

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

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА 2011 ГОД

Л.Г. Жукова

«После некоторого затишья на протяжении прошедших 2 лет 2011 год ознаменовался появлением нескольких действительно важных (частично неожиданных) достижений».

2011 год ознаменовался появлением нескольких очень важных, в чем-то неожиданных, достижений в терапии метастатического рака молочной железы (мРМЖ).

Большинство из этих достижений пока не получило одобрение FDA и, к сожалению, не может пока быть использовано в рутинной клинической практике, но значение результатов этих исследований свидетельствует о новых возможностях увеличения выживаемости больных метастатическим раком молочной железы.

Во-первых, это подтверждение высокой эффективности и относительной безопасности совместного использования пертузумаба и трастузумаба в комбинации с доцетакселом (исследование CLEOPATRA).

Во-вторых, результаты применения представителя нового класса таргетных препаратов – конъюгата цитостатика с моноклональным антителом – T-DM1 по сравнению со стандартным вариантом первой линии терапии HER-2+ мРМЖ – трастузумаб + доцетаксел.

В-третьих, появление действительно эффективного варианта третьей и более линии терапии метастатического рака молочной железы, препарата с принципиально новым механизмом действия – эрибулина.

В-четвертых, подтверждение возможности значимого улучшения выживаемости больных с гормоно-чувствительными опухолями за счет использования комбинации m-TOR ингибитора эверолимуса с экземестаном.

Введение

На сегодняшний день для лечения рака молочной железы на различных этапах болезни используется более трети из всех зарегистрированных противоопухолевых препаратов. И этот арсенал продолжает постоянно пополняться.

Однако не все нововведения являются равнозначными по вкладу в важные для пациентов цели – увеличение выживаемости, улучшение переносимости и т.д.

После некоторого затишья на протяжении прошедших 2 лет 2011 год ознаменовался появлением нескольких действительно важных (частично неожиданных) достижений.

Основные успехи сконцентрировались в области лечения подтипов рака молочной железы, для которых существуют методы направленного лекарственного лечения: РЭ+ и HER-2+ рака молочной железы.

Новые возможности терапии HER-2+ рака молочной железы

Появление в 1998 г. и внедрение в лечебные режимы трастузумаба (моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену HER-2) позволило впервые за последние 30-40 лет существенно увеличить общую выживаемость больных метастатическим РМЖ. При использовании в адьювантном режиме у больных ранними формами HER-2-позитивного РМЖ трастузумаб позволил практически вдвое снизить относительный риск развития рецидива болезни. С появлением трастузумаба впервые в онкологической практике удалось изменить вектор прогностической значимости опухолевого маркера – больные с HER-2-позитивными опухолями, ранее считавшимися наиболее неблагоприятными, в настоящее время имеют наилучший прогноз [1-4].

Трастузумаб прочно вошел в нашу практику и в настоящее время является рутинным методом лечения. Однако очевидным является и то, что не все пациенты отвечают на трастузумаб, а для оптимальных результатов его применения необходима его комбинация с химиотерапией. 2011 принес нам потенциальное решение обеих проблем.

Стратегия блокады HER-2 оказалась настолько успешна, что в настоящее время именно это направление является наиболее активно исследуемым при РМЖ. Одним из перспективных направлений анти-HER терапии является применение пертузумаба – моноклонального антитела, препятствующего димеризации HER-рецепторов. Нарушая образование HER-2-содержащих димеров, пертузумаб угнетает многочисленные пути передачи сигнала, опосредованные HER рецепторами (особенно HER2/HER3). Пертузумаб и трастузумаб связываются с различными эпитопами HER-2 рецептора, и, обладая комбинаторным механизмом действия, их совместное использование позволяет добиться большей блокады рецептора и, как следствие этого, большей противоопухолевой эффективности.

В ряде пилотных исследований II фазы было показано, что пертузумаб может быть эффективен и после неудачи терапии трастузумабом [5], однако наилучшие результаты были получены при комбинации этих двух моноклональных антител [6]. Из 66 включенных в исследование больных контроля над болезнью (полная + частичная регрессия + стабилизация болезни > 6 мес) удалось добиться в 50% случаях, причем длительной стабилизации – у 17 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев. Комбинация хорошо переносилась, не было отмечено случаев прекращения лечения из-за развития кардиальной токсичности. Полученные результаты послужили основой для инициирования рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности комбинации пертузумаба с трастузумабом (исследование CLEOPATRA) в I линии лечения диссеминированного HER-2+ РМЖ.

Исследование CLEOPATRA является классическим международным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы. Основными целями исследования являлись эффективность и переносимость комбинации пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел в качестве первой линии терапии метастатического HER-2+ рака молочной железы по сравнению со стандартной терапией первой линии – трастузумаб + доцетаксел.

С февраля 2008 по июль 2010 в исследование было включено 808 пациенток с подтвержденным в центральной лаборатории HER-2+ статусом опухоли, не получавших ранее противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни. Допускалось включение больных, ранее получавших нео- и/или адьювантную терапию, в том числе и трастузумаб-содержащую, при условии, что от момента ее завершения до развития метастатической болезни прошло не менее 12 месяцев. Средний возраст включенных в исследование больных составил 54 года

(от 27 до 89 лет), 48% имели опухоль с положительными рецепторами эстрогенов и/или прогестерона. Более трети больных (78%) имели висцеральные метастазы. Нео- и/или адьювантную терапию получали 47% включенных, причем 40% из них получали антрациклин-содержащую терапию, 23% – таксаны, а 10,5% – трастузумаб-содержащие режимы.

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 в следующие группы терапии: пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (исследовательская группа) и плацебо + трастузумаб + доцетаксел (группа контроля). Предусматривалась стратификация по стране участнику исследования и наличию/отсутствию предшествующей нео- и/или адьювантной терапии.

Пертузумаб вводился каждые 3 недели: нагрузочная доза 840 мг и далее по 420 мг. Трастузумаб использовался в стандартном 3-недельном режиме: 8 мг/кг – нагрузочная доза и далее – по 6 мг/кг. Доцетаксел начинали использовать в дозе 75 мг/м² и, при отсутствии значимой гематологической токсичности, при последующих курсах доза могла быть увеличена до 100 мг/м². Минимальное число курсов доцетаксела при условии отсутствия прогрессирования болезни составляло 6. Лечение проводилось до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Оценка эффективности проводилась каждые 9 недель.

Первичной целью исследования являлась выживаемость без прогрессирования (по оценке независимых экспертов). Вторичными целями – выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей, общая выживаемость, непосредственная эффективность и переносимость лечения. Первый запланированный анализ был проведен в мае 2011 года при медиане наблюдения 19,3 месяца.

Медиана выживаемости без прогрессирования (по оценке независимых экспертов) в контрольной группе, получавшей трастузумаб, доцетаксел и плацебо, составила 12,4 месяцев, в то время как в исследовательской группе, получившей два анти-HER-2 препарата и доцетаксел, составила 18,5 месяцев. Таким образом, различия в медиане выживаемости без прогрессирования составили 6,1 месяцев (HR – 0,62, 95% ДИ 0,51-0,75, p<0,001). Среди 88 больных, ранее получавших нео- и/или адьювантную терапию трастузумабом, различия в выживаемости без прогрессирования между группами составили 10,4 месяца в контрольной группе и 16,9 месяцев в исследовательской группе, соответственно (HR – 0,62, 95% ДИ 0,35-1,07). Выживаемость без прогрессирования у больных, не получавших ранее трастузумаба, также была значимо выше у больных, получивших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, и составила 21,6 месяцев, по сравнению с 12,6 месяцами у больных, получивших только трастузумаб и доцетаксел (HR – 0,6, 95% ДИ 0,43-0,83).

По оценке исследователей различия в медиане выживаемости без прогрессирования оказались сопоставимыми с мнением независимых экспертов и составили 12,4 месяцев и 18,5 месяцев, соответственно (HR – 0,65, 95% ДИ 0,54-0,78, p<0,001).

По результатам промежуточного анализа общей выживаемости, оказалось, что большинство событий зафиксировано в контрольной группе: 96 (23,6%) по сравнению с исследовательской – 69 (17,2%). Несмотря на значимые различия в числе смертей между группами, они пока не достигли статистической достоверности. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о выраженной тенденции к значимому увеличению и общей выживаемости больных, получивших в качестве первой линии лечения комбинацию пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела.

Объективный ответ (полная + частичная регрессия) был достигнут у 69,3% больных в группе контроля и 80,2% в исследовательской группе, соответственно (см. табл. 1). Различия составляют 10,8%, что является статистически значимым ($p=0,001$).

Медиана числа курсов лечения в рамках исследования на момент анализа составила 15 (1-50) в группе контроля и 18 (1-56) – в исследовательской группе. Медиана длительности терапии составила 11,8 месяцев и 18,1 месяцев, соответственно. В среднем в обеих группах больные получили по 8 курсов доцетаксела, причем максимальное число курсов в группе контроля составило 41, в то время как в исследовательской группе только 35. Частота эскалации дозы доцетаксела до 100 мг/м² у больных, получавших пертузумаб, была ниже, по сравнению с группой плацебо: 48 (11,8%) и 61 (15,4%), соответственно.

При сравнении переносимости двух режимов, частота развития нежелательных явлений, в целом, была сопоставимой. Различия отмечены в отношении таких нежелательных явлений, как диарея, сыпь, мукозиты, фебрильная нейтропения, сухость кожи. Больные, получавшие два анти-HER-2 препарата, имели эти нежелательные явления чаще по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2), однако эти нежелательные явления были преимущественно 1-2 степени выраженности и не приводили к изменению плана лечения. В то же время кардиальная токсичность (систолическая дисфункция левого желудочка и снижение фракции выброса более чем на 10% по сравнению с исходным уровнем или менее 50%) чаще отмечалась у больных контрольной группы.

Результаты первого запланированного анализа этого исследования оказались настолько впечатляющими, что комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела может получить одобрение FDA в качестве первой линии лечения метастатического HER-2+ рака молочной железы уже в июне 2012 г.

Ранее уже было показано, что двойная блокада HER-2 рецептора, например, экстрацеллюлярного и тирозинкиназного домена, позволяет добиться весьма впечатляющих результатов у интенсивно предлеченных больных HER-2+ РМЖ [8]. Так, комбинация лапатиниба с трастузумабом позволила добиться контроля над болезнью (полная и частичная регрессии + стабилизация болезни > 6 мес) у 24,7% больных, по сравнению с 12,4% в группе монотерапии лапатинибом ($p=0,01$). Выживаемость без прогрессирования (первичная цель исследования) была статистически значимо лучше у больных в группе комбинированного лечения: 12,0 нед по сравнению с 8,1 нед у больных в группе монотерапии лапатинибом ($HR=0,73$, $p=0,008$). Также следует отметить, что применение комбинации трастузумаба с лапатинибом позволило 28% больных не иметь прогрессирования болезни 6 и более месяцев, по сравнению с 13% в группе монотерапии лапатинибом ($p=0,027$). Впечатляющими оказались и результаты анализа общей выживаемости больных, получавших комбинацию двух анти-HER препаратов. Так, было отмечено увеличение 1-летней общей выживаемости с 36% в группе монотерапии лапатинибом до 45% у больных, получивших комбинацию трастузумаба и лапатиниба. Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 14 мес по сравнению с 9,5 мес у больных, получавших монотерапию лапатинибом ($HR=0,74$, $p=0,026$). Также следует отметить, что использование комбинации двух анти-HER препаратов не привело к увеличению частоты развития серьезной кардиальной токсичности.

Использование двух анти-HER-препаратов (лапатиниба и трастузумаба или трастузумаба и пертузумаба) в комбинации с таксанами в неоадьювантном режиме при местно-распространенном HER-2+ раке молочной железы позволяет достичь статистически достоверно большую, по сравнению с использованием одного из таргет-

Таблица 1.

Непосредственная эффективность изучаемых режимов

Эффективность	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел (n=336)	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=343)
Объективный ответ	233 (69,3%)	275 (80,2%)
Полная регрессия	14 (4,2%)	19 (5,5%)
Частичная регрессия	219 (65,2%)	256 (74,6%)
Стабилизация	70 (20,8%)	50 (14,6%)
Прогрессирование болезни	28 (8,3%)	13 (3,8%)
Не оценена	5 (1,5%)	5 (1,5%)

Таблица 2.
Нежелательные явления в исследуемых группах

Осложнение	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел (n=397)	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=407)
Наиболее частые нежелательные явления, всех степеней, %		
Диарея	46,3	66,8
Нейтропения	49,6	52,8
Фебрильная нейтропения	7,6	13,8
Мукозиты	19,9	27,8
Задержка жидкости	30,0	23,1
Запоры	24,9	15,0
Сыпь	24,2	33,7
Сухость кожи	4,3	10,6
Нежелательные явления 3 и более степени		
Диарея	5,0	7,9
Нейтропения	45,8	48,9
Фебрильная нейтропения	7,6	13,8
Периферическая нейропатия	1,8	2,7
Анемия	3,5	2,5
Утомляемость	3,3	2,2
Явились причиной смерти	2,5	2,0
Кардиальная токсичность		
Систолическая дисфункция левого желудочка все степени	8,3	4,4
3 степени	2,8	1,2
Снижение фракции выброса левого желудочка на 10% от исходного или менее 50%	6,6	3,8

ных препаратов, частоту полной морфологической ремиссии. Так, в исследовании Neo-ALTTO при использовании комбинации лапатиниб + трастузумаб + паклитаксел полной морфологической ремиссии удалось достичь у 51,3% больных, по сравнению с 29,5% в группе трастузумаб + паклитаксел и 24,7% – в группе лапатиниб + паклитаксел [9].

Комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела (исследование NEOSPHERE) позволила добиться полной морфологической ремиссии в 45,8% случаев, по сравнению с 29% в группе трастузумаб + доцетаксел и 17,8% – в группе пертузумаб + доцетаксел.

Результаты этих исследований открывают новую возможность терапии больных HER-2+ РМЖ только таргетными препаратами без использования цитостатиков: так, в группе терапии пертузумабом и трастузумабом часто-

та достижения полной морфологической ремиссии составила 24%, что сопоставимо с результатами использования одного из таргетных препаратов с доцетакселом.

Также, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что потенциал воздействия на HER-2 рецептор как молекулярную мишень еще далеко не исчерпан. Появление T-DM1 позволяет еще больше приблизить анти-HER-2 терапию к идеальному варианту паллиативного лечения злокачественных опухолей, позволяя сохранить высокую эффективность анти-HER-2 терапии, но при этом избежать многих нежелательных явлений, обусловленной необходимостью добавления к ней «классических» цитостатиков.

T-DM1 представляет собой конъюгат трастузумаба с производным мейтензина, обладающим способностью стабилизировать микротрубочки (DM1). Совмещая про-

тивоопухолевый эффект анти-HER-2 воздействия и адресную доставку токсина (DM1) к опухолевой клетке, в отличие от трастузумаба T-DM1 можно использовать в монотерапии, что позволяет избежать системных побочных эффектов цитостатиков. В небольшом пилотном исследовании Dr. Krop применение T-DM1 у 110 больных с HER-2+ РМЖ, получивших всевозможные варианты терапии, включающей несколько линий трастузумаб-содержащих режимов и лапатиниб, позволило добиться объективного ответа в 33% случаев, а контроля над болезнью – в 45%. Самым примечательным оказалось достижение медианы времени до прогрессирования в 7,3 месяцев [10].

В сентябре 2011 года в Стокгольме были доложены результаты рандомизированного исследования II фазы TDM4450g по сравнению эффективности и переносимости комбинации трастузумаб + доцетаксел и T-DM1 в монотерапии в первой линии терапии 137 пациенток HER-2+ метастатическим РМЖ. При медиане наблюдения 13,6 месяцев было продемонстрировано, что при сопоставимой эффективности двух режимов (см. табл.3) T-DM1 обладает значимо меньшей токсичностью. Частота развития нежелательных явлений 3 и более степени при использовании комбинации трастузумаб + доцетаксел составила 75% против 37% у больных, получивших T-DM1, при этом спектр токсичности также различался. В то время как наиболее частые для T-DM1 нежелательные явления (тошнота, утомляемость и гипертермия) при использовании комбинации трастузумаба с доцетакселом

были зарегистрированы в сопоставимом проценте случаев, такие клинически значимые нежелательные явления, как нейтропения (в т.ч. и фебрильная), алоpecia и диарея, наиболее характерные для комбинации, практически не отмечены при использовании T-DM1 (см. табл.4). Тромбоцитопения и транзиторное повышение печеночных ферментов, характерные для T-DM1, в большинстве случаев не имели серьезных клинических последствий, а редукция дозы препарата позволяла безопасно продолжить терапию [11,12]. Очень важными, открывающими дальнейшие перспективы применения T-DM1, оказались уже достигнутые различия в выживаемости без прогрессирования: 9,2 месяцев у больных, получивших трастузумаб + доцетаксел, и 14,2 месяца у больных, получающих T-DM1. Вероятнее всего это обусловлено не только хорошей переносимостью препарата (частота прекращения лечения в этой группе вследствие токсичности составила лишь 7,2% по сравнению с 28,8% в контрольной группе), но и принципиально новым механизмом действия, обеспечивающим не только биологический эффект трастузумаба, но и адресную доставку цитостатика к опухолевым клеткам, экспрессирующим HER-2 рецептор.

В настоящее время ведутся исследования III фазы: исследование EMILIA, предусматривающее сравнение эффективности T-DM1 и комбинации лапатиниб + капецитабин у больных, прогрессирующих на фоне трастузумаб-содержащей терапии; исследование MARIANNE, целью которого является изучение эффективности и пе-

Таблица 3.
Эффективность T-DM1 и комбинации трастузумаб + доцетаксел

Эффективность	T-DM1 (n=67)	Трастузумаб + доцетаксел (n=70)
Объективный ответ	64,2%	58%
Полная регрессия	10,4%	4,3%
Частичная регрессия	53,8%	53,7%
Медиана времени до прогрессирования	14,2 мес	9,2 мес

Таблица 4.
Нежелательные явления, исследование TDM4450g

Нежелательное явление	T-DM1 (n=67)	Трастузумаб + доцетаксел (n=70)
Всего, всех степеней	46,4%	89,4%
Привели к прекращению терапии	7,2%	28,8%
Нейтропения	5,8%	60,6%
Алоpecia	4,3%	66,7%
Диарея	15,9%	45,5%
Тромбоцитопения	30,4%	6,1%
Повышение печеночных ферментов	39,1%	6,1%

реносимости в первой линии терапии HER-2+ мРМЖ комбинации Т-DM1 + пертузумаб/плацебо и стандартного варианта терапии – трастузумаб + таксаны. Также ведется изучение Т-DM1 в неoadьювантном и адьювантном режимах терапии HER-2+ РМЖ.

Новые возможности терапии РЭ+ рака молочной железы

Как известно, эндокринотерапия является основным вариантом терапии больных с РЭ+ РМЖ. В своем арсенале мы имеем как минимум 4 основных группы препаратов: антиэстрогены (тамоксифен и фульвестрант), ингибиторы ароматазы (стероидные и нестероидные), прогестины и андрогены. Эффективность первой линии эндокринотерапии достаточно высокая и составляет около 60-70%, однако, к сожалению, не все больные даже с РЭ+ опухолями отвечают на этот вариант терапии. Более того, медиана времени до прогрессирования на первой линии эндокринотерапии не превышает 8-9 месяцев, и наступает момент, когда врач оказывается перед сложным выбором дальнейшей тактики при прогрессировании болезни. Очень трудно решить: наступила истинная резистентность к эндокринотерапии и единственно правильным вариантом дальнейшего лечения может быть только химиотерапия, или еще есть возможности добиться эффекта при использовании 2-й или 3-й линии эндокринотерапии. Несомненно, последовательное использование нескольких линий эндокринотерапии позволяет зачастую достаточно длительное время контролировать болезнь при минимуме побочных явлений и, как следствие этого, сохраняя удовлетворительное качество жизни пациента.

На сегодняшний день изучено несколько возможных путей развития резистентности к эндокринотерапии. Считается, что основным механизмом развития резистентности является активация альтернативных рецепторопосредованных сигнальных путей, наиболее вероятный из них – активация m-TOR пути. Имеются вполне убедительные доказательства тесной взаимосвязи между эстроген-рецептор-опосредованным путем активации опухолевой клетки и m-TOR путем.

Установлено, что m-TOR комплекс-1 может активировать киназу S6, ответственную за фосфорилиацию одного из внутриклеточных доменов рецептора эстрогена, что приводит к его лиганд-независимой активации и, как следствие этого, развитию резистентности к проводимой эндокринотерапии. В связи с этим, использование m-TOR ингибиторов, например эверолимуса, позволяет преодолеть развившуюся вторичную или имеющуюся первичную резистентность к эндокринотерапии.

Совершенно неожиданными оказались результаты по использованию эверолимуса при РЭ+ РМЖ. Данный подтип заболевания, характеризующийся относительно индолентным течением, после регистрации тамоксифена в 1973 г. долго оставался категорией болезни с «малыми» успехами в лекарственном лечении. Увеличение выживаемости от появления новых препаратов для эндокри-

нотерапии если и происходило, то чаще касалось выживаемости без прогрессирования и/или было незначительным по магнитуде. Казалось, что эндокринотерапия достигла максимума возможного, и значимо улучшить ее результаты уже невозможно. Однако в 2009 г. появились данные о значимом увеличении частоты клинического ответа при использовании комбинации эверолимус+летрозол по сравнению с монотерапией летрозолом в качестве предоперационной терапии у РЭ+ больных: 68,1% и 59,1%, соответственно. В 2010 г. в исследовании TAMRAD (n=111, II фаза) было продемонстрировано, что комбинация тамоксифена с эверолимусом позволяет достичь контроля над болезнью у 61,1% больных, имеющих прогрессирование на фоне терапии ингибиторами ароматазы, по сравнению с 42,1% при монотерапии тамоксифеном. При этом медиана времени до прогрессирования при использовании комбинации препаратов составила 8,5 месяцев, в то время как время до прогрессирования при использовании тамоксифена – только 4,5 месяца [1]. Результаты этих исследований послужили основой для проведения рандомизированного, двойного слепого исследования уже III фазы – BOLERO-2.

В исследование было включено 724 постменопаузальных пациентки с РЭ+, HER-2-метастатическим раком молочной железы, резистентных к терапии нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол или анастрозол). Резистентными считались больные, имеющие прогрессирование болезни во время или в течение 12 месяцев после окончания адьювантной эндокринотерапии или во время проведения I линии эндокринотерапии по поводу метастатической болезни. Больные рандомизировались в соотношении 2:1 (в пользу комбинации эверолимус + экземестан) и стратифицировались по наличию/отсутствию висцеральных метастазов и чувствительности к предшествующей эндокринотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы. Первичной целью исследования являлась выживаемость без прогрессирования, вторичными целями – общая выживаемость, частота достижения объективного ответа и контроля над болезнью. Помимо выживаемости и эффективности в исследовании оценивались время до ухудшения общего состояния больных, переносимость лечения и качество жизни.

Больные получали либо экземестан по 25 мг в сутки, ежедневно + плацебо (n=239), либо экземестан + эверолимус по 10 мг в сутки внутрь, ежедневно (n=485). Средний возраст больных составил 62 года, 56% из них имели висцеральные метастазы, более 1/3 (36%) имели поражение 3 и более локализаций. Только 20% больных были включены в исследование сразу после прогрессирования во время адьювантной эндокринотерапии.

На момент проведения запланированного анализа в феврале 2011 г. [14] медиана времени до прогрессирования (по оценке исследователей) у больных, получавших эверолимус и экземестан, оказалась в 2,5 раза больше по сравнению с группой монотерапии (экземестан + плацебо): 6,9 месяцев и 2,8 месяцев, соответственно (HR –

0,43, $p < 0,001$). По оценке же независимых экспертов, это различие было еще более значимым: 10,6 месяцев и 4,1 месяцев (HR – 0,36, $p < 0,001$). Важно отметить, что преимущество комбинации препаратов в отношении выживаемости без прогрессирования было получено во всех стратификационных подгруппах больных. Частота достижения объективного ответа (полная + частичная регрессия) была небольшой в обеих группой, однако различия оказались более чем значимыми: 7,0% у больных, получавших эверолимус и экземестан, и 0,4% в группе монотерапии экземестаном ($p < 0,001$). Соответственно и частота достижения контроля над болезнью (объективный ответ + стабилизация болезни) была значимо выше в группе комбинированной терапии: 81,6% и 64,8%. Оценить общую выживаемость пока не представляется возможным ввиду малых сроков наблюдения. Тем не менее, в группе комбинированного лечения умерло только 10,7% больных, в то время как в группе терапии экземестаном – 13,0%. Следует, конечно, отметить, что прибавка в выживаемости без прогрессирования и увеличение непосредственной эффективности у больных, получавших эверолимус + экземестан, был сопряжен с большей частотой нежелательных явлений (см. табл. 5).

Следует отметить, что у больных, получавших комбинацию эверолимуса и экземестана, не было отмечено каких-либо не характерных для эверолимуса побочных явлений: стоматиты, утомляемость, астения, диарея, кашель, гипертермия и гипергликемия. Тщательный мониторинг во время проведения терапии эверолимусом, своевременная коррекция дозировки препарата, позволяют избежать серьезных нежелательных явлений и добиться значимого улучшения результатов лечения у этой когорты пациентов, не прибегая к переводу больных на заве-

домо более токсичную и не всегда более эффективную химиотерапию.

Новые возможности терапии третьей и более линий

Не секрет, что большинство рекомендаций, посвященных цитостатическому лечению мРМЖ, которые рано или поздно начинают получать все пациенты с этим заболеванием, заканчивались на 2-й, максимум 3-й линии терапии. Так, согласно рекомендациям NCCN v.2.2011, цитотоксическое лечение не показано в случае прогрессирования на 3 последовательных линиях химиотерапии или при ECOG 3, только паллиативная симптоматическая терапия.

Рекомендации других регулирующих комитетов, например Евросоюза (ESMO 2011), еще более расплывчаты: «целью системной терапии метастатического рака молочной железы является продление жизни и улучшение ее качества, в связи с чем предпочтение должно быть отдано последующему применению монотерапии различными препаратами, принимая во внимание тот факт, что комбинированная терапия при большем шансе на достижение эффекта сопряжена с большей токсичностью, при этом данных об увеличении выживаемости нет».

Лишь рекомендации NICE 2009 (в Соединенном Королевстве) более-менее четко прописывают последовательность использования режимов лечения для больных с диссеминированным раком молочной железы. Согласно этим рекомендациям, для большинства больных предпочтение должно быть отдано последовательному применению различных цитостатиков в монотерапии; комбинированная химиотерапия может быть использована у больных, для которых достижение непосредственного

Таблица 5.
Нежелательные явления, исследование BOLERO-2

Нежелательное явление	Эверолимус + экземестан (n=482)	Плацебо + экземестан (n=238)
Серьезных, связанных с проводимым лечением	11%	1%
Привели к прекращению терапии	19%	7%
Стоматит 3 ст.	56% 8%	11% 1%
Анемия 3-4 ст.	16% 6%	4% <1%
Одышка 3 ст.	18% 4%	9% 1%
Гипергликемия 3 ст.	13% 4%	2% <1%
Утомляемость 3 ст.	33% 4%	26% 1%
Пневмониты 3 ст.	12% 3%	Не отмечено

эффекта имеет большое клиническое значение, при условии, что они смогут перенести дополнительную токсичность. Для больных, которым не могут быть назначены антрациклины, препаратами выбора являются: I линия – доцетаксел, II линия – винорельбин или капецитабин, III линия – капецитабин или винорельбин (в зависимости от режима II линии). Гемцитабин в комбинации с паклитакселом может рассматриваться как лечебная опция только наравне с комбинацией доцетаксел + капецитабин.

Из доступных в России для лечения рака молочной железы цитостатиков только капецитабин и винорельбин имеют показания к их использованию при прогрессировании на антрациклинах и таксанах. Иксабепилон, имеющий сходные показания к применению, в настоящее время имеет одобрение к использованию для лечения мРМЖ только в США.

Тем не менее, не секрет, что вне рамок всяких рекомендаций многие пациенты получали и продолжают получать терапию 3-й, 4-й и последующих линий. В США, например, больные мРМЖ за время болезни успевают получить в среднем 4-6 линий химиотерапии. Однако до последнего времени мы не имели четких доказательств того, что какие-либо препараты, используемые после 2-х стандартных линий лечения, продлевают жизнь больных. В 2011 году такой препарат появился. Более того, он показал преимущества по сравнению со сводными результатами, отражающими рутинную практику более 2-й линии, применявшейся до сих пор.

Эрибулин (производное морской губки *Halichondria okadaei*) ингибирует микротрубочки посредством секвестрирования тубулина в неактивные конгломераты. В доклинических исследованиях была показана его эффективность в отношении клеточных линий, имеющих мутации β-тубулина, определяющих резистентность к таксанам. В двух исследованиях II фазы [17] (n=103 и n=299) у больных мРМЖ, получивших в среднем по 4 линии химиотерапии, была продемонстрирована не только непосредственная эффективность (частота объективного ответа составила 11,5% и 9,3%), но и большая для этих сроков лечения общая выживаемость (медиана составила 9,0 и 10,4 месяцев).

Полученные данные о значимом увеличении общей выживаемости послужили предпосылкой инициации рандомизированного исследования уже III фазы – исследования EMBRACE [18]. Отличительной особенностью этого исследования, ставшего, по своей сути, регистрационным для эрибулина, было то, что первичной целью являлась именно общая выживаемость больных, получивших в среднем 2-5 линий химиотерапии, обязательно включавших антрациклины и таксаны.

762 пациентки, средний возраст которых составил 55 лет (27-85), получивших в среднем по 4 линии химиотерапии (2-7), причем длительность терапии на последней линии химиотерапии составляла 3,5 месяца, были рандомизированы в соотношении 2:1 на получение эрибулина по 1,4 мг/м², дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла (n=508), и проведение оговоренной до рандомизации химиотерапии по выбору врача (n=254). Как правило, в качестве «по выбору врача» в химиотерапии использовались винорельбин, гемцитабин и капецитабин. Предшествующее лечение капецитабином, а также HER-2 статус опухоли и географический регион проведения исследования являлись стратификационными факторами. Эти факторы были выбраны для изучения различий в доступности препаратов и особенностей рутинной клинической практики в зависимости от географического региона.

HER-2+ статус опухоли был подтвержден у 16%, P9+/RP+ – у 64%, 19% больных имели опухоль с тройным негативным фенотипом. Наиболее частой локализацией метастазов были кости – у 61% и печень – у 60% больных. У более половины включенных больных имелись метастазы 3 и более локализаций.

Лечение проводилось до прогрессирования болезни либо развития непереносимой токсичности. Как уже говорилось выше, первичной целью исследования являлась общая выживаемость больных в обеих группах. Кроме того, сравнивалась выживаемость без прогрессирования, частота достижения объективного ответа и длительность ответа.

Медиана продолжительности лечения эрибулином составила 3,9 мес (0,7-16,3 мес), причем 5 и более циклов получило 59% больных. В это же время медиана дли-

Таблица 6.
Результаты исследования EMBRACE, эффективность

Результаты	Эрибулин (n=508)	Терапия «по выбору врача» (n=254)	Статистическая значимость
Общая выживаемость	13,1 мес	10,6 мес	p=0,014 HR – 0,805
1-годичная	55%	43%	
2-годичная	22%	19%	
Выживаемость без прогрессирования	3,7 мес	2,2 мес	p=0,137 HR – 0,865
1-годичная	9%	7%	
Объективный ответ	12,2%	4,7%	0,002
Контроль над болезнью	22,6%	12,8%	

тельности терапии «по выбору врача» составила 2,1 мес (0,03-21,2 мес). Ожидать значимого противоопухолевого ответа на этих сроках терапии, как правило, не приходится, тем не менее, в группе эрибулина у 12% больных, по мнению независимых экспертов, был достигнут объективный ответ (из них 3 полных ответа), а контроля над болезнью удалось добиться у 23% пациенток. Для больных, получавших терапию «по выбору врача», эти цифры были ниже: 5% – частота достижения объективного ответа и 17% – контроль над болезнью ($p=0,002$).

Медиана выживаемости без прогрессирования в обеих группах выглядит довольно грустной (3,7 месяцев при терапии эрибулином и 2,2 месяца в группе сравнения) и служит нам напоминанием о неудовлетворительных результатах лечения больных в п-ной линии терапии мРМЖ. И на этом фоне весьма неожиданными и обнадеживающими оказались результаты общей выживаемости больных, включенных в исследование. Медиана общей выживаемости составила 13,1 мес (95% ДИ 11,8 – 14,3 мес) в группе эрибулина и 10,6 мес (95% ДИ 9,3 – 12,5 мес) в группе терапии «по выбору врача»; 1-летняя выживаемость – 53,9% и 43,7%, соответственно (см. табл.6). При анализе по стратификационным группам преимущество в отношении общей выживаемости у больных в группе эрибулина сохранилось независимо от HER-2 статуса опухоли и наличия/отсутствия предшествующей терапии капецитабином.

По известным причинам, очевидно, что проведение противоопухолевого лечения больным, уже получившим 2 и более линий химиотерапии, как минимум, не должно ухудшать их качество жизни. Как и в более ранних исследованиях, и это было продемонстрировано, профиль токсичности у эрибулина хорошо управляем. Самым частым осложнением 3-4 степени у больных, получавших эрибулин, была нейтропения (45%), в то же время фебрильная нейтропения была зарегистрирована лишь в 5% случаев; прекращение лечения в связи с гематологической токсичностью потребовалось только у 4 больных. Периферическая нейропатия возникла у 35% больных в группе эрибулина, что оказалось даже несколько ниже, чем у больных, получавших в качестве терапии «по выбору врача» таксаны (45%). Лишь у 8% больных, получавших эрибулин, отмечено развитие нейропатии 3-4 степени, и только 24 (5%) больных, получавших эрибулин, были вынуждены прекратить лечение.

Несмотря на то, что те или иные нежелательные явления всех степеней были отмечены практически у всех больных, получавших эрибулин, следует отметить, что серьезные нежелательные явления возникли лишь у 25%, что оказалось сопоставимым с частотой их развития в контрольной группе (26%). Частота нежелательных явлений, потребовавших редукции дозы препаратов в обеих группах, была сопоставимой и составила 29% в группе эрибулина и 26% в группе больных, получавших терапию «по выбору врача». Отмена лечения в связи с осложнениями потребовалась у 13% и 15% больных, соответственно.

Результаты исследования EMBRACE показали, что, обладая управляемой токсичностью, эрибулин позволяет существенно увеличить общую выживаемость сильно предлеченных больных с мРМЖ по сравнению с доступными вариантами терапии. В связи с этим очень важным представляется поиск факторов, позволивших бы выделить подгруппу больных или подтипы опухоли, при которых продолжение терапии за пределами существующих стандартов приносит наибольшую пользу. Очевидно, что необходимы исследования по изучению эффективности эрибулина при более ранних стадиях болезни, а также в комбинации с таргетными препаратами.

Заключение

Также весьма неожиданными оказались данные об эффективности комбинации фульвестранта с анастрозолом в качестве первой линии терапии мРМЖ, полученные в исследовании SWOG S0226. Несмотря на то, что в исследовании был отмечен лишь тренд к увеличению общей выживаемости у больных, получивших комбинацию фульвестрант + анастрозол (47,7 месяцев против 41,3 месяца у больных группы анастрозола, $p=0,049$), среди пациенток, не получавших тамоксифен в адъювантном режиме, различия в общей выживаемости оказались более чем значимыми: 47,7 месяцев против 39,7 месяцев, $p=0,0362$. Частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставимой.

Результаты этого исследования вместе с результатами исследования BOLERO-2 в очередной раз подтверждают важность эндокринотерапии для больных с РЭ+ мРМЖ, так как правильный ее выбор влияет на продолжительность жизни больных, возможно, даже в большей степени, чем выбор химиотерапии.

Важным с нашей точки зрения является и появление в 2011 году новых рекомендаций ASCO, касающихся вопроса о необходимости выключения функции яичников в адъювантной терапии пременопаузальных больных РЭ+ мРМЖ. Несмотря на то, что данный подход достаточно распространен в нашей стране, экспертами ASCO было признано, что существовавшая на протяжении многих лет лечебная опция, предусматривающая добавление выключения функции яичников к тамоксифену, не имеет под собой оснований и использоваться не должна. Эксперты ASCO однозначно высказались за полный отказ от использования выключения функции яичников в адъювантной терапии за исключением ситуации, когда никакой другой вариант адъювантной эндокринотерапии невозможен.

Также в 2011 году появились новые рекомендации по терапии раннего рака молочной железы (консенсус St.Gallen 2011), предусматривающие окончательное разделение заболевания на несколько молекулярных подтипов, требующих разных подходов к лечению.

Таким образом, в 2011 году произошло не только появление новых подходов к лечению РМЖ, но и существенный пересмотр ранее существовавших рекомендаций, рассматривавшийся многими как аксиома.

Литература

1. *Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D. et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.2639-2648.
2. *Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.719-726.
3. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344. – P.783-792.
4. *Romond EH, Perez EA, Bryant J. et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353. – P.1673-1684.
5. *Cortés J. et al.* Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: Activity and tolerability in patients with advanced HER2- positive breast cancer // *ASCO.* – 2009. – abstr. 1022.
6. *Baselga J. et al.* Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28, №7 (March 1). – P.1138-1144.
7. *Baselga J, Cortés J, Sung-Bae Kim. et al.* Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – №2 (Jan. 12). – P.109-119.
8. *Kimberly L. Blackwell et al.* Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer // *J. Clin. Oncology.* – 2010. – Vol.28. – №7 (March 1). – P.1124-1130.
9. *Baselga J. et al.* First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer // *SABCS.* – 2010. – abstr. – S3-3.
10. *Gianni L. et al.* Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere) // *SABCS.* – 2010, abstr. S3-2.
11. *Krop IE, Mita M, Burris HA. et al.* A phase I study of weekly dosing of trastuzumab- DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2+ breast cancer // *SABCS.* – 2008, abstr. 3136.
12. *Perez EA. et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab-DM1 Versus Trastuzumab plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with No Prior Chemotherapy for Metastatic Disease: Preliminary Results of a Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 2 Study // *ESMO.* – 2010, abstr. LBA3.
13. *Hurvitz S. et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab plus docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer // *ECCO-ESMO Meeting.* – 2011. – abstr. 5001.
14. *Baselga J, Semiglazov V, Peter van Dam et al.* Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared With Placebo Plus Letrozole in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – Vol.27. – P.2630-2637.
15. *Bachelot T, Bourgier C, Cropet C. et al.* TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients with Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer with Prior Exposure to Aromatase Inhibitors // *SABCS.* – 2010. – abstr. S1-6.
16. *Baselga J, Campone M, Piccart M. et al.* Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366, №6 (Feb. 13). – P.520-529.
17. *Vabdat LT, Puitt B, Fabian CJ. et al.* Phase II Study of Eribulin Mesylate, a Halichondrin B Analog, in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.2954-2961.
18. *Cortés J, Vabdat LT, Blum J. et al.* Phase II Study of the Halichondrin B Analog Eribulin Mesylate in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.3922-3928.
19. *Cortés J, O'Shaughnessy J, Loesch D. et al.* Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // *Lancet.* – 2011. – Vol.377. – P.914-923.
20. *Mebhta RS. et al.* A Phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226 // *SABCS.* – 2011. Abstract S1-1.