

Красильникова С.Ю., Петкау В.В.

Опыт применения препарата Фулвестрант (Фазлодек) в лечении метастатического рака молочной железы

Свердловский областной онкологический диспансер г. Екатеринбург

Krasilnikova S.J., Petkau V.V.

The experience of use of Fulvestrant (Faslodex) in the treatment of metastatic breast cancer

Резюме

С октября 2012 г. по июнь 2015 г. в дневном стационаре Свердловского областного онкологического диспансера лечение препаратом Фулвестрант получили 34 пациентки с метастатическим раком молочной железы. Частота клинического ответа (полный и частичный регресс, стабилизация) составила 79,4 %, а медиана времени до прогрессирования – 9 месяцев. Обладая хорошей переносимостью, Фулвестрант был эффективен даже после нескольких линий гормоно- и химиотерапии.

Ключевые слова: Фулвестрант, Фазлодек, метастатический рак молочной железы

Summary

34 patients suffered from metastatic breast cancer were treated with Fuivestrant in outpatient department of Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary since October 2012 till June 2015. Clinical response (full, partial or stabilization) was 79,4%. Median time to progression reach 9 months. Fuivestrant being well-tolerated was effective even after several regimens of chemotherapy and hormone therapy.

Key words: Fuivestrant, Faslodex, metastatic breast cancer

Введение

В основе принципов современного лечения метастатического рака молочной железы (РМЖ) лежит индивидуальный подбор терапии с учетом биологических особенностей опухоли [1,2]. Главная цель лечения – это достижение ремиссии заболевания и продление ее максимально длительный период времени. При этом очень важным является сохранение качества жизни пациентов. Эндокринотерапия является терапией выбора для лечения гормонозависимого РМЖ. Эффективность ее в данном случае не уступает эффективности химиотерапии (ХТ), а частота и степень тяжести нежелательных явлений значительно ниже, чем при ХТ [3]. В настоящее время российский перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств включает несколько групп препаратов, воздействующих на гормональные рецепторы: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, прогестины [4].

Фулвестрант представляет собой стероидный селективный антиэстрогенный препарат. Его отличием является способность не только связывать и блокировать рецепторы эстрогенов, но и в последующем разрушать

их, вследствие чего не происходит пролиферации клеток опухоли. Фулвестрант не обладает какой-либо эстрогенной активностью, лишен перекрестной резистентности с другими препаратами эндокринотерапии [5]. Это создает условия для широкого применения антиэстрогенов у больных с гормонозависимым РМЖ и открывает возможности для более длительного контроля за заболеванием.

Материалы и методы

За период с октября 2012 г. по июнь 2015 г. в дневном стационаре Свердловского областного онкологического диспансера лечение препаратом Фулвестрант получили 34 пациентки с РМЖ. Среднее время наблюдения за больными составило 20,8 месяцев. Возраст женщин на момент начала терапии варьировал от 28 до 76 лет, и в среднем составил 59,5 года. При этом 12 пациенток были старше 60 лет, а 2 пациентки старше 70 лет. Длительность заболевания до лечения Фулвестрантом составляла от 8 до 282 месяцев, в среднем – 84,3 месяца. В старшей возрастной группе часто встречалась сопутствующая патология. У 8 женщин была артериальная гипертензия 2 степени, у двух – в сочетании с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения, у двух – с сахарным

Таблица 1. Рецепторный статус опухоли у пациенток, получавших Фулвестрант

Рецепторный статус	Число пациенток (%)
ER +, PR +, Her2neu -	24 (70,6%)
ER +, PR -, Her2neu -	5 (14,7%)
ER +, PR +, Her2neu +	2 (5,9%)
ER +, PR -, Her2neu +	2 (5,9%)
Нет данных	1 (2,9%)

Таблица 2. Лечение до начала терапии Фулвестрантом

Гормонотерапия, химиотерапия	Число пациенток (%)
Антиэстрогены (тамоксифен)	3 (8,8%)
Ингибиторы ароматаз (летрозол, гнастрозол)	17 (50,0%)
Антиэстрогены и ингибиторы ароматаз	3 (8,8%)
1 линия химиотерапии	12 (35,3%)
2 и более линии химиотерапии	10 (29,4%)
Гормонотерапия и химиотерапия	19 (55,9%)
Без предшествующей терапии	8 (23,5%)

диабетом 2 типа. Также были отдельные больные, страдающие бронхиальной астмой, ожирением, склеродермией, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Все пациентки получили комплексное лечение по поводу первичного рака молочной железы. Возраст на момент установки диагноза в среднем составил 47,3 года (от 24 до 64 лет). ИГХ исследование было выполнено у 33 пациенток. В одном случае рецепторный статус остался неизвестным. У четырех пациенток был выявлен позитивный Her2/neu-статус. ИГХ характеристика больных представлена в таблице 1. Также необходимо отметить, что все пациентки находились в состоянии менопаузы либо вследствие возраста, либо после двухсторонней оварэктомии (11 случаев).

Среднее время от установки диагноза РМЖ до выявления метастазов составило 59,6 месяцев (от 6 до 243 месяцев). У 5 пациенток метастазы были выявлены на момент установки первичного диагноза. Наиболее часто встречалось изолированное поражение костей (5 больных), периферических лимфоузлов (4), реже – изолированное поражение печени (2), плевры (2) и легких (1). В 20 случаях диагностированы метастазы двух и более локализаций. Поражение костей изолированно или в сочетании с метастазами в другие органы определялось у 21 пациентки. В этом случае дополнительно к противопуховому лечению назначались бисфосфонаты.

Большинство пациенток (23) получали несколько вариантов паллиативного лечения до назначения Фулвестранта: гормонотерапию и химиотерапию (смотри таблицу 2). В режимы предшествующей Фулвестранту паллиативной химиотерапии входили следующие препараты: антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин, препараты платины. В качестве гормонотерапии применялись антиэстрогены и ингибиторы ароматаз. В качестве первой линии Фулвестрант был назначен только в 8 случаях.

25 пациенток получали Фулвестрант в дозе 500 мг, 6 – в дозе 250 мг, а у троих был осуществлен переход с 250 мг на 500 мг. Разница в дозировке связана с изменениями в регистрации препарата после завершения исследования

CONFIRM [6]. Непосредственная эффективность оценивалась при помощи КТ, УЗИ, рентгенографии каждые 3 месяца терапии, или ранее по клиническим показателям.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения у 25 из 34 пациенток было выявлено прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования составило в среднем 9,6 месяцев (от 2 до 23 месяцев), медиана – 9 месяцев. Терапию Фулвестрантом в настоящее время продолжают 9 пациенток. Длительность их лечения в среднем составляет 18,6 месяцев (от 4 до 45 месяцев). Самое большое время до прогрессирования (23 месяца) среди завершивших и время терапии Фулвестрантом (45 месяцев) среди продолжающих лечение зафиксировано у пациенток позитивным по эстрогеновым и прогестероновым и негативным по HER2/neu-рецепторам. Этим больным также отличало длительное многолетнее течение заболевания.

У двух пациенток достигнута полная регрессия метастатических очагов в печени при сохранении поражения костей. Одна из них продолжает лечение более 14 месяцев, данных за прогрессирование нет. У второй пациентки прогрессирование заболевания в виде увеличения количества костных метастазов наступило через 21 месяц от начала терапии.

Частичный ответ зафиксирован у двух пациенток (с метастатическим поражением периферических и медиастинальных лимфоузлов). У одной пациентки терапия Фулвестрантом продолжается 14 месяцев, у второй выявлено прогрессирование через 15 месяцев. Все пациентки с полным или частичным ответом на лечение имели Her2/neu-негативный статус.

Стабилизация достигнута у 23 пациенток, 7 из которых продолжают лечение. У 16 больных наступило прогрессирование. При этом среднее время до прогрессирования после стабилизации равнялось 14 месяцам. Таким образом, частота клинического ответа (регресс и стабилизация) составила 79,4%.

Прогрессирование заболевания диагностировано у 7 пациенток (20,6%), через 2-3 месяца терапии Фулве-

странтом. Все пациенткам препарат был назначен после паллиативной гормонотерапии, химиотерапии, т.е. в 3-й и более линии. У 5 пациенток было метастатическое поражение 2-х и более органов.

Фулвестрант хорошо переносился на протяжении всего периода лечения. Нежелательных явлений на введение препарата отмечено не было. Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) при наличии метастазов в печени на фоне лечения не наблюдалось. Увеличение дозы с 250 до 500 мг препарата не ухудшало переносимость терапии.

Заключение

Наш опыт применения Фулвестранта подтверждает эффективность и хорошую переносимость данного препарата в терапии гормонозависимого метастатического рака молочной железы, в том числе при наличии гиперэкспрессии Her2/неу-рецепторов. Препарат обладает

хорошей переносимостью и может быть использован для лечения пациенток старшей возрастной группы и при наличии сопутствующей патологии.

Частота клинического ответа (полный и частичный регресс, стабилизация) составила 79,4 %, а медиана времени до прогрессирования – 9 месяцев. Эффект на фоне терапии Фулвестрантом отмечался даже после большого объема ранее проведенного лечения. Зависимости результата лечения и длительности ответа от возраста больных или локализации метастазов не выявлено. ■

Красильникова С.Ю., заведующая дневным стационаром ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Петкау В.В., к.м.н., заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Красильникова Светлана Юрьевна, р.т. 356-17-12

Литература:

1. Под редакцией Моисеенко В.М. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) /*. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. 2013. – 386 с.
2. Cardoso F, Costa A, Norton L. et al. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014; 00: 1–18.*
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. *Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. – 352 с.*
4. *Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год.*
5. *Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 №2782-р. Справочно-правовая система «Консультант Плюс»*
5. 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*
6. Angelo di Leo, Guy Jerusalem, Lubos Petruzelka 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. Journal of Clinical Oncology 2010; Vol. 28, No 30: 4594-4600*