



Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время пересмотреть стандарты?

Основными целями лечения метастатического рака молочной железы являются предупреждение прогрессирования и объективный контроль над заболеванием с использованием гормональной терапии. Гормонотерапия в отсутствие к ней резистентности считается эффективным методом лечения больных гормон-рецептор-позитивным раком даже при наличии висцеральных метастазов. На симпозиуме, организованном в рамках III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» (23 июня 2017 г.), ведущие российские специалисты-онкологи обсудили актуальные вопросы лечения гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. По мнению экспертов, внедрение новых препаратов, относящихся к классу стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные к ним ткани, позволяет индивидуализировать тактику лечения больных метастатическим раком молочной железы, отдалает сроки прогрессирования заболевания и способствует увеличению общей выживаемости.



Профессор, д.м.н.
Т.Ю. Семиглазова

Заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинско-

Прошлое и настоящее гормональной терапии распространенного рака молочной железы

го университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА в начале выступления отметила, что рак молочной железы (РМЖ) – социально значимое заболевание, занимающее ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире. При этом 2/3 карцином молочной железы сохраняют зависимость от гормональной стимуляции. Рост опухоли стимулируется собственными эстрогенами. Среди многообразия видов РМЖ гормонозависимый подтип характеризуется более благоприятным течением и ответом на специфическую гормонотерапию. Даже при наличии висцеральных ме-

тастазов терапией выбора при гормонозависимом РМЖ остается гормональная. Химиотерапия применяется при быстро прогрессирующих формах РМЖ, сопровождающихся висцеральным кризом, в том числе развившимся во время предшествующих линий гормонотерапии, а также в гормонорезистентных случаях. Докладчик подчеркнула, что сохранение качества жизни при РМЖ – одна из важнейших задач терапии¹. История гормонотерапии РМЖ насчитывает свыше 100 лет. За этот период было предложено множество методов гормонотерапии – от лучевой кастрации, применения андрогенов до использования антиэстрогенов,

¹ Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ингибиторов ароматазы и антипрогестин. Особое место в истории гормонотерапии занимает открытие в 1962 г. E. Jensen эстроген-рецепторов (estrogen receptor, ER) в тканях-мишенях. Установленные впоследствии механизм активации ER и его роль в формировании пролиферативного сигнала позволили использовать определение количества ER для прогнозирования гормоночувствительности².

Наиболее успешным считается лечение РМЖ с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. После первых попыток терапии РМЖ эстрогенами и андрогенами возникла гипотеза блокады ER в клетках с помощью антиэстрогенов. Антиэстрогены конкурентно связываются с внутриклеточными ER, препятствуют димеризации рецепторов и тем самым тормозят эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и репликацию клеток. С утверждения в 1977 г. Агентством по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (Food and Drug Administration) тамоксифена, результаты эффективности которого впервые представил M. Cole в 1971 г., началась новая эра в лечении распространенного РМЖ. Минимальная по сравнению с прогестинами и другими препаратами токсичность определила выбор в пользу тамоксифена. Однако эффективность всех таргетных препаратов, в частности тамоксифена, зависит от повышенной экспрессии молекулярной мишени.

Наряду с тамоксифеном вторым значимым компонентом терапии больных гормон-рецептор-положительным РМЖ являются ингибиторы ароматазы третьего поколения. В ряде рандомизированных исследований эти препараты сравнивали с мегестролом ацетатом в первой и второй линиях гормонотерапии у пациенток в постменопаузе с распространенным РМЖ. Ингибиторы ароматазы показали статистически значимое преимущество перед мегестролом ацетатом в отношении эффективности и переносимости³.

Новый этап в лечении больных гормонозависимым РМЖ начался с момента внедрения чистых антиэстрогенов. Представитель этой группы фулвестрант относится к стероидным антиэстрогенам, производным эстрадиола. В отличие от тамоксифена он обеспечивает более полное ингибирование транскрипции эстрогензависимых генов и не обладает агонистической активностью⁴. Кроме того, удобный прием препарата позволяет пациентам поддерживать приверженность терапии на должном уровне: в клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца.

Изучению эффективности и безопасности фулвестранта посвящен ряд исследований. Так, в ранних клинических исследованиях III фазы (0020/0021) оценивали эффективность фулвестранта (Фазлодекс®) в сниженной дозе 250 мг ежемесячно

Благоприятный профиль безопасности и переносимость Фазлодекса позволяют больным раком молочной железы сохранять приемлемое качество жизни, что наряду с увеличением продолжительности жизни является одной из основных целей терапии

и ингибитора ароматазы третьего поколения (анастрозола) у постменопаузальных пациенток с ER-положительным метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне адъювантной гормональной терапии или гормональной терапии первой линии. 428 больных принимали фулвестрант 250 мг, 423 – анастрозол. Как показали результаты, фулвестрант в дозе 250 мг в месяц не уступал анастрозолу по времени до прогрессирования заболевания^{5,6}.

Результаты международного двойного слепого исследования CONFIRM (III фаза) в параллельных группах подтвердили предположения о повышении эффективности при увеличении дозы и послужили основанием для регистрации препарата фулвестрант в дозе 500 мг. В исследовании участвовали женщины в постменопаузе с ER-положительным статусом после адъювантной гормонотерапии или гормонотерапии первой линии тамоксифеном либо ингибиторами ароматазы. Препарат в дозе 500 мг не только вызывал значимое уменьшение риска про-

² Schettini F, Buono G, Cardalesi C. et al. Hormone Receptor/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going // Cancer Treat. Rev. 2016. Vol. 46. P. 20–26.

³ Buzdar A., Douma J., Davidson N. et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 14. P. 3357–3366.

⁴ Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 90. Suppl. 1. P. S2–S6.

⁵ 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. Vol. 98. № 2. P. 229–238.

⁶ Howell A., Phippen J., Elledge R.M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials // Cancer. 2005. Vol. 104. № 2. P. 236–239.



III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

грессирования заболевания, но практически не влиял на частоту возникновения нежелательных явлений и не приводил к изменению качества жизни пациенток⁷. Отсутствие перекрестной резистентности и различный механизм действия фулвестранта, тамоксифена и нестероидных ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозолола) создают уникальную возмож-

ность для широкого применения чистых антиэстрогенов у больных РМЖ. Установлено, что пациентки, отвечающие на терапию фулвестрантом, сохраняют чувствительность к последующей эндокринотерапии. Таким образом, Фазлодекс® является наиболее предпочтительной опцией в монотерапии больных гормонозависимым РМЖ. При

этом внутримышечное введение препарата один раз в месяц позволяет лучше контролировать лечение. Благоприятный профиль безопасности и переносимость Фазлодекса позволяют больным РМЖ сохранять приемлемое качество жизни, что наряду с увеличением продолжительности жизни является одной из основных целей терапии.



Профессор, д.м.н.
М.М. Константинова

Заместитель директора по лечебной работе, главный врач Института хирургии им. А.В. Вишневского, д.м.н., профессор Мария Михайловна КОНСТАНТИНОВА

Гормональная терапия первой линии. Результаты исследования III фазы FALCON

представила опубликованные в 2016 г. результаты исследования FALCON (III фаза). Предпосылками к его проведению послужили данные исследования FIRST (II фаза), в котором оценивали эффективность и безопасность фулвестранта 500 мг и анастрозола 1 мг в первой линии терапии больных метастатическим HER2-положительным РМЖ в менопаузе. Пациентки контрольной группы получали анастрозол 1 мг внутрь ежедневно, пациентки экспериментальной группы – фулвестрант 500 мг внутримышечно в 1-й, 14-й и 28-й день лечения, затем еже-

месячно. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была частота клинического эффекта, вторичными – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), длительность объективного ответа и безопасность⁸. В группе фулвестранта медиана ВБП составила 23,4 месяца, в группе анастрозола – 13,1 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 54,1 и 48,4 месяца соответственно (рис. 1).

Максимальный клинический эффект от использования фулвестранта в первой линии терапии гормонозависимого РМЖ наблюдался у пациенток без висцеральных метастазов. Эти данные послужили основанием для проведения исследования FALCON (III фаза) – крупного международного многоцентрового исследования с участием 462 больных РМЖ из Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Африки (средний возраст – 62–64 года). Перед исследователями стояла задача подтвердить результаты исследования FIRST. Чтобы установить превосходство фулвестранта перед анастрозолом в терапии первой линии при ER+/HER2-негативном метастатическом РМЖ у женщин в менопаузе, ранее не по-

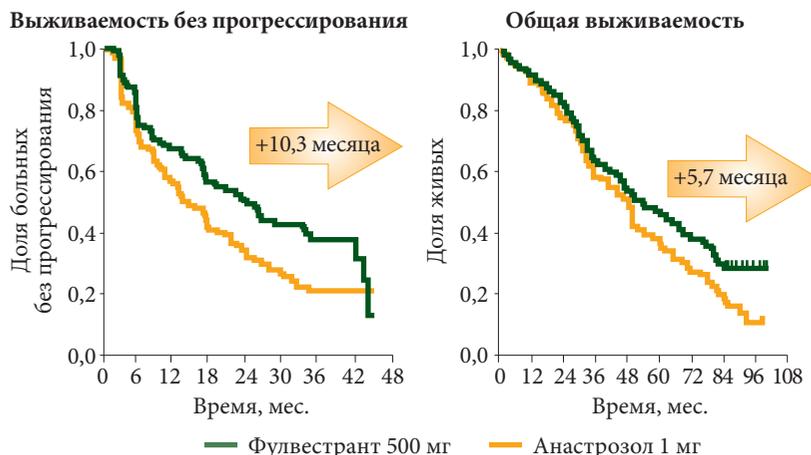


Рис. 1. Исследование FIRST: сравнительная эффективность фулвестранта и анастрозола в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости

⁷ Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella 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.

⁸ 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.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

лучавших эндокринной терапии, из группы анастрозола исключили больных, ранее применявших ингибиторы ароматазы в адъювантном режиме.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичными – ОВ, продолжительность объективного ответа, ожидаемая продолжительность клинически значимого эффекта, качество жизни, безопасность.

Больных рандомизировали на две группы, одна из которых (n = 230) получала фулвестрант (500 мг внутримышечно в 1-й, 14-й, 28-й день, с последующим введением каждые 28 дней), другая (n = 232) – анастрозол (1 мг ежедневно, длительно). Не исключало и назначение химиотерапии. Критериями включения были

постменопауза, местнораспространенный или метастатический РМЖ, гистологическое подтверждение ER+/HER2-негативного рака, функциональный статус 0–2, более одного измеряемого или неизмеряемого очага, а также не более одной линии химиотерапии. Критерии исключения: эндокринная терапия РМЖ в анамнезе, системная заместительная гормонотерапия с использованием эстрогенов менее чем за шесть месяцев до рандомизации, наличие угрожающих или висцеральных метастазов, лучевая терапия менее чем за 28 дней до начала исследования. В обеих группах отмечалась достаточно высокая частота больных с висцеральными поражениями (в группе фулвестранта – 135, группе анастрозола – 119). Медиана ВБП в группе фулвестранта составляла 16,6 месяца, в группе анастрозола – 13,8 месяца (p = 0,0488). Риск прогрессирования на фоне терапии фулвестрантом был на 20% ниже, чем при использовании анастрозола (рис. 2). При подгрупповом анализе показатель ВБП у больных, к началу лечения не имевших метастати-

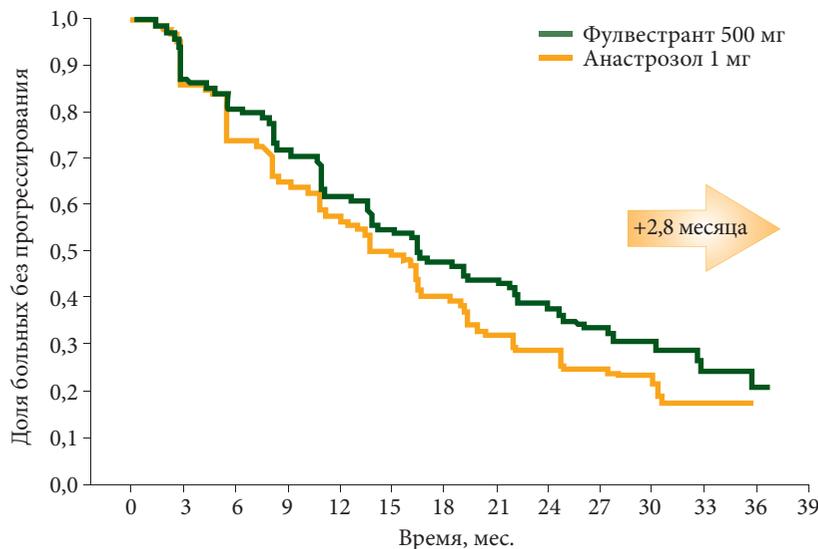


Рис. 2. Исследование FALCON: выживаемость без прогрессирования

ческого поражения печени и легких, достигал 22,3 и 13,8 месяца соответственно.

Результаты исследования показали статистически и клинически значимое преимущество фулвестранта перед анастрозолом в группе больных РМЖ без висцеральных метастазов. Риск прогрессирования в группе фулвестранта был на 41% ниже, чем в группе анастрозола.

Кроме того, анализ показателей ожидаемой ОВ пациенток без висцеральных метастазов (31% событий) в группе фулвестранта продемонстрировал тенденцию к снижению риска смерти.

Качество жизни пациенток в группах было сопоставимым. Профиль нежелательных явлений на фоне применения фулвестранта и анастрозола соответствовал известным данным о профиле безопасности этих препаратов. Различий между группами в отношении частоты серьезных нежелательных явлений и отмены терапии из-за развития нежелательных эффектов не выявлено. Среди нежелательных явлений чаще встречались артралгия (16,7% – в группе фулвестранта,

10,3% – в группе анастрозола) и приливы (11,4 и 10,3% соответственно). В заключение профессор М.М. Константинова подчеркнула, что к 2016 г. получены новые данные об эффективности фулвестранта в первой линии терапии пациенток в менопаузе с ER+/HER2-негативным метастатическим РМЖ, ранее не получавших гормонотерапии. В исследовании FALCON (III фаза) эффективность фулвестранта 500 мг в первой линии терапии в отношении ВБП и ОВ превосходила таковую анастрозола. Фулвестрант характеризуется низкой токсичностью, хорошей переносимостью и не снижает качество жизни больных. Преимущество фулвестранта 500 мг наиболее выражено у пациенток с невисцеральными метастазами.

Таким образом, данные последних исследований подтверждают эффективность фулвестранта у больных без висцеральных метастазов в ранних линиях эндокринной терапии. Для достижения максимального эффекта целесообразно назначение фулвестранта как наиболее эффективного препарата первой линии⁹.

⁹ Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10063. P. 2997–3005.

ОНКОЛОГИЯ



III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»



Профессор, д.м.н.
Е.Н. Имянитов

По словам заведующего отделом биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессора кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководителя кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, члена-корреспондента РАН Евгения Наумовича ИМЯНИТОВА, эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия молочной железы, воздействуя на рецепторы. Первым селективным модулятором ER стал препарат тамоксифен, а также его аналоги. Препараты, относящиеся к селективным модуляторам, инактивируют ER посредством связывания. Однако, согласно результатам клинических исследований эффективности тамоксифена, связывание с рецептором не всегда приводит к инаktivации ER-каскада. Например, в популяции больных РМЖ, у которых обнаружена активация онкогена HER2, тамоксифен неэффективен. Кроме того, в ходе лабораторных экспериментов наблюдалось парадоксальное увеличение активности ER. В результате последующего широко-

Предпосылки к различиям в эффективности препаратов гормональной терапии

масштабного внедрения тамоксифена в клиническую практику удалось установить ограничения по его применению, что стимулировало разработку новых антиэстрогенных препаратов.

Согласно данным исследований, ингибитор секреции гонадотропинов гозерелин эффективен только до менопаузы, поскольку воздействует исключительно на продукцию эстрогенов в яичниках¹⁰. Больные РМЖ, у которых отсутствует эффект от терапии тамоксифеном и гозерелином, нуждаются в новых, более эффективных антиэстрогенных препаратах.

Ингибиторы ароматазы были разработаны для предотвращения синтеза эндогенных эстрогенов у женщин в пост- и пременопаузальном периоде со сниженной овариальной функцией. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол, эксместан) оказывают сопоставимое клиническое действие и превосходят по эффективности тамоксифен в эндокринотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с гормонозависимым РМЖ. В ряде случаев независимо от применяемых антиэстрогенных препаратов злокачественные опухоли молочной железы становятся рефрактерными к торможению действия эстрогена. Главной причиной гормональной резистентности клеток РМЖ считается функциональная инаktivация гена ER.

Установлено также, что эстрогенная депривация приводит к селекции клеток, содержащих сенситизирующую мутацию в ER¹¹.

Иными словами, применение тамоксифена не всегда сопровождается эффективным угнетением ER-каскада, присутствует также

парадоксальный активирующий эффект ER. При наличии активированной киназы препарат способствует фосфорилированию рецепторов. Именно поэтому тамоксифен неэффективен в лечении HER2-позитивного РМЖ. Препарат вызывает активацию пролиферативного каскада. В свою очередь под действием ингибиторов ароматазы возможна эстрогеннезависимая активация ER.

Современные подходы к эндокринотерапии гормонозависимого РМЖ рассматривают сигнальный каскад эстрогенов как мишень. При этом максимальную противоопухолевую эффективность демонстрируют препараты, воздействующие на ER, а не на механизмы их активации.

Фулвестрант – препарат для инаktivации пролиферативного каскада, вызванного ER. В основе его действия лежит полный блок активации, димеризации и транслокации рецепторов в ядро клетки, расщепление рецепторов в лизосомах¹².

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с ER, фулвестрант оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Тамоксифен действительно препятствует эстрогензависимой активации рецепторов, но в ответ на стимуляцию киназы рецептора провоцирует эту активацию. Ингибиторы ароматазы не влияют на киназную активацию рецепторов. В отличие от ингибиторов ароматазы фулвестрант подавляет как эстрогензависимую, так и эстрогеннезависимую активацию ER. Соответственно тамоксифен и ингибиторы ароматазы эффективны только в отношении отдельных компонентов сигнального каскада ER.

¹⁰ Маммология. Национальное руководство / под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

¹¹ Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // Nat. Genet. 2013. Vol. 45. № 12. P. 1439–1445.

¹² Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 382. № 1. P. 683–694.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

Результаты исследований продемонстрировали распространенность и клиническую значимость ESR1-мутаций у больных метастатическим РМЖ. Доказано, что мутация ESR1 – один из механизмов формирования эндокринной резистентности. Фулвестрант в комбинации с палбоциклибом разру-

шает ER независимо от наличия мутации¹³.

Профессор Е.Н. Имянитов отметил, что в отличие от других способов эндокринной терапии фулвестрант полностью блокирует активацию ER, их димеризацию и перенос в ядро клетки, тем самым подавляет все ER-опосредованные сигналы.

В клинических исследованиях эффективность фулвестранта превышала таковую других антагонистов каскада ER.

11 мая 2017 г. фулвестрант зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве первой линии эндокринной терапии распространенного РМЖ.

Пришло ли время изменить парадигму гормональной терапии рака молочной железы?

Ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Марина Борисовна СТЕНИНА обратила внимание аудитории на то, что РМЖ занимает в России первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин. Рациональная гормонотерапия пациенток с гормонозависимым РМЖ с использованием современных эффективных и безопасных препаратов способствует увеличению выживаемости, поддержанию приемлемого качества жизни.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) 2016 г., у больных метастатическим РМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли основу гормонотерапии первой линии составляют ингибиторы ароматазы. Различий между ингибиторами ароматазы и тамоксифеном в показателях общей выживаемости нет. Кроме того, для гормонотерапии больных метастатическим РМЖ рекомендованы не-

стероидные ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, анастрозол¹⁴.

При выборе варианта эндокринной терапии РМЖ следует учитывать предшествующую гормонотерапию, функцию яичников, профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли.

Эффективность основных методов гормонотерапии при РМЖ изучали в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании FALCON (III фаза) перед учеными стояла задача подтвердить преимущество фулвестранта перед анастрозолом в отношении ВБП у больных местнораспространенным или метастатическим гормонозависимым РМЖ, не получавших ранее гормонотерапии. Максимальная эффективность терапии наблюдалась среди больных РМЖ с мягкотканными, костными метастатическими очагами и отсутствием висцеральных метастазов. В исследовании FALCON у больных без висцеральных метастазов показатели безрецидивной выживаемости на фоне лечения фулвестрантом составили 22,3 месяца.

Анализ данных продолжительности ВБП в зависимости от характе-



Д.м.н.
М.Б. Стенина

ра метастазирования, основанный на результатах сравнительных исследований эффективности фулвестранта и анастрозола (FIRST и FALCON), продемонстрировал несомненное преимущество фулвестранта в группе больных без висцеральных метастазов.

В исследованиях FALCON, CONFIRM, PALOMA-3, BOLERO-2 было зафиксировано снижение эффективности гормонотерапии от первой к третьей линии, однако тенденция к преимуществу результатов лечения у больных без висцеральных метастазов сохранялась^{15, 16}.

Согласно данным исследований, терапия метастатического РМЖ фулвестрантом значительно улучшает контроль заболевания без ущерба для здоровья больных, предупрежда-

¹³ Niu J., Andres G., Kramer K. et al. Incidence and clinical significance of ESR1 mutations in heavily pretreated metastatic breast cancer patients // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 3323–3328.

¹⁴ Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.

¹⁵ Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.

¹⁶ Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. № 10. P. 870–884.



III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

дает прогрессирование заболевания, сохраняя при этом качество жизни. На основании полученных данных Минздрав России зарегистрировал новые показания для применения фулвестранта (Фазлодек®). Препарат рекомендован для лечения местнораспространенного или метастатического ER-положительного РМЖ у женщин в постменопаузе, не получавших эндокринной терапии, а также при рецидиве во время или после проведения адъювантной эндокринной терапии либо при прогрессировании заболевания на фоне гормонотерапии. Таким образом, сегодня Фазлодек® на законных основаниях занимает лидирующую позицию в первой линии терапии метастатического ER-положительного РМЖ.

По словам докладчика, в настоящее время проводятся активные исследования ингибиторов циклинзависимых киназ. Включение препаратов этого класса в схему эндокринной терапии РМЖ позволит задерживать формирование резистентности к антагонистам сигнального каскада эстрогенов.

Как известно, рак характеризуется потерей контроля над клеточным циклом. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками – циклинами. Их роль заключается в активации ферментов, так называемых циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDK). Гиперактивация CDK4/6 характерна для множества злокачественных опухолей, в том числе ER-положительного РМЖ, и приводит к утрате пролиферативного контроля.

Палбоциклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 препятствует синтезу ДНК путем ареста перехода клетки из G1 в S фазу, *in vivo* наиболее эффективно угнетает рост клеточных линий люминального РМЖ.

Среди работ, посвященных изучению новых препаратов для лечения РМЖ, особый интерес вызывают результаты серии исследований PALOMA. В плацебо-контролируемом исследовании

PALOMA-2 (III фаза) палбоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом в первой линии терапии показал хорошие результаты в отношении медианы ВВП у женщин в менопаузе с распространенным ER-положительным HER2-негативным РМЖ. По оценке исследователей, время до прогрессирования в группе больных, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, составило 24,8 месяца¹⁷. Можно сказать, что эффективность комбинированного режима «палбоциклиб + летрозол» оказалась сопоставима с эффективностью монотерапии фулвестрантом в исследовании FALCON в подгруппе пациенток без висцеральных метастазов⁹. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PALOMA-3 (III фаза) участвовала 521 больная диссеминированным гормонозависимым HER2-негативным РМЖ, получавшая ранее одну линию гормонотерапии по поводу метастатической болезни. Пациенток рандомизировали на группы комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб) и монотерапии фулвестрантом. Медиана безрецидивной выживаемости составила 9,2 месяца в группе комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб) и 3,7 месяца в группе монотерапии фулвестрантом. Добавление палбоциклиба не повлияло на увеличение токсичности проводимого лечения. Данные исследования PALOMA-3 позволяют считать комбинацию палбоциклиба и фулвестранта эффективным режимом гормонотерапии второй линии¹⁸. Таким образом, в исследовании PALOMA палбоциклиб статистически значимо увеличивал медиану ВВП у больных метастатическим РМЖ. В сочетании с летрозолом в первой линии гормонотерапии и фулвестрантом во второй палбоциклиб продемонстрировал преимущества.

Как отметила М.Б. Стенина, анализ результатов исследований показывает необходимость совершенствования критериев отбора больных для того или иного метода лекарственной терапии РМЖ. Отвечая на вопрос о необходимости изменения парадигмы гормонотерапии, докладчик подчеркнула, что сегодня подходы к гормонотерапии пациенток с РМЖ основываются не только на знании закономерностей патогенеза и течения болезни, но и на доказательной базе, сформированной по результатам клинических исследований.

В настоящее время новые показания для применения фулвестранта расширяют возможности лечения женщин в постменопаузе с ER-положительным местнораспространенным или метастатическим РМЖ на ранних этапах.

Заключение

Фулвестрант (Фазлодек®, компания «АстраЗенека») – представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. По сравнению с нестероидными антиэстрогенными препаратами и другими модуляторами экспрессии ER фулвестрант характеризуется более высокой аффинностью к ER. Препарат действует как высоко-селективный антагонист ER, полностью блокирует эффекты эстрогенов и не проявляет при этом эстрогеноподобной активности. Фазлодек® отличают благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных реакций. Препарат способствует повышению общей выживаемости, отодвигает сроки прогрессирования заболевания и позволяет сохранить больным метастатическим РМЖ качество жизни. ☺

¹⁷ Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 20. P. 1925–1936.

¹⁸ Turner N.C., Ro J., André F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 209–219.

НОВОЕ ПРЕД НАЗНАЧЕНИЕ

Фазлодекс®

Фулвестрант

*Теперь и для первой линии
гормональной терапии
распространенного рака
молочной железы¹*

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛС-000855. Торговое название препарата: Фазлодекс®. Международное непатентованное название: фулвестрант. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: **местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе: ранее не получавших эндокринную терапию; при рецидиве на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии.** Противопоказания: повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст): рекомендуемая доза – 500 мг 1 раз в месяц. Первый месяц терапии: 500 мг 2 раза в месяц (второе введение – через 2 недели после первой дозы препарата). Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - <10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - <1\%$). Со стороны крови и лимфатической системы: часто – снижение числа тромбоцитов. Со стороны иммунной системы: очень часто – реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). Со стороны нервной системы: часто – головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, анорексия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – ощущение жара ("приливы"); часто – тромбоз/боль. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях). Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии); часто – периферическая нейропатия, ишиас; нечасто – кровотечение, гематома в месте введения, невралгия. Со стороны мочеполовой системы: часто – инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения; нечасто – вагинальный кандидоз, бели. Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности "печёночных" ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения – 11.05.2017

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фазлодекс® (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений 1—5. Регистрационное удостоверение ЛС-000855 от 06.08.2010.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ FAS_1043619.011_01/06/2017

ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз»
Россия, 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: 7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca 