

Современные возможности эндокринологии рака молочной железы

И.В. Высоцкая

1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

Рассмотрены современные возможности эндокринологии рака молочной железы (РМЖ). Представлены исследования, посвященные изучению эффективности применения фулвестранта в лечении больных РМЖ. Практически во всех проведенных клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие значимых системных эстрогеноподобных эффектов, а также осложнений, связанных с применением ингибиторов ароматазы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринология, фулвестрант

Current feasibility of endocrine therapy for breast cancer

I.V. Vysotskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the current feasibility of endocrine therapy for breast cancer (BC). It presents trials of the efficacy of fulvestrant in the treatment of patients with BC. Practically all clinical trials have demonstrated that the drug is well tolerated, without causing any significant systemic estrogen-like effects, as well as complications associated with the use of aromatase inhibitors.

Key words: breast cancer, endocrine therapy, fulvestrant

Эволюция лекарственных форм учитывает создание как можно более эффективных препаратов с меньшим системным воздействием. В этом смысле создание фулвестранта (фазлодекса, компания Astra Zeneca) можно считать этапом эволюции препаратов антиэстрогенного механизма действия. В отличие от тамоксифена и его аналогов препарат не обладает даже минимальной эстрогенной активностью, полностью разрушает рецептор и останавливает клеточную пролиферацию.

В ходе доклинических исследований влияния фазлодекса на опухолевую популяцию, проведенных на клеточных линиях и животных, были зафиксированы следующие чрезвычайно важные факты:

1) связывающая способность фазлодекса по отношению к рецепторам эстрогенов (РЭ) приблизительно в 100 раз превышает таковую для тамоксифена;

2) применение фулвестранта *in vitro* на линии клеток рака молочной железы (РМЖ) MCF-7 привело к значительному уменьшению уровня белка РЭ и блокированию экспрессии рецепторов прогестерона (РП);

3) отмечена способность фулвестранта блокировать экспрессию генов-мишеней эстрогена *c-myc*

и *c-myc*, а также клеток линии MCF-7 LTED, резистентных к ингибиторам ароматазы (ИА);

4) резистентные к тамоксифену клеточные линии сохраняют чувствительность к фазлодексу;

5) исследования на животных продемонстрировали способность фулвестранта блокировать активность тамоксифена в отношении эндометрия [1–7].

С учетом зарегистрированных эффектов клиническое использование препарата на первых этапах проводили в группе больных с метастатическим РЭ-позитивным РМЖ [8]. На основании того факта, что основная масса пациенток с рецепторопозитивным РМЖ получают различную эндокринологическую терапию, применение именно этого препарата может считаться адекватной терапией в случае развития рецидива заболевания.

Фазлодекс оказался таким же эффективным, как и тамоксифен, при использовании его в 1-й линии лечения и обладал схожей с ИА результативностью при прогрессировании после предшествующей эндокринологической терапии [9–17]. Более того, при анализе эффективности фазлодекса и аримидекса в отношении органных метастазов (печень и/или легкие) объективный эффект при приеме фазло-

декса наблюдался чаще (3%), чем при применении анастрозола (41,9% ответов).

Практически во всех проведенных клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие значимых системных эстрогеноподобных эффектов, а также осложнений, связанных с применением ИА. При сравнении с тамоксифеном выявлены преимущества фазлодекса в отношении развития приливов и вагинитов (их регистрировали достоверно реже), не считая таких грозных эпизодов, как тромбоэмболические и гинекологические события. При сопоставлении фазлодекса и ИА в отношении профиля безопасности несомненно важным является отсутствие у препарата значимого влияния на костный метаболизм и развитие остеопороза [13, 14].

Основная цель лечения метастатического РМЖ — предупреждение прогрессирования и объективный контроль заболевания при сохранении качества жизни. Этого можно достичь интенсификацией лечебных мероприятий за счет эскалации доз или использования комбинации разнонаправленных по механизму действия препаратов. В ряде рандомизированных исследований возможности фазлодекса оценивали именно с этих позиций.

Снижение уровня РЭ является дозозависимым процессом, поэтому логично предположить, что его интенсификация может быть достигнута за счет более частого введения препарата, применения больших его доз или использования нагрузочной дозы.

При применении фулвестранта в дозе, способной вызвать ответ на терапию (250 мг/мес внутримышечно — в/м), достижение равновесных его концентраций может произойти после введения 3–6 доз. Однако более быстрое достижение равновесной концентрации препарата возможно при использовании его в режиме с нагрузочной дозой. Применение такого подхода даже в отсутствие увеличения долгосрочной эффективности может способствовать получению более выраженного непосредственного эффекта.

Несомненный интерес вызывают ответы на 2 вопроса: существует ли дозозависимость эффективности фазлодекса в отличие от других эндокринных препаратов и есть ли зависимость между усилением реализации побочных эффектов и дозой используемого препарата.

В исследовании SWOG, завершеном в 2009 г., постменопаузальные пациентки с прогрессирующим РМЖ были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы получали анастрозол, 2-й — комбинацию анастрозол + фазлодекс в дозе 500 мг.

В аналогичном исследовании, проведенном в Великобритании и включившем 750 больных распространенным гормонопозитивным РМЖ, на-

ходившихся в периоде постменопаузы (SOFEA — Study Of Faslodex, Exemestane and Arimidex), сравнивали 3 группы пациенток. Больные получали терапию только фулвестрантом, фулвестрант в комбинации с анастрозолом или только экземестан. В обоих исследованиях фулвестрант использовали в режиме с нагрузочной дозой: 500 мг в 0-й день, 250 мг в 14-й и 28-й дни, далее 250 мг 1 раз в 28 дней.

При оценке результатов протокола SOFEA оказалось, что время до прогрессирования было одинаковым в обеих группах (3,4 мес). Показатели общего объективного ответа, клинического благополучия, а также общая выживаемость также оказались схожими (33,9 и 34,5% соответственно). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EFECT приняли участие 693 постменопаузальные пациентки с рецепторопозитивным РМЖ и прогрессированием, отмеченным на фоне приема нестероидных ИА. Больные были рандомизированы на подгруппы, в которых использовали экземестан и фазлодекс в режиме с нагрузочной дозой 500 мг. Объективный ответ был достигнут в 7,4 и 6,7% ($p=0,7364$), клиническая ремиссия — в 32,2 и 31,5% ($p=0,8534$) случаев, медиана времени до прогрессирования составила 3,7 и 3,7 мес ($p=0,6531$), медиана ответа — 13,5 и 9,8 мес при медиане продолжительности ремиссии 9,3 и 8,3 мес соответственно. При этом оба препарата зарекомендовали себя эффективными в отношении висцеральных метастазов (29,1 и 29,2%) и характеризовались схожим профилем безопасности. Следует также отметить, что при увеличении дозы фазлодекса новых побочных эффектов зафиксировано не было.

Несомненный интерес вызывает работа C.D. Moussalem et al. Авторы провели ретроспективный анализ двухлетних результатов различного применения фазлодекса в группе, включавшей 157 больных метастатическим РМЖ. В 122 случаях пациентки получали препарат в дозе 250 мг в/м каждые 28 дней, в 35 — фазлодекс вводили в нагрузочной дозе 500 мг в/м в 1, 15 и 28-й дни, затем по 250 мг каждые 28 дней. Критериями оценки служили объективная эффективность (полная ремиссия + частичная ремиссия), стабилизация или прогрессирование заболевания, время до развития эффекта и его длительность. Группы не различались по возрасту, морфологическому типу и степени злокачественности опухоли, Нег-2-, РЭ- и РП-статусу, числу и типу ранее проведенных режимов химиотерапии ($p > 0,05$). Пациенткам 2-й группы статистически достоверно было проведено больше линий предшествующей эндокринотерапии ($p=0,0159$). В среднем больные 2-й группы получили по 5 (1–18) введений фазлодекса, а пациентки 1-й группы — по 3 (1–25; $p=0,0169$). Ответ на лечение был

достигнут у 14 % больных 1-й и у 18 % — 2-й группы. Контроля над болезнью (полная ремиссия + частичная ремиссия + стабилизация) удалось добиться у 37,7 % больных 1-й и у 38 % — 2-й группы. Время до развития эффекта в 1-й группе составило 10 (6–32), во 2-й — 8 (4–20) нед. Длительность эффекта также была сопоставимой: 15,5 (4–84) и 12 (2–96) нед соответственно. Таким образом, статистически достоверных различий между группами не зафиксировано. При этом значимого увеличения частоты возникновения побочных эффектов авторами не отмечено.

Результаты протокола CONFIRM позволили получить достоверный ответ, касающийся дозозависимой эффективности фазлодекса. В ходе исследования выявлено статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания на 20 % у пациенток, получавших терапию фазлодексом в дозе 500 мг, по сравнению с таковым у больных, принимавших препарат в дозе 250 мг. При этом 34 % больных, получавших препарат в дозе 500 мг, остаются живы в течение года без прогрессирования заболевания по сравнению лишь с 25 % пациенток в группе с использованием фазлодекса в дозе 250 мг, а риск смерти при повышении дозы снижается на 16 %. Профиль переносимости был одинаковым в обеих группах, т.е. при увеличении дозы препарата развития новых побочных эффектов не наблюдалось. Это позволило определить дозу 500 мг в качестве более предпочтительной для дальнейшего применения.

Фулвестрант обладает потенциалом, который весьма привлекателен для использования препарата и в неoadъювантной терапии [18, 19].

В исследовании NEWEST (Neoadjuvant Endocrine therapy for Women with Estrogen-Sensitive Tumors — неoadъювантная эндокринная терапия у пациенток с эстрогеночувствительными опухолями) проведено сравнение результатов применения высоких доз фулвестранта (500 мг/сут в 0-й день, 500 мг/сут в 14-й день 1-го месяца и далее 500 мг/мес в общей сложности в течение 4 мес) и дозы 250 мг/мес у постменопаузальных пациенток с метастатическим РМЖ, у которых проведение предшествующей эндокринной терапии оказалось неэффективным.

Еще одно предоперационное исследование было посвящено сравнению эффективности применения однократной дозы фулвестранта (500 мг), анастрозола (1 мг/сут в течение 14–21 дней) и комбинации фулвестранта с анастрозолом у больных гормонопозитивным РМЖ, находившихся в периоде постменопаузы.

В продолжающемся в настоящее время протоколе рандомизированных исследований проводят

сопоставление эффективности использования однократной дозы фулвестранта (750 мг) и тамоксифена (20 мг/сут в течение 14–16 дней) в качестве неoadъювантной терапии РМЖ у пременопаузальных пациенток.

Следующим этапом изучения возможностей препарата была оценка эффективности его комбинаций с лекарственными формами молекулярно-направленного действия. Теоретической основой данного направления явилось несколько следующих экспериментально установленных закономерностей:

1) взаимодействие РЭ с рецептором ростовых факторов 2-го типа может способствовать возникновению устойчивости к эндокринотерапии;

2) длительная экспозиция фазлодекса в культуре клеток РМЖ приводит к повышению экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)/Her-2;

3) использование комбинации фулвестранта и трастузумаба сопровождается более значимым влиянием, оказываемым на клетки РМЖ, экспрессирующим как РЭ, так и Her-2 [4, 6]. Добавление к фазлодексу пертузумаба приводило к значительному усилению противоопухолевой активности ($p < 0,001$) за счет реализации изменения путей фосфорилирования РЭ и коактиватора A¹B¹, а также блокады РЭ-индуцированной транскрипции, приводящей к подавлению пролиферативной активности клеток.

В рандомизированном исследовании II фазы Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) ECOG 4101 осуществляют сравнение эффективности применения комбинаций фулвестранта в дозе 250 мг/мес с гефитинибом и анастрозола с гефитинибом в качестве терапии 1-й или 2-й линии у 204 пациенток с гормонопозитивным распространенным РМЖ, находящихся в периоде постменопаузы.

Другое рандомизированное исследование II фазы посвящено сравнению эффективности использования трастузумаба, фулвестранта и комбинации трастузумаб + фулвестрант у постменопаузальных пациенток с РЭ- и Her-2-позитивным распространенным РМЖ. В исследовании II фазы (CALGB) проводят оценку эффективности применения фулвестранта в комбинации с лапатинибом — двойным киназным ингибитором, блокирующим как EGFR, так и Her-2-рецептор. Протокол предусматривает проведение оценки эффективности использования комбинаций фулвестранта (режим с нагрузочной дозой) с лапатинибом (1250 мг/сут) и плацебо у постменопаузальных больных с РЭ- и Her-2- или EGFR-позитивным распро-

страненным РМЖ, которые получали предшествующую терапию ИА. Последующая II фаза будет посвящена оценке результатов применения фулвестранта в сочетании с ингибитором фоллат-трансферазы типифарнибом у постменопаузальных пациенток с распространенным РМЖ и наличием

рецепторов к стероидным гормонам, проведение у которых предшествующей эндокринной терапии I-й линии оказалось неэффективным.

В заключение хотелось бы отметить, что следующий этап эндокринотерапии РМЖ, вероятно, пройдет под влиянием фулвестранта.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Parker M.G. Action of «pure» antiestrogens in inhibiting estrogen receptor action. *Breast Cancer Res Treat* 1993;26:131–7.
2. Dauvois S., White R., Parker M.G. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci* 1993;106(Pt 4):1377–88.
3. Bross P., Baird A., Chen G. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4309–17.
4. Shim W.S., Conaway M., Masamura S. et al. Estradiol hypersensitivity and mitogen-activated protein kinase expression in long-term estrogen deprived human breast cancer cells in vivo. *Endocrinology* 2000;141:396–405.
5. Chan C.M., Martin L.A., Johnston S.R. et al. Molecular changes associated with the acquisition of oestrogen hypersensitivity in MCF-7 breast cancer cells on long-term oestrogen deprivation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;81:333–41.
6. Martin L.-A., Farmer I., Johnston S.R.D. et al. Enhanced estrogen receptor (ER) α , ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J Biol Chem* 2003;278:30458–68.
7. Jeng M.H., Shupnik M.A., Bender T.P. et al. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. *Endocrinology* 1998;139(10):4164–74.
8. Howell A. Fulvestrant ('Faslodex'): current and future role in breast cancer management. *Crit Reviews Oncol/Hematol* 2006;57:265–73.
9. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (Faslodex®) in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl 1):104; abstr 437.
10. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182 780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396–403.
11. Ingle J.N., Rowland K.M., Suman V.J. et al. Evaluation of fulvestrant in women with advanced breast cancer and progression on prior aromatase inhibitor therapy: a phase II trial of the North Central Cancer Treatment Group. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):38; abstr 409.
12. Perey L., Paridaens R., Nole F. et al. Fulvestrant (Faslodex™) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC) progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors: update of a phase II SAKK trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl 1):6048.
13. Howell A., Robertson J.F., Abram P. et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605–13.
14. Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7 α -9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl-estra-1,3,5, (10)-triene-3,17 β -diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739–46.
15. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386–95.
16. Bauerschlag D.O., Schem C., Jonat W. et al.; University of Schleswig–Holstein, Kiel, Germany. Clinical experience using fulvestrant in hormone responsive metastatic breast cancer. *ASCO* 2006; abstr 10749.
17. Petruzelka L., Zimovjanova M., Konopasek B. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with metastatic breast cancer progressing on prior endocrine therapy — updated results from an expanded access programme. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 3):136.
18. Robertson J.F.R., Semiglazov V., Gee J.M., Armstrong J. Effects of fulvestrant in premenopausal women with oestrogen receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2004;2:73; abstr 59.
19. Piccart-Gebhart M.J., Loi S.M. Fulvestrant — ready to start its journey in the breast cancer adjuvant endocrine world. *Eur J Cancer* 2005;41:341–3.
20. Osborne C.K., Coronado-Heinsohn E.B., Hilsenbeck S.G. et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:746–50.
21. Robertson J.F., Howell A., Gorbunova V.A. et al. Sensitivity to further endocrine therapy is retained following progression on first-line fulvestrant. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(2):169–74.
22. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229–38.
23. Agrawal A., Hannon R.A., Cheung K.L. et al. Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients treated with fulvestrant. *ASCO* 2006; abstr 680.
24. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (FUL) and goserelin (GOS) in premenopausal women with advanced, hormone-sensitive breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 2005;23:55; abstr 708.
25. Piccart-Gebhart M.J., Loi S.M. Fulvestrant — ready to start its journey in the breast cancer adjuvant endocrine world. *Eur J Cancer* 2005;41:341–3.
26. Buzdar A.U. Fulvestrant — a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. *World J Surg Oncol* 2008;1(6):128.