

*Петкау В.В.<sup>1</sup>, Булавина И.С.<sup>1</sup>, Сакаева Д.Д.<sup>2</sup>, Гордеева Е.Н.<sup>3</sup>*

## **Опыт применения препарата Фулвестрант (Фазлодекс) в паллиативной терапии рака молочной железы в Свердловской области**

1 – ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; 2 - ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа, 3 - ГБУЗ СО СООД.

*Petkau V.V., Bulavina I.S., Sakaeva D.D., Gordeeva E.N.*

### **The experience of palliative treatment of breast cancer patients with Fulvestrant (Faslodex) in Sverdlovsk Region**

#### **Резюме**

В работе представлены первые результаты лечения препаратом Фулвестрант (Фазлодекс) в качестве паллиативной гормонотерапии пациенток с гормонозависимым раком молочной железы в Свердловском областном онкологическом диспансере. С февраля 2009 г по февраль 2012 г терапию Фулвестрантом получали 20 больных. Прогрессирование заболевания выявлено у 9. Среднее время до прогрессирования было 6,7 месяцев (от 2 до 12 месяцев). 11 пациенток продолжают получать инъекции Фулвестранта. Длительность их лечения в среднем составляет 10 месяцев (от 5 до 20 месяцев).  
**Ключевые слова:** рак молочной железы, Фулвестрант, Фазлодекс, паллиативная гормонотерапия

#### **Summary**

The article presents analysis of the first results of use of Fulvestrant in palliative treatment of hormone sensitive breast cancer in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. From February 2009 till February 2012 therapy with Fulvestrant was performed in 20 patients. The progression of the disease was registered in 9 patients. The median time to progression was 6.7 months (from 2 to 12 months). 11 patients continue treatment with Fulvestrant. The median time of their treatment is 10 months (from 5 to 20 months).

**Key words:** breast cancer, Fulvestrant, Faslodex, palliative hormone therapy

#### **Введение**

Современная наука рассматривает рак молочной железы (РМЖ) как системное заболевание. Поэтому практически все больные РМЖ получают тот или иной вид лекарственного лечения. Расширяются показания к применению лекарственных средств, появляются новые цитостатики, гормональные и таргетные препараты [1,2]. Все это позволило добиться снижения одногодичной летальности, не смотря на сохраняющийся большой удельный вес третьей и четвертой стадии и нарастание контингента больных с вторичным метастатическим процессом [3]. Так в Свердловской области отмечено увеличение числа случаев РМЖ с 55,6 случаев на 100 тыс. женского населения в 2000 г до 77,6 случаев – в 2010 г. При этом одногодичная летальность в 2010 г составила 10,2%, а в 2010 г – 9,6% [4].

Определение на поверхности опухолевых клеток рецепторов к эстрогену, прогестерону и HER-2 рецепторов при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХ) входит в стандарт обследования во всех современных рекомендациях [5,6]. В Свердловской области в на-

стоящее время ИГХ исследование выполняется практически всем пациенткам с РМЖ. Ежегодно из более чем 1000 пациенток с впервые выявленным РМЖ, получающих лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере, на долю гормонозависимого рака приходится 55-60%.

В арсенале онколога имеется несколько групп препаратов, воздействующих на гормональные рецепторы: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, аналоги LH-RH. Остальные лекарственные средства (андрогены, прогестины и др.) применяются намного реже [7]. Практикующий онколог нередко сталкивается с ситуацией, когда возможности гормонотерапии, казалось бы, исчерпаны, и приходится переводить пациенток на химиотерапию. При этом нужно учитывать, что гормонозависимые опухоли реже отвечают на лечение цитостатиками, а их применение сопряжено со снижением качества жизни.

Фулвестрант является стероидным антиэстрогенным препаратом. Конкурендно связываясь с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях, он препятствует образованию эстрогенрецепторного комплекса с эндо-

Таблица 1. Характеристика метастатического поражения у пациенток

Характер метастазирования	Число пациенток
Метастазы в кожу	4
Метастазы в лимфатические узлы	7
Плеврит, асцит	7
Метастазы в кости	12
Метастазы в легкие	5
Метастазы в печень	7
Метастазы в головной мозг	1

Таблица 2. Лечение, проведенное до назначения Фулвестранта

Предшествующее лечение	Число пациенток (%)
Антиэстрогены	2 (10)
Ингибиторы ароматаз	7 (35)
Антиэстрогены и ингибиторы ароматаз	6 (30)
Без предшествующей гормонотерапии	5 (25)
1 линия химиотерапии	6 (30)
2 линии химиотерапии	6 (30)
3-5 линий химиотерапии	8 (40)

Таблица 3. Статус рецепторов у пациенток, получавших лечение Фулвестрантом

Рецепторный статус	Число пациенток (%)
Нет ИГХ	4 (20)
ER+ PR+ HER2-	12 (60)
ER+ PR- HER2-	2 (10)
ER+ PR+ HER2+	1 (5)
ER+ PR- HER2+	1 (5)

генным эстрадиолом. В результате этого происходит деградация эстрогенного рецептора, что приводит к блоку пролиферации опухолевых клеток [8,9,10]. Фулвестрант входит в стандарт лечения метастатического рака молочной железы во всех линиях паллиативной гормонотерапии [11] и внесен в перечень жизненно необходимых препаратов [12].

## Материалы и методы

С февраля 2009 г по февраль 2012 г в Свердловском областном онкологическом диспансере лечение препаратом Фулвестрант проведено 20 пациенткам с распространенным РМЖ. Характеристика пациенток представлена в таблицах 1,2,3.

Средний возраст больных составил 57 лет, возрастной диапазон – от 37 до 73 лет. Половина пациенток (10) были старше 60 лет. Как раз в этой возрастной группе встречалась клинически значимая сопутствующая патология. У одной пациентки было ожирение 2 степени и миокардиодистрофия, у пяти – артериальная гипертензия 2 степени, причем у двоих гипертензия сочеталась с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения. У всех больных была менопауза, при этом у четверых она наступила в результате выполнения оварэктомии.

Генерализация РМЖ была у всех пациенток после завершения комплексного лечения по поводу первичного РМЖ. Среднее время до выявления метастазов было 52 месяца (диапазон от 1 до 220 месяцев). У большинства пациенток (14) метастазы определялись в нескольких органах. Самой частой мишенью для метастатического поражения выступали кости, печень, плевра и периферические лимфоузлы.

До назначения Фулвестранта все больные получали

от 1 до 5 линий химиотерапии. В первую очередь пациенткам назначались схемы с включением антрациклиновых антибиотиков и препаратов таксанового ряда. Помимо этого 8 женщин получили от 3 до 5 линий химиотерапии, в т.ч. Капецитабин, Винорельбин, препараты платины.

Пять пациенток получали Фулвестрант в качестве первой линии паллиативной гормонотерапии. Остальным же 15 было проведено 1-2 линии гормонотерапии с антиэстрогенами (Тамоксифен) и ингибиторами ароматаз (Анастрозол, Летрозол). Эффект от предшествующей гормонотерапии составил от 3 до 18 месяцев.

ИГХ исследование было выполнено 16 пациенткам из 20. У четверых больных не удалось получить новый материал из метастазов или найти архивный гистологический материал после первичной операции. В 16 исследованных случаях опухоль была гормонозависимой. Позитивный HER-2 статус выявлен у 2 пациенток.

## Результаты и обсуждение

Среднее время наблюдения за пациентками, получающими Фулвестрант, составило 11 месяцев (от 3 до 20 месяцев). За этот период из 20 больных прогрессирующие выявлено у 9. Среднее время до прогрессирования было 6,7 месяцев (от 2 до 12 месяцев). 11 пациенток продолжают получать инъекции Фулвестранта. Длительность их лечения в среднем составляет 10 месяцев (от 5 до 20 месяцев).

В связи с малой выборкой выявить различия между группами пациенток с коротким и длительным эффектом от терапии Фулвестрантом не удалось. Достигнуть регресса опухоли или стабилизации удавалось как у пациенток, у которых Фулвестрант применялся в качестве пер-

вой линии паллиативной гормонотерапии, так и у тех, у кого была предшествующая терапия. Локализация метастазов не предсказывала результат лечения. Две пациентки без признаков прогрессирования в течение 20 месяцев продолжают лечение и в настоящее время. У одной из них множественные метастазы в печень, у другой – в легкие.

У обеих пациенток с HER2 позитивными опухолями отмечена стабилизация, и они продолжают лечение в течение 5 и 17 месяцев. Параллельно с Фулвестрантом эти больные получают терапию Трастузумабом.

Необходимо отметить хорошую переносимость лечения Фулвестрантом. Не было зафиксировано ни одного случая токсичности, когда потребовалось бы отменить препарат. Так же не было случаев самостоятельного отказа пациенток от лечения. В отличие от таблетированных форм гормонотерапии режим введения Фулвестранта соблюдался всеми пациентками.

## Выводы

Фулвестрант (Фазлодекс) является эффективным противоопухолевым препаратом, который может применяться во всех линиях паллиативной терапии гормонозависимого РМЖ, в том числе HER2 позитивного. Препарат позволяет добиться стабилизации или регресса опу-

холи даже после нескольких линий предшествующей химио- и гормонотерапии. Препарат обладает хорошей переносимостью, в том числе среди возрастных пациенток и пациенток с выраженной сопутствующей патологией.

В существующих экономических условиях в связи с высокой стоимостью терапии современными противоопухолевыми препаратами необходимы дальнейшие исследования по индивидуализации лечения и выявлению групп пациенток, которым назначение Фулвестранта принесет наибольшую пользу. ■

*Петкай В.В., к.м.н., заведующий паллиативным отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Булавина И.С., заведующая отделением химиотерапии №1 ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Сакаева Д.Д., д.м.н., заместитель директора по лекарственной терапии, ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа; Гордеева Е.Н., врач отделения химиотерапии №1 ГБУЗ СО СООД. Автор. Ответственный за переписку: Петкай Владислав Владимирович, к.м.н., заведующий паллиативным отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург, р.т. 356-17-26, e-mail: vpetkai@yandex.ru.*

## Литература:

1. Petrelli F, Cabiddu M, Cazzaniga ME et al. Targeted therapies for the treatment of breast cancer in the post-trastuzumab era. *The Oncologist* 2008; 13: 373-381
2. Ribeiro JT, Macedo LT, Curigliano G et al. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted treatment: back to the future? *Ann of Oncol* 2012; 23: 547-555
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. М., 2011
4. Статистические сведения для вычисления заболеваемости и смертности РМЖ (С50) – формы № 7 и 35 годовых отчетов районных онкологов и межрегиональных онкологических диспансеров Свердловской области
5. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann of Oncol* 2011; Vol. 22: 1736-1747
6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology V3. 2011. <http://www.nccn.org>
7. Pietras RJ Biologic basis of sequential and combination therapies for hormone-responsive breast cancer. *The Oncologist* 2006; 11: 704-717
8. Robertson JFR, Vergote I Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *British Journal of Cancer* 2004 (Suppl 1): S11-S14
9. Vergote I, Abram P Fulvestrant, a new treatment option for advanced breast cancer: tolerability versus existing agents. *Ann of Oncol* 2006; Vol.17: 200-204
10. Vergote I, Amant F, Leunen K et al. Advanced breast cancer: sequential hormone therapy and the role of fulvestrant. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 2): 524-526
11. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 09.10.2006 № 700. Справочно-правовая система «Консультант Плюс»
12. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Распоряжение Правительства РФ от 07.12.2011 №2199-р. Справочно-правовая система «Консультант Плюс»