессирования заболевания; в группе, получавшей 250 мг, таких больных было 25%. Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах, а увеличенные дозы Фазлодекса не ухудшали переносимость лечения.

Схожая эффективность Фазлодекса и экземестана была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 693 пациентки в постменопаузе с рецепторопозитивным раком молочной железы, прогрессирующим на фоне лечения нестероидными ингибиторами ароматазы (EFFECT). При анализе данных исследования объективный эффект от применения Фазлодекса и экземестана (Аромазин) оказался сопоставимым – 7,4% и 6,7% соответственно. Медиана продолжительности ремиссии достоверно не отличалась: 9,3 мес и 8,3 мес соответственно. Клиническая ремиссия наблюдалась примерно у равного количества больных в подгруппах – 32,2% и 31,5% соответственно, эффективность в отношении висцеральных метастазов также была практически одинаковой – 29,1% в группе Фазлодекса и 29,2% в группе Аромазина. При этом использование Фазлодекса в дозе 500 мг не ухудшало профиль безопасности, препарат отличался хорошей переносимостью на протяжении всего периода лечения.

Таким образом, учитывая преимущества Фазлодекса, можно ожидать, что в ближайшем будущем спектр показаний к применению препарата будет расширяться. ☺

Недавно Европейская комиссия одобрила использование препарата Фазлодекса 500 мг (фулвестрант) для лечения эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде с рецидивом или прогрессированием опухоли на фоне терапии антиэстрогенами.

MCF-7TAM, которые были привиты мышам линии nude. Животные получали тамоксифен, фулвестрант (Фазлодекса), пертузумаб и трастузумаб. Подавление опухолевой пролиферации вызвали тамоксифен и фулвестрант, однако фулвестрант, в отличие от тамоксифена, был эффективен также в случаях рези-