

ФГБНУ
«РОИЦ им. Н.Н. Блохина»,
Москва

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2014 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Л.Г. Жукова

В отличие от нескольких предшествующих лет, когда в арсенал терапии рака молочной железы один за другим вошло несколько новых препаратов, 2014 год стал не менее важным, так как мы получили обновленные алгоритмы терапии рака молочной железы, как HER-2 положительного, так и HER-2 негативного. В 2014 году были представлены зрелые результаты исследований, позволяющих по-другому оценить значение овариальной супрессии в адъювантной терапии раннего рака молочной железы у женщин в менопаузе как гормон-позитивного, так и гормон-негативного. Помимо этого расширились возможности терапии гормон-позитивного метастатического рака молочной железы за счет нового препарата из группы ингибиторов циклин-киназ 4 и 6 – палбоциклиба.

HER-2 позитивный рак молочной железы. Результаты финального анализа исследования CLEOPATRA

Новые препараты, вошедшие за последнее десятилетие в повседневную практику, изменили судьбу больных раком молочной железы. Наиболее значимые успехи были достигнуты в лечении HER-2 + рака молочной железы. На сегодняшний день больные HER-2 позитивным раком молочной железы имеют уже, как минимум, 4 линии терапии. Это стало возможным с появлением и введением в рутинную практику таких препаратов как трастузумаб, лапатиниб, T-DM1 и пертузумаб (последние два, пока недоступные в России).

В 2012 году комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела была одобрена FDA, а чуть позднее и регуляторными органами других стран в качестве возможного варианта терапии первой линии распространенного HER-2+ рака молочной железы. Заключительный анализ выживаемости в рамках исследования CLEOPATRA был проведен в феврале 2014 года, после достижения медианы наблюдения 50 месяцев. Результаты этого анализа были представлены и доложены S.Swain на ESMO 2014 [1] и опубликованы в марте 2015 года [2].

С февраля 2008 по июль 2010 в исследование было включено 808 больных с подтвержденным в центральной лаборатории HER-2+ распространенным раком молочной железы, ранее не получавших терапии по поводу метастатической болезни. Висцеральные метастазы имели 630 больных (88,0%). На момент финального анализа медиана наблюдения в группе пертузумаба составила 49,5 месяца и 50,6 месяца в контрольной группе. Следует отметить, что после промежуточного анализа общей выживаемости (ОВ) в мае 2012 года и раскрытия кодов рандомизации 48 больных (11%) из контрольной группы начали получать пертузумаб, однако данные выживаемости этих больных не учитывались при финальном анализе.

К февралю 2014 года было зафиксировано 389 случаев смерти: 168 (41,8%) в группе терапии пертузумабом и 221 случай (54,4%) в контрольной группе (HR-0,68; 95% ДИ 0,56-0,84; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости в контрольной группе составила 40,8 месяцев, по сравнению с 56,5 месяцами в исследовательской группе, которые получили трастузумаб, пертузумаб и доцетаксел. Различия составили 15,7 месяцев.

1-годичная общая выживаемость в группе пертузумаба составила 94,4%, по сравнению с 89% в контрольной группе; 2-летняя общая выживаемость 80,5% и 69,7%, соответственно; 3-летняя – 68,25 и 54,3%, соответственно, а 4-летняя – 57,6% и 45,4%, соответственно.

Данные о выживаемости без прогрессирования (ВБП) остались неизменными с момента анализа в мае 2012 года. По оценке исследователей, добавление пертузумаба позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования на 6,3 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,7 месяцев в группе терапии пертузумабом и 12,4 месяцев в контрольной группе (HR – 0,68; 95% ДИ 0,58-0,80) [3].

Медиана длительности эффекта (оценивалась только у больных с подтвержденной частичной или полной ремиссией) составила 20,2 месяца в группе пертузумаба и всего лишь 12,5 месяцев в контрольной группе [2].

При заранее запланированном подгрупповом анализе были получены следующие результаты:

- в подгруппе без предшествующей терапии трастузумабом – увеличение медианы ВВП до 21,6 месяцев в группе пертузумаба по сравнению с 12,6 месяцами в контрольной группе (HR – 0,60; 95% ДИ 0,43-0,83; $p < 0,001$) [3].

- у пациентов с метастазами в головной мозг – увеличение медианы ВВП в группе терапии пертузумабом до 15 месяцев по сравнению с 11,9 месяцами в контрольной группе (HR – 0,58; 95% ДИ 0,39-0,85; $p = 0,0049$) и увеличение медианы ОВ до 34,4 месяца против 26,3 месяца, соответственно (HR – 0,66; 95% ДИ 0,39-1,11; $p = 0,1139$) [4].

- в подгруппе пожилых пациентов (≥ 65 лет) – более чем двукратное увеличение ВВП в группе пертузумаба: 21,6 месяцев против 10,4 месяцев (HR – 0,52; 95% ДИ 0,31-0,86; $p = 0,0098$) [5].

При значительных сроках наблюдения за больными в рамках исследования не было получено данных о кумулятивной токсичности в отношении нейтропении (в т.ч. и фебрильной) и диареи, в группе пертузумаба был зарегистрирован лишь 1 новый случай симптомной желудочковой дисфункции (после 40 мес наблюдения), который разрешился. Снижение ФВ ЛЖ было обратимо в 88% случаев [6].

Полученные в исследовании CLEOPATRA результаты свидетельствуют о безусловном успехе в лечении HER-2+ рака молочной железы, когда появление одного нового препарата позволило добиться прибавки в общей выживаемости, сопоставимой с медианой продолжительности жизни больных метастатическим раком молочной железы всего 20 лет назад.

Новое в лечении гормон-позитивного рака молочной железы

Адьювантная эндокринотерапия тамоксифеном являлась стандартом для женщин с гормон-позитивным раком молочной железе в пременопаузе, на протяжении последних 15 лет [7,8]. Значение подавления функции яичников у пременопаузальных женщин, получавших в адьювантной терапии тамоксифен, длительное время оставалось до конца не определенным. В ряде исследований была продемонстрирована корреляция между подавлением овариальной функции на фоне химиотерапии и снижением риска прогрессирования [9]. В то же время стало очевидным, что вероятность достижения стойкой овариальной супрессии только вследствие проведения химиотерапии у очень молодых пациенток оказалась весьма незначительной [10,11]. До последнего времени овариальная супрессия не являлась рутинной рекомендацией для адьювантной терапии женщин в пременопаузе. В 2003 г. международной группой по изучению рака молочной железы (IBCSG) было инициировано два рандомизированных исследования III фазы (SOFT и TEXT), основной целью которых было определить значение овариальной супрессии в адьювантной терапии раннего рака молочной железы у женщин в пременопаузе.

В оба исследования включались пациентки, прооперированные по поводу раннего гормон-позитивного инвазивного рака молочной железы, имеющие доказанную сохраненную функцию яичников. В исследование TEXT было включено 2672 пациентки, а в исследование SOFT – 3066 пациенток. После достижения медианы наблюдения 67-68 месяцев было проведено два объединенных анализа: первый из них ($n = 4690$) имел цель сравнить выживаемость и безопасность лечения при использовании овариальной супрессии в комбинации с экземеостаном или тамоксифеном, а второй – сравнить эффективность и безопасность назначения только тамоксифена и комбинации овариальной супрессии с тамоксифеном или экземеостаном.

Дизайн исследования TEXT предусматривал рандомизированное в соотношении 1:1 использование в качестве адьювантной эндокринотерапии овариальной супрессии в комбинации либо с экземеостаном по 25 мг в сутки, либо тамоксифеном по 20 мг в сутки на протяжении 5 лет. В качестве варианта овариальной супрессии использовалось назначение трипторелина (синтетического аналога гонадотропин рилизинг-гормона) по 3,75 мг внутримышечно каждые 4 недели на протяжении 5 лет. Выполнение овариэктомии или лучевое выключение функции яичников допускалось не ранее чем через 6 месяцев использования трипторелина. Эндокринотерапия трипторелином начиналась в течение 12 недель после радикального хирургического вмешательства, причем в случае необходимости дополнительного использования адьювантной химиотерапии, одновременно с ней. Прием тамоксифена или экземеостана начинался через 6-8 недель использования трипторелина в случае отсутствия необходимости назначения химиотерапии либо после ее окончания. Все включенные пациентки были стратифицированы в зависимости от наличия или отсутствия пораженных лимфоузлов и необходимости назначения адьювантной химиотерапии.

В исследование III фазы SOFT было включено 3066 женщин, прооперированных по поводу раннего гормон-позитивного рака молочной железы, имеющих доказанную сохраненную функцию яичников после завершения нео- или адьювантной химиотерапии либо имеющих показания для назначения в качестве адьювантной терапии только тамоксифена. Пациентки были рандомизированы в три группы: монотерапии тамоксифеном в течение 5 лет, комбинации тамоксифена в течение 5 лет и овариальной супрессии и комбинации экземеостана в течение 5 лет и овариальной супрессии. Под овариальной супрессией подразумевалась либо овариэктомия, либо лучевое выключение функции яичников, либо назначение на протяжении 5 лет синтетического аналога гонадотропин рилизинг-гормона – трипторелина ацетата или памоата по 3,75 мг, каждые 4 недели. Все включенные пациентки были стратифицированы в зависимости от проведения им адьювантной химиотерапии, наличия метастазов в регионарных лимфоузлах и варианта овариальной супрессии.

Первичной целью обоих исследований являлась безрецидивная выживаемость (БРВ), оцениваемая как время от рандомизации до развития местного рецидива или отдаленных метастазов, рака в другой молочной железе, другого злокачественного новообразования или смерти по любой причине. В качестве вторичных целей оценивалась выживаемость до развития местного рецидива или отдаленных метастазов рака молочной железы и общая выживаемость, а также безопасность проводимого лечения.

В первый анализ [12] было включено 4690 пациенток, получавших в обоих исследованиях либо экземестан с овариальной супрессией (n=2359), либо тамоксифен с овариальной супрессией (n=2359). Средний возраст женщин, включенных в этот анализ, составил 43 года, при этом 10% (n=470) были в возрасте до 35 лет. Пораженные л/у имели 42,2% пациенток (n=1978), размеры первичной опухоли более 2 см – 36,1% (n=1694), HER-2 позитивный статус опухоли – 12,1% (n=567). Среднее время до начала адъювантной эндокринотерапии от момента операции составило 1,6 мес. Химиотерапию получало 57,4%, из них 34,3% - в рамках исследования TEXT и 23,2% - в рамках исследования SOFT. 42,6% пациенток не получали адъювантной химиотерапии, причем среди этих больных поражение регионарных л/у имели 20,7% в исследовании TEXT, и только 8,3% в исследовании SOFT.

При медиане наблюдения 68 месяцев у 514 пациенток (11%) было зафиксировано наступление либо рецидива рака молочной железы (как местного, так и в виде отдаленных метастазов), либо развитие инвазивного рака второй молочной железы или другой злокачественной опухоли, либо смерть. 5-летняя БРВ у больных в группе терапии экземестан + овариальная супрессия составила 91,1% (95% ДИ 89,7-92,3%) по сравнению с 87,3% (95% ДИ 85,7-88,7%) в группе терапии тамоксифеном с овариальной супрессией. Различия оказались статистически достоверными: HR – 0,72; 95%ДИ 0,60-0,85; p<0,001. Следует отметить, что в 60,1% случаев событием для оценки безрецидивной выживаемости являлось прогрессирование рака молочной железы и лишь 13,6% - развитие второй злокачественной опухоли.

5-летняя выживаемость без проявлений рака молочной железы также оказалась лучше в группе терапии экземестаном с овариальной супрессией – 92,8%, по сравнению с 88,8% в группе тамоксифен + овариальная супрессия (HR – 0,66; 95% ДИ 0,55-0,80; p<0,001). Среди пациенток, не получавших химиотерапию, 5-летняя выживаемость без проявлений рака молочной железы составила 97,6% в рамках исследования TEXT и 97,5% - в исследовании SOFT.

На момент анализа было зафиксировано 194 смерти (4,1%), 7 из них не были связаны ни с ранее имевшимся раком молочной железы, ни с развитием рака другой молочной железы. 5-летняя общая выживаемость в обеих лечебных подгруппах практически не различалась: 95,9% в группе экземестан + овариальная супрессия и 96,9% - в группе тамоксифен + овариальная супрессия.

Таким образом, по результатам этого анализа было продемонстрировано достоверное улучшение на 4% 5-летней выживаемости без проявлений рака молочной железы при использовании в качестве адъювантной эндокринотерапии комбинации овариальной супрессии экземестаном по сравнению с комбинацией овариальной супрессии и тамоксифена. В тоже время различий в 5-летней общей выживаемости отмечено не было. Следует отметить, что несмотря на сопоставимую частоту развития нежелательных явлений 3-4 степени выраженности (30,6% в группе с экземестаном и 29,4% в группе с тамоксифеном), их спектр и частота различались. Так, в группе терапии с экземестаном достоверно чаще встречались такие нежелательные явления как развитие остеопороза (снижение минеральной костной плотности менее -2,5) - 13,2% по сравнению с 6,4% в группе тамоксифена, костно-мышечные симптомы 3-4 степени - 11% и 5,2%, соответственно, переломы – 6,8% по сравнению с 5,2% в группе терапии тамоксифеном с овариальной супрессией. Также значимо чаще при использовании экземестана с овариальной супрессией встречались и такие нежелательные явления как сухость слизистой влагалища 52,4% по сравнению с 47,4% в группе терапии тамоксифеном + овариальная супрессия и снижение либидо в той или иной степени выраженности: у 45% в группе с экземестаном и у 40,9% - в группе с тамоксифеном. В тоже время приливы и различные тромбоэмболические осложнения чаще встречались у пациенток, получавших овариальную супрессию с тамоксифеном. У 12% пациенток, получавших овариальную супрессию с тамоксифеном, по сравнению с 10% получавших овариальную супрессию с экземестаном было отмечено развитие приливов 3-4 степени. Тромбо-эмболические осложнения 3-4 степени были зафиксированы у 2,2% и 1,0%, соответственно [13].

Полученные результаты могли оказать значимое влияние на принятие решения о варианте адъювантной терапии преремнопаузальных пациенток с гормоно-позитивным раком молочной железы. В связи с этим мы с нетерпением ожидали результатов второго анализа, по результатам исследования SOFT, предусматривающего группу сравнения монотерапией тамоксифеном. В декабре 2014 года результаты этого анализа были представлены на конференции в Сан Антонио (SABCS 2014).

В исследование SOFT с декабря 2003 по январь 2011 было включено 1021 пациенток в группу терапии тамоксифеном, 1024 – тамоксифеном с овариальной супрессией и 1021 получили адъювантную терапию экземестаном с овариальной супрессией. В первый запланированный анализ, при медиане наблюдения 67 месяцев, вошли 2033 женщины, получавшие тамоксифен с или без овариальной супрессии [14]. Средний возраст этих пациенток составил 43 года, причем 11,5% (n=233) были в возрасте до 35 лет. Важно отметить, что 46,7% женщин не получали адъювантной химиотерапии, а 53,3% имели сохраненную функцию яичников после окончания адъювантной химиотерапии. Пораженные лимфоузлы имели 34,9% (n=709), размеры опухоли более 2 см – 31,9%

($n=649$), HER-2 позитивный статус опухоли – 11,6% ($n=236$), адъювантную химиотерапию получили 1084 пациенток.

Добавление овариальной супрессии к тамоксифену не привело к достоверному увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости в общей популяции – абсолютные различия составили 2,1%: 86,6% против 84,7% при монотерапии тамоксифеном (HR – 0,83; 95% ДИ 0,66-1,04; $p=0,10$). При сравнении же 5-летней безрецидивной выживаемости между группам монотерапии тамоксифеном и группой овариальной супрессии с экземестаном, различия оказались более значимыми: 84,7% против 89%, соответственно (HR – 0,68; 95% ДИ 0,53-0,86).

Очевидно, что пациентки, не получавшие адъювантную химиотерапию, имели более благоприятные характеристики, обуславливающие меньший риск прогрессирования: 90% были в возрасте ≥ 40 лет, 91% не имели пораженных лимфоузлов, опухоль ≤ 2 см была у 85% пациенток и у 41% имела 1 степень злокачественности. Различия 5-летней выживаемости без проявлений рака молочной железы у этих пациенток были незначимыми, причем между всеми тремя подгруппами: 95,8% - в группе терапии тамоксифеном, 95,1% - в группе овариальной супрессии с тамоксифеном и 97,1% - в группе овариальной супрессии с экземестаном.

Однако, для пациенток, имеющих характеристики болезни, определяющие более высокий риск возврата болезни, и, следовательно, требующих назначения адъювантной химиотерапии и остающихся после ее окончания премепаузальными, добавление овариальной супрессии достоверно улучшает выживаемость. 5-летняя выживаемость без проявлений рака молочной железы, у пациенток, получавших химиотерапию, составила: 82,5% в группе овариальной супрессии с тамоксифеном, 78,0% - в группе монотерапии тамоксифеном. и 85,7% - в группе овариальной супрессии с экземестаном.

Аналогичные различия в пользу комбинации овариальной супрессии с экземестаном были получены и при анализе выживаемости у больных в возрасте до 35 лет ($n=233$). Среди этой особой подгруппы пациенток, 94% из которых получили химиотерапию, 5-летняя выживаемость без проявлений рака молочной железы составила: 67,7% в группе монотерапии тамоксифеном, 78,9% - комбинации овариальной супрессии и тамоксифена и 83,4% при использовании овариальной супрессии и экземестана.

Таким образом, для пациенток, имеющих более высокий риск прогрессирования и остающихся премепаузальными после окончания химиотерапии, добавление овариальной супрессии к тамоксифену позволило получить 4,5% прибавки (в абсолютном значении), а к экземестану – 7,7% прибавки (в абсолютном значении) 5-летней выживаемости без проявлений рака молочной железы.

При оценке нежелательных явлений, добавление овариальной супрессии к тамоксифену ожидаемо увеличило частоту и степень выраженности приливов -

93% и 80%, соответственно, всех степеней и 13% против 8% – 3-4 степени; развития остеопароза – 20% против 12%, соответственно; снижение либидо – 47% и 42%, соответственно и развитие гипергликемии – 5% против 2%.

Оценка общей выживаемости в подобных исследованиях при столь малых сроках наблюдения весьма затруднительна. На момент анализа 5-летняя общая выживаемость составила 96,7% в группе комбинации овариальной супрессии и тамоксифена и 95,1% - в группе монотерапии тамоксифеном (HR – 0,74; 95% ДИ 0,51-1,09; $p=0,13$), при этом следует отметить, что 90% смертей были зарегистрированы в группе пациенток, получавших химиотерапию.

Результаты исследований TEXT и SOFT подтверждают, что тамоксифен в монотерапии по-прежнему является вариантом выбора адъювантной эндокринотерапии у женщин в пременопаузе ранним гормон-позитивным раком молочной железы, имеющих низкий риск прогрессирования. При высоком риске прогрессирования у женщин, сохранивших после химиотерапии премепаузальный статус, следует рассматривать варианты эндокринотерапии с овариальной супрессией, правда ценой более высокой токсичности, обусловленной искусственной менопаузой.

Неожиданными оказались результаты исследования III фазы POEMS[15], основной целью которого являлась оценка частоты сохраняющегося подавления функции яичников в течение 2 лет при использовании гoserилина (агонист-антагонист гонадотропин- рилизинг гормона) у женщин, получающих адъювантную циклофосфамид-содержащую химиотерапию по поводу раннего гормон-негативного рака молочной железы. 257 женщин в пременопаузе (возраст менее 50 лет и уровень фолликуло-стимулирующего гормона, соответствующий функционально активным яичникам) с подтвержденным гормон-негативным раком молочной железы были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу, получавшую гoserилин по 3,6 мг подкожно на протяжении всех курсов химиотерапии (первая инъекция выполнялась за 1 неделю до начала химиотерапии, а последняя – в течение 2 недель до или после последнего курса химиотерапии) и группу химиотерапии без использования гoserилина. Предусматривалась стратификация пациенток в зависимости от возраста (< 40 лет и 40-49 лет) и длительности химиотерапии (3-4 курса и 6-8 курсов), а также наличия в режиме антрациклинов. Допускалось использование трастузумаба в случае подтвержденного HER-2 позитивного статуса опухоли. К 2 годам наблюдения функция яичников считалась подавленной при аменорее 6 и более месяцев и уровне ФСГ, соответствующем менопаузальному. Из анализа были исключены пациентки, которым по тем или иным причинам была выполнена гистерэктомия и/или овариэктомия. Дополнительно оценивалась вероятность забеременеть в течение 5 лет, а также безрецидивная и общая выживаемость. На ASCO 2014 были представлены результаты этого исследования (Moore H,

et al. ASCO 2014. Abstract LBA505), которые оказались очень неоднозначными. В анализ вошло 218 пациенток, медиана наблюдения на момент анализа составила 4,1 лет. Частота сохранения подавления функции яичников через 2 года была оценена лишь у 135 пациенток: у 22% женщин в группе химиотерапии без гoserелина было подтверждено нарушение функции яичников, в то время как в группе с гoserилином менструальная функция не восстановилась только у 8% (HR – 0,30; 95% ДИ 0,10-0,87; $p=0,01$).

За время наблюдения у 34 пациенток (из 218 вошедших в анализ) наступила как минимум одна беременность: 12 беременностей (11%) в группе без гoserелина и 22 беременности (21%) в группе химиотерапии с гoserилином (HR – 2,45; 95% ДИ 1,09-5,51; $p=0,03$). Частота осложнений течения беременностей была сопоставима в обеих подгруппах. За время наблюдения у женщин группы терапии без гoserелина родилось 12 детей, а в группе с гoserилином – 18. На момент публикации еще 8 женщин были беременны: 3 и 5, соответственно в группах без и с использованием гoserелина во время химиотерапии.

Весьма неожиданными оказались результаты анализа безрецидивной и общей выживаемости у пациенток, включенных в это исследование. На момент анализа в группе терапии без гoserелина у 24 пациенток было зафиксировано прогрессирование болезни или смерть, в ТОО время как в группе терапии с гoserилином – только у 12. 4-летняя безрецидивная выживаемость в подгруппах с и без использования гoserелина составила 89% и 78%, соответственно (скорректированное значение HR – 0,49; 95% ДИ 0,24-0,97; $p=0,04$). Аналогичные различия были отмечены и в отношении 4-летней общей выживаемости: 92% в группе терапии с гoserилином против 82% - в группе химиотерапии без гoserелина (скорректированное значение HR – 0,43; 95% ДИ 0,18-1,00; $p=0,05$).

Исследование POEMS является самым большим по числу включенных больных и имеет наибольшие сроки наблюдения. Как и в ряде других исследований [16, 17, 18], в нем было еще раз подтверждено, что гoserилин достоверно увеличивал вероятность сохранения овариальной функции после проведения циклофосфамид-содержащей химиотерапии, а также вероятность и сам факт наступления беременности. Выявленное же увеличение безрецидивной и общей выживаемости в группе терапии с гoserилином требует более детального анализа подгрупп и дальнейших исследований.

На AACR 2014 были представлены результаты исследования PALOMA-1, ставшего регистрационным для нового класса препаратов для лечения гормон-положительного рака молочной железы, ингибитора циклин-зависимой киназы (CDK 4/6), палбоциклиба [19].

В регистрационное исследование PALOMA-I было включено 165 больных распространенным гормон-положительным HER2-негативным РМЖ, ранее не получавших лечения по этому поводу. Пациенты рандомизировались

на получение летрозолола в комбинации с палбоциклибом (125 мг в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом) или летрозолола с плацебо. На момент финального анализа выживаемость без прогрессирования, являвшаяся первичной целью исследования, составила в группе палбоциклиба 20,2 (95% ДИ 13,8-27,5) месяца, против 10,2 (95% ДИ 5,7-12,6) месяца (HR – 0,488; [95% ДИ 0,319 – 0,748; $p=0,0004$]). На момент финального анализа данные по общей выживаемости были незрелыми, т.к. произошло лишь 37% событий, необходимых для анализа.

Комбинация палбоциклиба и летрозолола имеет благоприятный профиль безопасности. Наиболее частые нежелательные явления в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозололом включали нейтропению, лейкопению, утомляемость и анемию. Нейтропения, наблюдавшаяся в группе комбинированной терапии в исследовании PALOMA-1, была преимущественно 1-2 степени выраженности и хорошо управляемой посредством своевременной редукции дозы палбоциклиба. Несмотря на то, что в 48% случаев нейтропении была 3 степени, а в 4,6% - 4 степени, случаев фебрильной нейтропении ни в одной из групп исследования отмечено не было.

В феврале 2015 года палбоциклиб был одобрен для лечения распространенного гормон-положительного рака молочной железы в комбинации с летрозололом в качестве первой линии лечения у женщин в постменопаузе. Его регистрация вызывает смешанные чувства. С одной стороны, препарат является первым из класса ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK 4/6), что открывает новое направление в лечении РМЖ. С другой стороны, финальные результаты регистрационного исследования оказались гораздо более скромными, чем предварительные данные, сообщавшие о достижении рекордной медианы времени до прогрессирования при использовании комбинации палбоциклиба и ингибиторов ароматазы, составившей 26 месяцев.

Таким образом, 2014 год оказался важным для всех подтипов рака молочной железы. Наиболее значимые изменения произошли в области лечения гормон-положительного РМЖ. Наконец-то мы получили ответы на существовавший с 90-х годов прошлого столетия вопрос о роли выключения яичников, что привело к изменению существующих стандартов адъювантной терапии больных в пременопаузе. Также появился новый класс препаратов – ингибитор CDK 4/6 для лечения РЭ+ рака молочной железы.

На основании приведенных выше и ряда других исследований в 2014 году были обновлены рекомендации ASCO по лечению метастатического рака молочной железы как HER-2 положительного [20], так и HER-2 негативного [21].

Все перечисленные достижения являются существенными шагами в сторону улучшения результатов лечения рака молочной железы.

Список литературы

1. Swain S. et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) // European Society for Medical Oncology. – 2014. – abstr. 3500 PR.
2. Swain S.M. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // New England Journal of Medicine. – 2015. – Т. 372. – №8. – С.724-734.
3. Swain S.M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study // The lancet oncology. – 2013. – Т.14. – №6. – С.461-471.
4. Swain S.M. et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA // Annals of Oncology. – 2014. – Т. 25. – №6. – С. 1116-1121.
5. Miles D. et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA) // Breast cancer research and treatment. – 2013. – Т.142. – №. 1. – С. 89-99.
6. Swain S.M. et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // The oncologist. – 2013. – Т.18. – №3. – С. 257-264.
7. Eifel P., Axelson J.A., Costa J. et al. Na-tional Institutes of Health Consensus De-velopment Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000 // J. Natl. Cancer. Inst. – 2001. – Vol.93. – P.979-989.
8. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., Senn H.J. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.3817-3827.
9. Pagani O.O., Neill A., Castiglione M. et al. Prognostic impact of amenorrhoea af-ter adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axil-lary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI // Europ. J. Cancer. – 1998. – Vol.34. – P.632-640.
10. International Breast Cancer Study Group. Tamoxifen after adjuvant chemo-therapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: Inter-national Breast Cancer Study Group Trial 13-93 // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.1332-1341.
11. Swain S.M., Jeong J.-H., Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose // N. Engl. J. Med. 2010. – Vol.363. – P.2268-2270.
12. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.371. – P.107-118.
13. Bernhard J., Luo W., Ribi K. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC) // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – P.557. abstract. [PubMed: 24419112.
14. Prudence A., Francis M.D., Meredith M. Regan, Sc.D. et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol.372. – P.436-46.
15. Moore, Halle C.F. et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy // New England Journal of Medicine 372.10. – 2015. – P.923-932.
16. Gerber B., von Minckwitz G., Stehle H. et al. Effect of luteinizing hormone-re-leasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.2334-2341.
17. Munster P.N., Moore A.P., Ismail-Khan R. et al. Randomized trial using gonado-tropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemo-therapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30. – P.533-538.
18. Elgindy E.A., El-Haieq D.O., Khorsbid O.M. et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol.121. – P.78-86.
19. Finn R.S. et al. AACR Annual Meeting. Abstract CT101 // Presented April 6, 2014.
20. Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Jeffrey J. Kirshne et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology ClinicalPractice Guideline // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – P.2078-2099.
21. Ann H. Partridge, R. Bryan Rumble, Lisa A. Carey et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 –Negative (or unknown) a dvanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – P. 3307-3329.