

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЛВЕСТРАНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИКОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**Г. В. Ульянов², Д. В. Хайленко^{1,2}, Е. В. Артамонова^{1,2},
О. П. Трофимова¹, В. А. Хайленко^{1,2}, А. Э. Гуляева¹**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью и занимает одно из первых мест среди злокачественных новообразований у женщин. Пациенты с люминальными подтипами РМЖ нуждаются в назначении гормонотерапии. В качестве стандартной эндокринотерапии используются тамоксифен и ингибиторы ароматазы. Фулвестрант является представителем нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Уникальный механизм действия позволяет применять фулвестрант как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. В настоящее время препарат назначается в дозе 500 мг в 1, 14, 28-й дни, далее — ежемесячно.

Цель исследования. В работе представлено клиническое наблюдение, которое доказывает высокую эффективность фулвестранта в лечении больных с метастатическим раком молочной железы при благоприятном профиле токсичности.

Заключение. Клинический случай демонстрирует эффективность применения фулвестранта при внутрикожных метастазах рака молочной железы, а также изменение рецепторного статуса в метастатической опухоли по сравнению с первичной опухолью.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный подтип, внутрикожные метастазы, эндокринотерапия, фулвестрант

EFFECTIVENESS OF FULVESTRANT IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS METASTASES OF BREAST CANCER (A CLINICAL OBSERVATION)

**G. V. Ulyanov², D. V. Khaylenko^{1,2}, E. V. Artamonova^{1,2},
O. P. Trofimova¹, V. A. Khaylenko^{1,2}, A. E. Guliayeva¹**

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction. Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor worldwide and it ranks first in the incidence among malignant neoplasms in women. Patients with luminal subtypes of breast cancer require hormone therapy. Tamoxifen and aromatase inhibitors are used as standard endocrine therapy. Fulvestrant is a representative of a new class of steroid anti-estrogens that inhibit the proliferative effects of estrogens on sensitive tissues. The unique mechanism of action permits to use fulvestrant both alone and in combination with other antitumor agents. Currently, the drug is prescribed at a dose of 500 mg on day 1, 14, 28 and montly thereafter.

Objective of the study. The paper introduces a clinical observation that proves the high efficacy of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic breast cancer with a favourable toxicity profile.

Conclusion. The clinical case demonstrates the efficacy of the use of fulvestrant in cutaneous metastases of breast cancer, as well the change of receptor status in the metastatic tumor compared to the primary tumor.

Keywords: breast cancer, luminal subtype, cutaneous metastases, endocrine therapy, fulvestrant

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у женщин во всем мире. В 2020 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 млн женщин, при этом в мире было зарегистрировано 685 000 случаев смерти от этой болезни. РМЖ — гетерогенное заболевание, которое имеет несколько клинически значимых молекулярных подтипов (люминальный А, люминальный В Her2/neu негативный, люминальный В Her2/neu позитивный, нелюминальный Her2/neu позитивный и тройной негативный). Эти подтипы отличаются друг от друга характерными наборами молекулярных маркеров, прогнозом и требуют различных терапевтических подходов. Лечение РМЖ является комплексным и включает в себя хирургическое лечение, радиотерапию и системную лекарственную терапию, одним из видов которой является эндокринотерапия. Свыше 70 % пациенток, больных раком молочной железы, имеют положительный эстроген-рецептор (ER+) опухоли, то есть считаются гормонзависимыми. Поэтому все пациенты с экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) в опухоли должны получать эндокринную терапию, даже при наличии висцеральных метастазов. Гормонотерапия одной линии проводится до прогрессирования болезни или признаков неприемлемой токсичности. В настоящее время существует несколько групп препаратов. Наиболее успешным считается лечение РМЖ с использованием антиэстрогенов (тамоксифен) и ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол). Выбор конкретного препарата и режим гормонотерапии зависят от наличия факторов неблагоприятного прогноза и функционального состояния яичников пациентки. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, возможность развития резистентности явилась предпосылкой для разработки дополнительных вариантов терапии с иными механизмами действия. Новые подходы к эндокринотерапии рака молочной железы предполагают прежде всего использование нового класса лекарственных средств, в частности фулвестранта. Фулвестрант является селективным супрессором эстрогеновых рецепторов. Он обладает близостью по

основным признакам к РЭ (89 % от такового у эстрадиола, что намного больше, чем средство тамоксифена, которое составляет 2,5 %). Фулвестрант нарушает димеризацию РЭ, а образующийся нестабильный комплекс приводит к ускоренной деградации белка РЭ [1, 3, 4, 5, 8]. В отличие от тамоксифена, фулвестрант обеспечивает более полное ингибирование транскрипции эстрогензависимых генов и не обладает агонистической активностью.

Клиническая эффективность

В первых исследованиях доза фулвестранта составляла 250 мг каждые 28 дней. Однако в настоящее время рекомендованной дозой для клинического применения является режим высоких доз: фулвестрант по 500 мг в 1, 14, 28-й дни, далее — ежемесячно. Эффективность такого режима подтверждена в исследовании CONFIRM. Пациенты были рандомизированы в группу фулвестранта 500 мг в 1, 14 и 28-й дни, затем каждые 28 дней или в группу 250 мг каждые 28 дней. Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) была значительно выше в дозе 500 мг ($n = 362$), чем в дозе 250 мг ($n = 374$). Снижение риска прогрессирования составило 20 % ($p = 0,006$). Фулвестрант в дозе 500 мг хорошо переносился, дозозависимых нежелательных явлений не наблюдалось [9].

Сравнение фулвестранта и анастрозола в качестве первой линии эндокринной терапии проведено в исследовании II фазы FIRST. В общей сложности 205 пациентов случайным образом распределены в группы для получения фулвестранта 500 мг ($n = 102$) и анастрозола 1 мг ($n = 103$). Частота объективного ответа была одинаковой в обеих группах (31,4 и 31,1 % соответственно). Медиана ВБП составила 23,4 мес для фулвестранта против 13,1 мес для анастрозола ($p = 0,01$), а снижение риска прогрессирования составило 34 %. Позднее были представлены данные об анализе продолжительности жизни в обеих группах. Медиана продолжительности жизни в группе фулвестранта составила 54,1 мес, в группе анастрозола — 48,4 мес ($p = 0,04$). Таким образом, данное исследование демонстрирует улучшение отдаленных результатов при назначении фулвестранта 500 мг по сравнению с анастрозолом

в первой линии у больных с метастатическим раком молочной железы [10].

Преимущество фулвестранта по сравнению с анастрозолом было продемонстрировано также в рандомизированном исследовании III фазы FALCON. При медиане наблюдения 25 мес медиана ВВП в группе больных, получавших фулвестрант, была 16,6 мес, тогда как в группе, находившейся на терапии анастрозолом, — 13,8 мес ($p = 0,048$) [11].

В настоящее время фулвестрант применяют при прогрессировании РМЖ в качестве второй линии эндокринотерапии. Препарат является эффективным при лечении метастатического РМЖ, местных рецидивов у женщин в постменопаузе [1, 6].

Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее использование фулвестранта при лечении внутрикожных метастазов у больной раком молочной железы.

Больная Б., 54 года, обратилась в поликлинику Российского онкологического научного центра Российской академии медицинских наук (РОИЦ РАМН) в 2000 г. по поводу наличия новообразования в левой молочной железе. Семейный анамнез пациентки онкологическими заболеваниями не отягощен. При обследовании установлен диагноз: рак левой молочной железы cT1N0M0 IA стадия. Клинически: молочные железы симметричны, не деформированы. Кожа, соски, ареолы обеих молочных желез не изменены. В нижне-наружном квадранте левой молочной железы пальпируется узловое образование 2,0 см в диаметре. В правой молочной железе узловые образования не определяются. Регионарные лимфатические узлы и другие лимфатические узлы, доступные пальпации, не изменены. По данным маммографии (ММГ), ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, регионарных зон: в нижне-наружном квадранте левой молочной железы визуализируется новообразование без четких границ, размером 2,0×1,5 см. Правая молочная железа без особенностей. Регионарные лимфатические узлы не увеличены с обеих сторон. При цитологическом исследовании пунктата из опухоли левой молочной железы определяются клетки рака. 11.10.2000 больной была вы-

полнена радикальная резекция левой молочной железы. Результат планового гистологического исследования операционного материала № 14825: узел в молочной железе размером 2,0 см в диаметре имеет строение инфильтративного протокового рака. В семи исследованных лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Опухоль рецептороотрицательная (РЭ — 4,2 фмоль/мг белка, РП — 5,5 фмоль/мг белка). В плане комбинированного лечения пациентке была проведена дистанционная лучевая терапия на левую молочную железу РОД 2Гр, СОД 50Гр. Лекарственная терапия не назначалась. В 2018 г. (через 18 лет после лечения) при контрольном обследовании у больной выявлено прогрессирование заболевания: 1) местный рецидив в области послеоперационного рубца левой молочной железы и 2) множественные внутрикожные метастазы передней грудной стенки слева. Клинически: левая молочная железа деформирована за счет послеоперационного рубца на границе наружных квадрантов. Над медиальной частью послеоперационного рубца, выше него на 1 см, неотчетливо пальпируется узловое образование около 2,5 см в диаметре. В правой молочной железе и регионарных лимфоузлах справа и слева — без узловых новообразований. В области передней грудной стенки слева на 1 см ниже субмаммарной складки на площади около 5,0×2,0 см определяются множественные внутрикожные новообразования до 0,7 см в диаметре. По данным ММГ, УЗИ молочных желез, регионарных зон: левая молочная железа деформирована за счет послеоперационного рубца в верхне-наружном квадранте. Кожа, сосок, ареола изменены за счет постлучевого фиброза кожи. В центральном отделе левой молочной железы визуализируется образование, с нечетким краем, размером 2,9×1,7 см. По УЗИ в области передней грудной стенки слева под субмаммарной складкой визуализируются множественные внутрикожные образования до 0,7 см в диаметре. Правая молочная железа без особенностей. В левой аксиллярной области определяются два гипоехогенных лимфатических узла до 0,5 см в диаметре. Выполнена core-биопсия опухоли в левой молочной железе и биопсия новообразования кожи в области передней грудной стенки слева. Гистологическое заключение по биопсийному

материалу: 1) опухолевый узел в молочной железе имеет строение инвазивного рака NST (РЭ — 6 баллов, РП — 5 баллов, Her2/neu — 0, Ki67 — 8 %); 2) внутрикожные новообразования передней грудной стенки имеют строение инвазивного рака молочной железы NST (РЭ — 6 баллов, РП — 4 баллов, Her2/neu — 0, Ki67 — 8 %). Пациентке была назначена гормонотерапия по схеме: фулвестрант 500 мг 1 раз в 2 нед, затем 1 раз в 4 нед. С 11.07.2018 по 06.02.2019 было выполнено девять введений фулвестранта с положительным эффектом в виде уменьшения размеров опухолевого узла в левой молочной железе с 2,9×1,7 см до 0,5×0,6 см, внутрикожные метастазы перестали определяться. Пациентке 05.02.2019 было выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии слева и иссечения участка кожи передней грудной стенки слева с ранее определяемыми внутрикожными метастазами. При плановом гистологическом исследовании № 4020/2019: молочная железа с лоскутом кожи, между наружными квадрантами на коже линейный рубец протяженностью 10 см. В проекции рубца с распространением на медиальный отдел — плотная ткань белесоватого цвета на участке 4,5×4,5×2,5 см. Лоскут кожи молочной железы 11,5×3,0×2,0 см визуально не изменен. Уплотнение в проекции послеоперационного рубца — инфильтративный дольковый рак молочной железы с признаками лечебного патоморфоза 2-й степени. Обнаружены пе-

риневральная и васкулярная инвазии. В лоскуте кожи передней грудной стенки слева с ранее определяемыми внутрикожными метастазами элементов опухолевого роста не найдено. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) из опухолевого узла в молочной железе № 4020/19: РЭ — 70 % (5 баллов), РП — 10 % (2 балла), Her2/neu — 1+, Ki67 — 2 %. С 2018 по 2020 г. пациентка получала гормонотерапию фазлодексом 500 мг 1 раз в 4 нед. При динамическом наблюдении данных о прогрессировании заболевания получено не было. С 2020 г. по настоящее время больная принимает летрозол 2,5 мг в сутки ежедневно. Для профилактики остеопороза назначена золедроновая кислота 4 мг внутривенно 1 раз в 6 мес, препараты кальция и витамина Д3.

Заключение

Фулвестрант представляет собой препарат с уникальным механизмом действия, доказавший свою эффективность и безопасность при лечении метастатического гормонозависимого рака молочной железы.

Представленный клинический случай демонстрирует изменение рецепторного статуса в метастатической опухоли по сравнению с первичной опухолью, а также эффективность фулвестранта при лечении прогрессирования рака молочной железы в виде внутрикожных метастазов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Волченко, А. А. Место фазлодекса в эндокринотерапии рака молочной железы / А. А. Волченко, В. П. Летагин // Маммология. — 2007. — № 1. — С. 63–64.
2. Круминь Ю. С. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах / Ю. С. Круминь, В. А. Хайленко, Н. А. Козлов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2020. — № 4. — С. 40–45.
3. Высоцкая И. В. Фазлодекс: современные возможности эндокринотерапии рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 46–49.
4. Семиглазов В. Ф. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности / В. Ф. Семиглазов, Т. А. Дашян, В. В. Семиглазов // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 10. — С. 18–23.
5. Артамонова Е. В. Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 4. — С. 46–52.
6. Королева И. А., Клопп М. В. Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности // Медицинский совет. — 2020. — № 9. — С. 62–72.
7. Fellows M. Faslodex rejected by NICE for NHS breast cancer use: [англ.] / Matt Fellows // Pharmafile. 2018.
8. Axelard, Jane A. Determination of Regulatory Review Period for Purposes of Patent; FASLODEX: [Docket No. 03E-0030]: 2003: 68–74
9. 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 Oct 20;28(30):4594–600.

10. Ellis, M. J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., et al (2015). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the firstline treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(32), 3781.

11. Robertson J. F. R., 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 Dec 17;388(10063):2997–3005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ульянов Георгий Владимирович, ординатор кафедры онкологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: georgijulanov@gmail.com, ORCID: 0009-0004-2826-2130

Ulyanov Georgiy V., M. D., Resident Physician of the Department of Oncology of the Faculty of Continuing Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: georgijulanov@gmail.com, ORCID: 0009-0004-2826-2130

Хайленко Денис Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, доцент кафедры онкологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: denis.khaylenko@mail.ru

Khaylenko Denis V., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Oncologist of the Department of Breast Tumors of the Division of Breast Medical Oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Continuing Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanova street, 1, e-mail: denis.khaylenko@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Oncologic Department of Pharmacological Methods of Treatment № 1 of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Трофимова Оксана Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», 115478 Moscow, Kashirskoye sh., 24, ORCID: 0000-0002-7204-370X

Trofimova Oksana P., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitskiy of Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Leading Research Associate of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology”. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Хайленко Виктор Алексеевич, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: v.khaylenko@mail.ru

Khaylenko Viktor A., M. D., Head of the Department of Oncology of the Faculty of Continuing Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1; Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate of the Department of Surgical Oncology № 15 (of combination treatment for breast tumors) of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: v.khaylenko@mail.ru

Гуляева Анна Эдуардовна, аспирант отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское ш., 24, ORCID: 0009-0007-1339-1089, e-mail: gulyaevaanna@lenta.ru

Gulyaeva Anna E., Ph.D. Student of the Department of Breast Tumors of the Division of Breast Medical Oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, ORCID: 0009-0007-1339-1089, e-mail: gulyaevaanna@lenta.ru