

ФГБУ «Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина» РАМН,
г. Москва

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ИТОГИ 2012 ГОДА В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Фролова

*Можно с уверенностью
сказать, что 2012 год
был чрезвычайно
продуктивным в плане
улучшения результатов
лечения больных РМЖ*

После опубликования в 2011 году результатов ряда важнейших исследований по лечению метастатического Her2-позитивного и гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ), таких как CLEOPATRA, TDM4450g, BOLERO-2, трудно было ожидать, что 2012 год будет столь же интересным. Тем не менее, итоги 2012 года оказались чрезвычайно важными. Во-первых, закономерным итогом 2012 года явилось утверждение FDA режима пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в качестве 1 линии лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ на основании результатов исследования CLEOPATRA, а также утверждение комбинации эверолимуса с экзестаном для лечения больных метастатическим гормонозависимым РМЖ в постменопаузе на основании исследования BOLERO-2. Во-вторых, стали известны результаты важного исследования III фазы с TDM1 – EMILIA, которые в совокупности с результатами TDM4450g и др., также приведут к дальнейшему изменению стандартов лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ. Другим итогом 2012 года стало опубликование окончательных результатов двух больших исследований по адъювантному применению трастузумаба – NSABP B-31 и NCCTG N9831, а также новых исследований, изучавших оптимальную продолжительность его назначения, – PHARE и HERA. После периода стагнации в лечении гормонозависимого РМЖ, едва в клиническую практику успел войти эверолимус, как появились сообщения о появлении еще одного таргетного препарата, существенно увеличивающего эффективность эндокринотерапии, а именно ингибитора циклин-зависимой киназы PD 0332991. Несомненный интерес представляют результаты исследования ATLAS, сравнивающего 10 и 5 лет адъювантного применения тамоксифена, а также мета-анализ семи исследований по адъювантному использованию бисфосфонатов, которые также могут послужить поводом для пересмотра стандартов лечения. Разочарованием явились результаты трех негативных исследований с бевацизумабом при РМЖ. Нельзя не упомянуть успехи молекулярной биологии, в частности идентификацию новых подтипов тройного негативного РМЖ.

Новые возможности в лечении метастатического Her2-позитивного РМЖ

Внедрение трастузумаба в клиническую практику кардинальным образом изменило прогноз больных ранним и распространенным Her2-позитивным РМЖ. Однако, в ряде случаев больные либо не отвечают на терапию трастузумабом вследствие первичной резистентности, либо, после первичного ответа, в процессе лечения развивается вторичная резистентность. Ведется активное изучение других анти-Her2 направленных препаратов. Было показано, что двойная блокада Her2 рецептора может быть чрезвычайно эффективной. В 2011 году стали известны результаты исследования CLEOPATRA [1], которое показало, что добавление пертузумаба к комбинации трастузумаба и доцетаксела в 1 линии лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ привело к увеличению медианы времени до прогрессирования с 12,4 до 18,5 месяцев (HR 0,65; 95% ДИ 0,54-0,78; $p < 0,001$). На основании этого в июне 2012 года FDA утвердила комбинацию пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в качестве стандарта 1 линии лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ [2].

Крайне интересным представляется изучение препарата с принципиально новым механизмом действия, воздействующего на HER-2-позитивный РМЖ, а именно TDM1. TDM1 (трастузумаб эмтанзин) представляет собой конъюгат трастузумаба с цитотоксическим агентом, стабилизирующим микротрубочки. Такое сочетание позволяет противоопухолевым препаратам проникать непосредственно в Her2-позитивные опухолевые клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани. В исследованиях II фазы была показана эффективность T-DM1 в первой линии лечения метастатического Her2-позитивного рака. В исследовании TDM4450g проводилось сравнение TDM1 с комбинацией трастузумаба и доцетаксела [3]. Частота достижения объективного ответа существенно не различалась – 64% в группе T-DM1 и 58% в группе трастузумаба с доцетакселом, однако медиана времени до прогрессирования была значительно выше в группе T-DM1, 14,2 месяцев по сравнению с 9,2 месяцами (HR 0,594; $p = 0,035$). Более того, T-DM1 продемонстрировал значительно меньшую токсичность по сравнению со стандартным режимом. Так, при лечении TDM1 побочные явления 3/4 степени были зафиксированы у 46% больных по сравнению с 89% в группе трастузумаб+доцетаксел. Медиана длительности лечения TDM1 составила 10 мес, в то время как трастузумаб больные получали в среднем 8,1 мес., а доцетаксел 5,5 мес. Таким образом, одним из возможных преимуществ TDM1 является возможность его длительного назначения благодаря хорошей переносимости.

В 2012 году стали известны результаты рандомизированного исследования III фазы EMILIA, в котором TDM1 применялся уже у пациентов, получавших ранее лечение трастузумабом и таксанами. В качестве группы сравнения использовалась стандартная комбинация капецитабин+лапатиниб [4]. В исследование включались больные, у которых наступило прогрессирование болезни в процессе проведения терапии по поводу метастатической болезни или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной или неoadъювантной терапии по поводу раннего рака. Не допускалось включение больных, получавших ранее TDM1, капецитабин или лапатиниб. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 на две группы лечения: TDM1 3,6 мг/кг в/в каждые 3 недели и комбинацию капецитабина 2000 мг/м² внутрь 1-14 дни и лапатиниба 1250 мг в сутки внутрь. Проводилась стратификация по стране – участнику исследования, количеству ранее проведенных режимов по поводу местно-распространенного или метастатического процесса (0-1 или более 1), вовлечению внутренних органов (висцеральные метастазы или невисцеральные).

Первичной целью исследования являлись выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и токсичность лечения. С февраля 2009 г. по октябрь 2011 г. в исследование были включены 991 больная. Группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим и клиническим характеристикам.

Частота объективных эффектов была выше в группе TDM1 (43,6%; 95% ДИ 38,6-48,6) по сравнению с группой сравнения (30,8%; 95% ДИ 26,3-35,7; $p < 0,001$). Возросла и медиана длительности ответа с 6,5 до 12,6 месяцев.

Лечение в группе TDM1 привело к значительному улучшению отдаленных результатов: медиана времени до прогрессирования по оценке независимых экспертов составила при лечении TDM1 9,6 месяцев и 6,4 месяцев в группе сравнения (HR 0,65; 95% ДИ 0,55-0,77; $p < 0,001$). Увеличение выживаемости в группе TDM1 наблюдалось независимо от линии терапии по поводу метастатического процесса, а также у больных при прогрессировании после адъювантной или неoadъювантной терапии раннего рака.

При промежуточном анализе общей выживаемости TDM1 значительно увеличивал медиану продолжительности жизни по сравнению с группой капецитабин+лапатиниб (30,9 месяцев по сравнению с 25,1 месяцами; HR 0,68; 95% ДИ 0,55-0,85; $p < 0,001$). В группе TDM1 2-летняя выживаемость составила 64,7% (95% ДИ 59,3-70,2), в контрольной группе – 51,8% (95% ДИ 45,9-57,7).

Частота развития нежелательных явлений 3/4 степени была выше при использовании комбинации капецитабин+лапатиниб, чем при лечении TDM1 (57% и 40,8%). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3/4 степени в контрольной группе были диарея и ладонно-подошвенный синдром (20,7% и 16,4%, соответственно), в группе TDM1 – тромбоцитопения (12,9%), повышение уровня АСТ (4,3%) и АЛТ (2,9%). Общая частота кровотечений была выше в группе TDM1 по сравнению с группой контроля (29,8% и 15,8%), однако, частота развития кровотечений 3/4 степени была невысокой в обеих группах (1,4% и 0,8%, соответственно).

Таким образом, это первое исследование III фазы, убедительно подтвердившее высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности препарата TDM1 у гетерогенной популяции больных метастатическим Her2-позитивным РМЖ. Эти данные свидетельствуют о появлении нового перспективного препарата для лечения больных Her2-позитивным РМЖ с принципиально новым механизмом действия. Продолжается активное изучение TDM1 у больных метастатическим и ранним раком. В настоящее время TDM1 находится на рассмотрении FDA в качестве возможного варианта лечения больных метастатическим Her2-позитивным РМЖ.

Новые данные по адъювантному применению трастузумаба

Трастузумаб прочно вошел в стандарты адъювантной терапии HER-2 позитивного РМЖ на основании промежуточных результатов четырех больших исследований (HERA, BCIRG 006, NSABP B-31 и N9831). При этом оставалось неизвестным, будет ли улучшение продолжительности жизни сохраняться при большем сроке наблюдения?

В 2012 году стали известны результаты окончательного запланированного совместного анализа двух иссле-

дований II фазы NSABP B-31 и NCCTG N9831 [5]. Суммарно в них приняли участие 4046 больных, которые получали химиотерапию по схеме доксорубин+циклофосфан, с последующим назначением паклитаксела+/- трастузумаб. При медиане времени наблюдения 8,4 года добавление трастузумаба к химиотерапии привело к значительному увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Так, снижение относительного риска рецидива за 10 лет составило 40% (HR 0,60; 95% ДИ 0,53-0,68; $p < 0,0001$). В абсолютных цифрах 10-летняя безрецидивная выживаемость в группе трастузумаба составила 73,7%, в группе без трастузумаба 62,2%, причем данные различия в выживаемости (около 11,5%) сохраняются на протяжении всего периода наблюдения.

Интересно, что различия в общей выживаемости продолжают нарастать. Если разница в 4-летней общей выживаемости составляла всего 2,9%, то в 10-летней – уже 8,8%. При этом выигрыш от назначения трастузумаба наблюдался во всех подгруппах, независимо от возраста больных, рецепторного статуса, размера опухоли и числа вовлеченных лимфатических узлов. Таким образом, данный анализ убедительно подтверждает, что проведение адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года значительно улучшает отдаленные результаты лечения больных ранним Her2-позитивным раком молочной железы.

До сих пор одним из нерешенных вопросов является продолжительность адьювантного применения трастузумаба. В большинстве исследований трастузумаб назначался в течение 1 года, однако выбор этого срока был исключительно эмпирическим. Провокационным продолжалось оставаться небольшое ($n=232$) рандомизированное исследование FINHER, в котором схожее улучшение результатов лечения отмечалось при использовании короткого, в течение 9 недель, курса трастузумаба [6]. Возможность уменьшения стоимости и токсичности (прежде всего, кардиологической) терапии трастузумабом за счет уменьшения ее длительности требовала изучения на большем числе пациентов. И в 2012 году стали известны первые результаты одного из таких исследований – PHARE [7]. В нем сравнивалась эффективность назначения трастузумаба в течение 6 месяцев по сравнению со стандартным на сегодняшний день применением трастузумаба в течение 1 года. С мая 2006 года по июль 2007 года в исследование были включены 3382 пациентки. Группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим и клиническим характеристикам. Средний возраст больных составил 55 лет, 58% опухолей были положительны по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона, 58% женщин получали трастузумаб одновременно с химиотерапией, антрациклин- и таксансодержащие режимы получили 73% больных. В исследовании предполагалось показать, что экспериментальный режим (6 месяцев терапии) не хуже, чем стандартный (12 месяцев), если абсолютное снижение безрецидивной выживаемости в экспериментальной группе составит не более 2%, что соответствует увеличению относительного риска рецидива на 15%. При медиане наблюдения 3,5 года

отмечено некоторое ухудшение безрецидивной выживаемости в экспериментальной группе по сравнению со стандартной, увеличение относительного риска составило 28% (HR 1,28; 95% ДИ 1,05-1,56; $p = 0,29$), что превысило ранее запланированную границу в 15%. Как показал подгрупповой анализ, возможно, различия между 12 и 6 месяцами применения трастузумаба могут относиться в первую очередь к больным с ER-негативными опухолями, а также к тем, кто получал трастузумаб последовательно, а не совместно с химиотерапией. Таким образом, основываясь на предварительном анализе, не было показано, что 6 месяцев терапии трастузумабом равноэффективны 12 месяцам. Тем не менее, данный вопрос еще не стоит считать окончательно закрытым. Требуется более длительный период наблюдения в данном исследовании, а также ожидаются результаты других схожих исследований (PERSEPHONE, SHORT-HER, SOLD).

Единственным исследованием, изучавшим целесообразность более длительного (2 года) по сравнению со стандартным (1 год) периодом назначения трастузумаба, является исследование III фазы HERA. В 2012 году были сообщены обновленные результаты при медиане наблюдения 8 лет [8]. В данный анализ были включены свыше трех тысяч пациенток, получавших один или два года адьювантной терапии трастузумабом, и у которых отсутствовали признаки прогрессирования заболевания в течение ≥ 366 дней от момента рандомизации. Помимо выживаемости, одной из целей исследования была оценка кардиотоксичности в двух группах. Основным итогом исследования явилось отсутствие какого-либо выигрыша в общей и безрецидивной выживаемости. Так, 8-летняя безрецидивная выживаемость в стандартной группе составила 76%, в экспериментальной – 75,8% (HR 0,99; 95% ДИ 0,85-1,14; $p=0,86$), а 8-летняя общая выживаемость – 87,6 и 86,4% соответственно (HR 1,05; 95% ДИ 0,86-1,28; $p=0,63$). Также были обновлены данные по сравнению между группой наблюдения (без трастузумаба) и группой 1 года назначения трастузумаба. Как и в исследованиях NSABP B-31 и NCCTG N9831, было показано стойкое увеличение общей и безрецидивной выживаемости в группе трастузумаба, несмотря на то, что 52,1% больных в группе наблюдения в дальнейшем получали адьювантно трастузумаб (после того, как он вошел в стандарты лечения). В оценке кардиотоксичности первичной конечной точкой являлось развитие недостаточности кровообращения NYHA класс III-IV, подтвержденное кардиологом, в сочетании со снижением ФВЛЖ $< 50\%$ и $\geq 10\%$ от начала исследования, или смерть от сердечно-сосудистых осложнений. По этим показателям не было зафиксировано различий между стандартной и экспериментальной группами (0,8 и 1% соответственно). Вторичной конечной точкой по кардиотоксичности было снижение ФВЛЖ $< 50\%$ и $\geq 10\%$ от начала исследования, подтвержденное при повторной оценке. Частота данных осложнений была выше у больных получавших трастузумаб 2 года по сравнению с 1-м годом (7,2% и 4,1% соответственно).

Новые возможности лечения метастатического гормонозависимого РМЖ

2012 год ознаменовался рядом интересных событий и данных, дающих повод для размышлений и, возможно, изменений в стандартной практике лечения гормонозависимого РМЖ. Речь идет, в первую очередь, о принципиально новом подходе, позволяющем преодолевать резистентность к эндокринотерапии, а именно комбинации экземестана и эверолимуса. По результатам исследования III фазы BOLERO-2, добавление mTOR ингибитора эверолимуса к экземестану у больных метастатическим гормонозависимым РМЖ, резистентном к ингибиторам ароматазы, привело к значимому увеличению времени до прогрессирования с 4,1 месяца до 10,6 месяца (HR 0,36; 95% ДИ 0,27-0,47; $p < 0,001$) [9]. На основании этих данных в июле 2012 года FDA утвердила комбинацию экземестана и эверолимуса для лечения больных метастатическим РМЖ [10].

Ведутся дальнейшие исследования по использованию таргетных препаратов в комбинации с эндокринотерапией, позволяющие увеличить ее эффективность и, таким образом, отсрочить начало химиотерапии. В 2012 году были доложены первые результаты исследования II фазы TRIO-18, в котором изучалась эффективность добавления к летрозолу ингибитора циклин-зависимой киназы (ЦЗК) PD 0332991 в первой линии лечения метастатического гормонозависимого РМЖ [11]. Поскольку для всех типов рака характерным является патологическая пролиферация клетки в результате нарушения контроля процессов клеточного цикла, ингибиторы ключевых регуляторов клеточного цикла широко изучаются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Переход из фазы G1 в S-фазу клеточного цикла является ключевой контрольной точкой в защите клетки от патологической репликации, который регулируется взаимодействием ЦЗК с циклинами. Фосфорилирование протеина Rb, который кодируется геном ретинобластомы Rb, опосредуется взаимодействием ЦЗК 4 и 6 с циклином D1 в раннюю G1-фазу. Это приводит к инактивации протеина Rb и высвобождению транскрипционных факторов, необходимых для перехода в S-фазу. Амплификация циклин D1 гена встречается в 15-20% опухолей молочной железы, причем чаще ассоциируется с люминальными гормонозависимыми опухолями, а также с резистентностью к тамоксифену [12]. PD 0332991, селективный ингибитор ЦЗК 4/6, блокирует фосфорилирование протеина Rb и приводит к аресту клеточного цикла. В исследованиях *in vitro* PD 0332991 продемонстрировал подавление роста клеточных линий РМЖ люминального подтипа, а также синергизм с тамоксифеном. Было показано, что маркерами чувствительности к PD 0332991 являются гиперэкспрессия циклина D1, протеина Rb, а также снижение экспрессии p16, негативного регулятора ЦЗК 4/6. В исследовании I фазы комбинация PD 0332991 с летрозолом была хорошо переносима, наиболее частыми побочными эффектами являлись нейтропения, лейкопения

и астения. Исследование TRIO-18 состоит из 2-х частей, в 1-ю часть были включены 66 больных гормонозависимым Her2/neu-метастатическим РМЖ, которые в качестве 1 линии лечения получали летрозол в монорежиме или с добавлением PD 0332991 в дозе 125 мг в сутки *per os* (3 недели, затем 1 неделя перерыва). Время до прогрессирования было достоверно выше в группе с PD 0332991 (HR 0,38; 95% ДИ 0,17-0,86; $p = 0,015$). Во вторую часть исследования были дополнительно включены 99 больных с амплификацией циклин D1 гена и/или снижением экспрессии p16. В первом совместном промежуточном анализе оценивались время до прогрессирования, частота ответов и безопасность комбинации PD 0332991 и летрозола в сравнении с летрозолом в монорежиме. Было продемонстрировано существенное, более чем в 3 раза, увеличение медианы времени до прогрессирования в комбинированной группе с 7,5 до 26,1 месяца (HR 0,32; 95% ДИ 0,19-0,56; $p < 0,001$). Частота объективных ответов в комбинированной группе составила 34%, в группе летрозола – 26%, клинический выигрыш (полная регрессия+частичная регрессия+стабилизация более 24 недель) – 59% и 36% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами в группе с PD 0332991 были нейтропения 3 ст. (46%), слабость 1-2 ст. (29%), лейкопения 1-2 ст. (24%), анемия 1-2 ст. (20%). Учитывая обнадеживающие клинические результаты и хорошую переносимость, планируется инициация исследования III фазы.

Новые данные по адъювантному лечению гормонозависимого РМЖ

Несмотря на то, что 5 лет приема тамоксифена в качестве адъювантной терапии у больных ранним гормонозависимым РМЖ является стандартом на протяжении последних десятилетий, продолжают проводиться исследования, адресованные вопросу оптимальной длительности адъювантной терапии тамоксифеном. В исследовании NSABP B-14, сравнивавшем 10 и 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном, были показаны ухудшение выживаемости без прогрессирования и тенденция к снижению продолжительности жизни при пролонгации терапии [13]. Надо отметить, что исследование NSABP B-14 было сравнительно небольшим и в него включались больные без поражения лимфатических узлов, то есть с низким риском рецидива. В итоге, по рекомендации Национального Института Рака, 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном признано оптимальным. В 2012 году на конференции в Сан-Антонио были доложены результаты масштабного исследования ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter), в которое с 1996 по 2005 гг. были включены 6846 больных гормонозависимым РМЖ [14]. После 5 лет приема тамоксифена больные рандомизировались в группу наблюдения и группу продолжения лечения в течение еще 5 лет. Целью исследования были оценка частоты рецидива рака молочной железы, частота возникновения второго рака (особенно рака эндометрия), причины смерти. При медиане наблюдения 7,6 лет были зафиксированы 1328 рецидивов (900 в течение 5-9

лет, 379 в течение 10-14 лет). Частота рецидивов была достоверно ниже на 3,7% в группе 10 лет приема тамоксифена по сравнению с 5-ю годами (относительный риск 0,84, 95% ДИ 0,76-0,94; $p=0,002$). Также достоверно снижалась смертность от рака молочной железы с 15,0% до 12,2% ($p=0,01$) и от любых причин ($p=0,01$). Интересно, что основной выигрыш от продолженного приема тамоксифена наблюдался не в первые 5 лет, а только после окончания 10 лет терапии. Это может объясняться продолжением эффекта от первых 5 лет приема тамоксифена. Конечно, особый интерес вызывают вопросы безопасности длительного приема тамоксифена и в первую очередь частота рака эндометрия. Было показано, что кумулятивный риск рака эндометрия в период 5-14 лет от постановки диагноза составил 3,1% (смертность от рака эндометрия 0,4%) в группе 10 лет приема тамоксифена по сравнению с 1,6% в группе контроля (смертность 0,2%). Таким образом, в группе продолженного приема тамоксифена наблюдалось лишь незначительное (+0,2%) увеличение риска смерти от рака эндометрия, что существенно перекрывалось снижением риска смерти от РМЖ. Важно, что повышение риска рака эндометрия наблюдалось только у женщин, рандомизированных в возрасте 50 лет и старше, но не у женщин в пременопаузе. Что касается других побочных эффектов, то относительный риск тромбоэмболии легочной артерии был выше в группе 10 лет приема тамоксифена (относительный риск 1,87; 95% ДИ 1,13-3,07, $p=0,01$). Частота возникновения инсульта не повышалась (относительный риск 1,06; 95% ДИ 0,83-1,36, $p=0,63$).

Каким же образом результаты данного исследования могут повлиять на клиническую практику? Надо отметить, что исследование было инициировано в те годы, когда ингибиторы ароматазы (самостоятельно или последовательно с тамоксифеном) еще не были стандартом адъювантной терапии у больных в постменопаузе. Таким образом, не совсем понятно возможное место продолженного приема тамоксифена у таких больных. Учитывая то, что основной выигрыш от длительного приема тамоксифена наблюдается после окончания 10 лет терапии, возможно, одним из подходов может быть тамоксифен 2-3 года, затем ингибиторы ароматазы до 5 лет, затем опять тамоксифен. Больные в пременопаузе, особенно с неблагоприятными прогностическими признаками, представляются более реальными кандидатами для продолженного приема тамоксифена, учитывая также более низкий риск рака эндометрия. Без сомнения, исследование ATLAS является чрезвычайно важным. Однако следует дождаться его обновленных результатов, а также долгосрочных результатов исследования aTToM (adjuvant Tamoxifen—To offer more?) с аналогичным дизайном, в которое были включены 7000 больных. Также в следующем году будут обновлены данные Оксфордского мета-анализа по адъювантному применению тамоксифена, который будет включать результаты исследований ATLAS, aTToM и других рандомизированных исследований и внесет определенную ясность в вопрос о целесообразности

10 лет применения тамоксифена.

Еще одним возможным способом увеличения продолжительности жизни больных ранним гормонопозитивным РМЖ является адъювантное использование бисфосфонатов. В последнее время появляется все больше доказательств того, что бисфосфонаты обладают противоопухолевой активностью и могут снижать частоту рецидивов у женщин в постменопаузе. На ASCO 2012 были доложены результаты мета-анализа 7 исследований по адъювантному использованию золедроновой кислоты, клодроната и ибандроната [15]. Были проанализированы результаты безрецидивной выживаемости 8735 женщин, принимавших участие в исследованиях AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, EZO-FAST, NSABP-B34, GAIN. Медиана времени наблюдения составила 5 лет. В исследование ABCSG-12 включались женщины пременопаузального возраста, однако все они получали гозерелин до и в процессе лечения золедроновой кислотой. Из исследования NSABP-B34 анализировались только женщины старше 50 лет в отсутствие данных о менопаузальном статусе, из исследований AZURE и GAIN – только женщины в постменопаузе. При анализе только 5 исследований с золедроновой кислотой было получено существенное и статистически значимое увеличение продолжительности жизни от адъювантного назначения золедроната (HR 0,76; 2P=0,0006), снижение риска прогрессирования составило 24% (95% ДИ 11-35). При добавлении результатов исследований с клодронатом и ибандронатом снижение риска прогрессирования составило 18% (95% ДИ 8-26), однако оставалось высоко достоверным (2P=0,00075). И хотя остается еще много вопросов, а именно, каким категориям больных показаны данный вариант лечения, оптимальные режим и продолжительность лечения, есть основания полагать, что в недалеком будущем адъювантное применение бисфосфонатов может войти в стандарты лечения раннего гормонозависимого РМЖ.

Новые данные об эффективности бевацизумаба при РМЖ

В последние годы вновь активно разгорелась дискуссия о роли бевацизумаба в лечении РМЖ. После первоначальных обнадеживающих исследований EOCG E2100, где его добавление к химиотерапии при метастатическом РМЖ увеличило медиану времени до прогрессирования на 5,9 месяцев, наступил период разочарования. В 2010 г. FDA по ряду соображений отзывает «рак молочной железы» из показаний для назначения бевацизумаба.

В 2012 году стали известны результаты еще трех негативных исследований III фазы с бевацизумабом. В исследовании Beatrice изучалась роль добавления бевацизумаба к адъювантной химиотерапии при раннем тройном негативном раке молочной железы [16]. В исследование были включены 2591 больных, которые рандомизировались на проведение адъювантной химиотерапии на выбор исследователя в комбинации с бевацизумабом в течение 1 года или без него. Производилась стратификация по числу пораженных лимфатических узлов (0 или

1-3 или >4), проводимой химиотерапии (антрациклины или таксаны или антрациклины+таксаны), рецепторному статусу (отрицательный или низкий), типу хирургического вмешательства. Не было показано различий в 3-летней безрецидивной выживаемости между группами. В группе бевацизумаба она составила 83,7%, в контрольной группе 82,7% (HR 0,87; 95% ДИ 0,72-1,07; $p = 0,1810$). Отсутствие выигрыша от добавления бевацизумаба наблюдалось во всех подгруппах. Также не было отмечено различий в общей выживаемости (при промежуточном анализе после 59% запланированных событий). Побочные явления 3-4 ст. чаще наблюдались в группе бевацизумаба и соответствовали известному профилю токсичности этого препарата.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ESOG (E1105) больные метастатическим Her2-позитивным раком молочной железы получали в качестве первой линии лечения химиотерапию в комбинации с трастузумабом +/- бевацизумаб [17]. С 2007 г. по 2009 г. в исследование были включены 96 из запланированных 489 больных (вследствие плохого набора), которые получали паклитаксел +/- карбоплатин 1, 8, 15 дни в комбинации с трастузумабом, а также бевацизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели или плацебо в течение 6 месяцев, затем трастузумаб и бевацизумаб/плацебо каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 30 месяцев не было выявлено различий в частоте объективных ответов в группе бевацизумаба (52%) и в группе плацебо (52%). Время до прогрессирования также достоверно не различалось, в группе бевацизумаба оно составило 12,2 месяцев, в группе контроля 11,1 месяцев (HR 0,65; 95% ДИ 0,39-1,08; $p=0,10$). Добавление бевацизумаба существенно не увеличивало токсичность химиотерапии и трастузумаба.

Исследование LEA впервые изучало эффективность бевацизумаба в комбинации с эндокринотерапией в качестве первой линии лечения неоперабельного метастатического или метастатического гормонозависимого РМЖ [18]. В исследование были включены 380 больных, которые получали эндокринотерапию летрозолом или фулвестрантом +/- бевацизумаб. Проводилась стратификация по предшествующей адъювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы или другие препараты), числу пораженных лимфатических узлов (1 или >1), наличию или отсутствию измеряемых очагов и стране, где проводилось исследование. Медиана времени до прогрессирования была выше в группе с бевацизумабом (18,4 месяца) по сравнению с контрольной группой (13,8 месяца), однако различия не достигли статистической значимости (HR 0,83; 95% ДИ 0,65-1,06; $p=0,14$). Медиана продолжительности жизни составила 41 месяц и 42 месяца соответственно (HR 1,18; 95% ДИ 0,77-1,81; $p=0,4589$). Такие побочные явления, как анемия, слабость, кровотечение, артериальная гипертензия, протеинурия и тромбоз, достоверно чаще встречались в группе бевацизумаба. Таким образом, на

сегодняшний день место бевацизумаба в лечении рака молочной железы по-прежнему не определено. Требуются дальнейшие исследования, а также поиск дополнительных биомаркеров чувствительности для выделения групп больных, которые будут выигрывать от назначения бевацизумаба.

Идентификация новых молекулярных подтипов тройного негативного РМЖ

По-прежнему нет серьезных прорывов в лечении тройного негативного рака молочной железы. Одним из возможных объяснений этому является выраженная гетерогенность внутри этого подтипа. В 2012 году появилось сообщение об идентификации новых подтипов тройного негативного рака молочной железы с различным прогнозом и чувствительностью к лекарственным агентам. На основании исследования экспрессионного профиля генов 587 образцов тройного негативного рака молочной железы Lehmann с соавт. выделили 6 подтипов [19]:

- базальноподобные 1 и 2,
- иммуномодуляторный,
- мезенхимальноподобный и мезенхимальный стволовоподобный,
- люминальный с экспрессией андрогеновых рецепторов.

Затем, для определения чувствительности к различным лекарственным агентам, были сформированы клеточные линии, представляющие каждый подтип.

При базальноподобном подтипе 1 в основном экспрессируются гены, вовлеченные в процессы пролиферации и деления клетки. В этом подтипе также активирован путь ответа на повреждение ДНК (ATR/BRCA). Также данный подтип характеризуется более высокой экспрессией Ki67 по сравнению с другими подтипами, что подтверждает его высокую пролиферативную активность. В базальном подтипе 2 активированы сигнальные пути различных факторов роста (EGF, NGF, MET, Wnt/beta-catenin и IGF1R). Клеточные линии базальноподобных подтипов оказались чрезвычайно чувствительны к воздействию цисплатина.

Иммуномодуляторный подтип характеризуется высокой экспрессией генов, вовлеченных в процессы иммунного ответа клетки. Интересно, что наблюдалось частичное совпадение генов данного подтипа с генной подписью медуллярного РМЖ, одного из подтипов тройного негативного РМЖ, характеризующегося благоприятным прогнозом.

Для мезенхимальных подтипов характерна активация сигнальных путей, отвечающих за процессы дифференцировки и подвижности клетки (TGF-beta, Wnt/beta-catenin, Rac1/Rho, FGFR, PDGFR), а также экспрессия генов эпителиально-мезенхимального перехода. Отличительной чертой мезенхимального стволовоподобного подтипа является активация генов, вовлеченных в процессы ангиогенеза, а также низкая экспрессия пролиферативных генов. В то же время при данном подтипе вы-

сока экспрессия генов, ассоциированных со стволовыми клетками. Мезенхимальные подтипы делят черты метапластического варианта РМЖ, который отличается высокой степенью дедифференцировки и устойчивостью к цитостатикам. Клеточные линии мезенхимальных подтипов отвечали на воздействие двойного PI3K/mTOR ингибитора NVP-BEZ235. Также активация пути Wnt/beta-catenin представляется оправданной терапевтической мишенью при данных подтипах.

Наиболее отличающимся от других является люминальный подтип с экспрессией андрогеновых рецепторов. Несмотря на отсутствие экспрессии эстрогеновых рецепторов, при данном подтипе высока экспрессия генов, участвующих в регуляции гормональных процессов. Отличительной чертой данного подтипа является высокая экспрессия андрогеновых рецепторов, а также люминальных цитокератинов, характерных для люминальных подтипов. Клеточные линии данного подтипа были чувствительны к бикалутамиду, ингибитору андрогеновых рецепторов, применяемому для лечения рака предстательной железы. В настоящее время проводится клиническое исследование, изучающее эффективность бикалутамида при РМЖ, отрицательном по рецепторам эстрогенов и прогестерона, но с экспрессией андрогеновых рецепторов. Кроме того, клетки данного подтипа отвечали на воздействие PI3K/mTOR ингибитора NVP-BEZ235, что коррелировало с мутациями PIK3CA. Таким образом, есть основания предполагать, что при данном подтипе совместное ингибирование андрогеновых рецепторов и пути PI3K/mTOR может быть особенно эффективным.

Заключение

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что 2012 год был чрезвычайно продуктивным в плане улучшения результатов лечения больных РМЖ. Были изменены стандарты лечения больных метастатическим Her2-позитивным и гормонозависимым РМЖ. Добавление пер-

тузумаба к комбинации химиотерапии и трастузумаба привело к увеличению медианы времени до прогрессирования до 1,5 лет. Есть все основания предполагать, что скоро получит одобрение еще один препарат, существенным образом улучшающий результаты лечения больных Her2-позитивным РМЖ, а именно TDM1. Очень важным отличием данного препарата является его низкая токсичность. Впервые в стандарты клинической практики вошла комбинация эндокринотерапии (экземестан) с таргетным агентом (эверолимус). И данное направление продолжает активно изучаться. Впечатляют первые результаты исследования комбинации летрозолола и ингибитора ЦЗК PD 0332991. Подтверждены данные о высокой эффективности адьювантного назначения трастузумаба в отношении безрецидивной и общей выживаемости при длительном сроке наблюдения. Причем выигрыш в общей выживаемости продолжает нарастать. Стандартом длительности лечения трастузумабом продолжает оставаться 1 год, так как не было показано улучшения результатов лечения от продленного (2 года) периода назначения трастузумаба. Также на сегодняшний день не доказана равная эффективность более короткого (6 месяцев) срока адьювантного лечения трастузумабом по сравнению со стандартным. Возможно, в ближайшее время будет пересмотрена длительность адьювантной терапии тамоксифеном, а также целесообразность адьювантного назначения бисфосфонатов. Очень важным шагом в улучшении результатов лечения больных тройным негативным РМЖ представляется идентификация его новых подтипов. Впервые выявлены основные сигнальные пути, активированные в каждом из подтипов, которые могут явиться терапевтическими мишенями для различных таргетных агентов. Без сомнения, это послужит поводом для активного изучения различных комбинаций цитостатиков и таргетных препаратов при тройном негативном РМЖ в зависимости от подтипа, что позволит изменить прогноз данной крайне неблагоприятной категории больных.

Список литературы

1. Baselga J., Cortes J., Kim S.B. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.366. – №2 (Jan. 12). – P.109-119.
2. US Food and Drug Administration: Pertuzumab. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm307592.htm>.
3. Hurvitz S., Dirix L., Kocsis J. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab plus docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer // ECCO-ESMO Meeting. – 2011. – Abstract 5001.
4. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.367. – №19 (Nov. 8). – P.1783-1791.
5. Romond E., Suman V.J., Jeong J.H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831 // SABCS. – 2012. – Abstract S5-5.
6. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354. – №8 (Feb. 23). – P.809-820.
7. Pivot X., Romieu G., Bonnefoi H. et al. PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer // SABCS. – 2012. – Abstract S5-3.
8. Goldhirsch A., Piccart-Gebhart M.J., Procter M. et al. HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years median follow up // SABCS. – 2012. – Abstract S5-2.

9. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptorpositive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.366. – №6 (Feb.10). – P.520-529.
10. US Food and Drug Administration: FDA approves Afinitor for advanced breast cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312965.htm>.
11. Finn RS., Crown J.P., Lang I. et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (BC) // SABCS. – 2012. – Abstract S1-6.
12. Finn RS., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // Breast Cancer Res. – 2009. – Vol.11. – №5 – R77.
13. Fisher B., Dignam J., Bryant J. et al. The worth of 5 versus more than 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative nodes and estrogen-receptor positive tumors: an update of NSABP B-14 // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. – Vol.88. – P.1529-1543.
14. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. ATLAS – 10 v 5 years years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis // SABCS. – 2012. – Abstract S1-2.
15. Gregory W., Marshall H., Bell R. et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis // J. Clin. Oncol. – 2012 – Vol.30. – №15 – Suppl; Abstract 513.
16. Cameron D., Brown J., Dent R. et al. Primary results of BEATRICE, a randomized phase III trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer // SABCS. – 2012. – Abstract S6-5.
17. Arteaga CL., Mayer IA., O'Neill AM. et al. A randomized phase III double-blinded placebo-controlled trial of first-line chemotherapy and trastuzumab with or without bevacizumab for patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1105) // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30. – №15 – Suppl; Abstract 605.
18. Martin M., Loibl S., von Minckwitz G. et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: first efficacy results from the LEA study // SABCS. – 2012. – Abstract S1-7.
19. Leblmann B.D., Bauer JA., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol.121. – №7(Jul.) – P.2750-2767.