

Среди гетерогенной группы новообразований грудной железы наиболее сложную терапевтическую проблему представляют опухоли с тройным негативным иммуногистохимическим фенотипом (тройной негативный рак грудной железы – ТНРГЖ). Этот подтип характеризуется отсутствием классических терапевтических мишеней – рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2, что существенно ограничивает возможности терапии. Сегодня не существует стандарта для лечения таких больных, однако результаты последних исследований вселяют надежду найти возможные подходы к терапии ТНРГЖ.

Частота встречаемости тройного негативного иммуногистохимического фенотипа среди всех опухолей составляет 15-24%; среди HER2-негативных опухолей 56% имеют агрессивное течение, из них в более чем 40% случаев речь идет ТНРГЖ. Молекулярно-генетический анализ свидетельствует о том, что 70% опухолей с тройным негативным иммуногистохимическим фенотипом являются базальноподобными, остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы. Гистологически в большинстве случаев ТНРГЖ представлен протоковым вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медулярным.

ТНРГЖ чаще встречается у женщин молодого возраста. Отличительными его особенностями являются высокая пролиферативная активность, раннее развитие метастазов в региональных лимфоузлах, агрессивное течение и, как следствие, неблагоприятный прогноз. Так, по данным R. Dent и соавт. (2007), медиана времени от выявления прогрессирования процесса до смерти при ТНРГЖ составляет 9 мес по сравнению с 22 мес при люминальных типах.

Неблагоприятное течение ТНРГЖ подчеркивает значимость поиска эффективных методов системной терапии. При ограниченных возможностях терапевтического воздействия в качестве перспективной мишени для таргетной терапии при ТНРГЖ был рассмотрен эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), играющий важную роль в процессах ангиогенеза. Согласно современным представлениям VEGF влияет на способность опухоли к росту и метастазированию. Благодаря целенаправленному воздействию на VEGF с помощью моноклональных антител (бевацизумаба) удается контролировать рост опухоли и процесс метастазирования, практически не усугубляя побочное действие химиотерапии. Результаты исследований подтвердили значимую роль бевацизумаба в терапии HER2-негативного метастатического рака грудной железы (МРГЖ), включая метастатический ТНРГЖ.

В исследовании III фазы E2100 впервые изучалась эффективность бевацизумаба в комбинации с паклитакселом в терапии первой линии у пациенток с HER2-негативным МРГЖ, включая ТНРГЖ (R. Gray et al., 2009). В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 722 ранее не получавшие лечение пациентки с местнораспространенным и МРГЖ. Пациентки были разделены на две группы: в первой применялась комбинация паклитаксела и бевацизумаба, во второй – только паклитаксел. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед до начала прогрессирования заболевания. При приеме комбинации паклитаксела и бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,3 мес, в то время как аналогичный показатель в группе пациенток, получавших только паклитаксел, составил 6,7 мес. В исследовании E2100 показано снижение риска прогрессирования заболевания у больных, получавших комбинацию бевацизумаба и паклитаксела, на 52%. Клиническая эффективность данной комбинации в первой линии терапии была доказана как в общей популяции пациенток с МРГЖ, так и в популяции больных ТНРГЖ. Благодаря проведению комбинированной терапии бевацизумабом и паклитакселом достигнуто удвоение продолжительности ВБП до 11,4 мес в общей популяции и до 10 мес при ТНРГЖ. Немаловажно, что в популяции больных ТНРГЖ под воздействием комбинированной терапии частота общего ответа была удвоена. Также

Проблема трижды негативного рака грудной железы: возможные варианты решения

достигнуто увеличение общей выживаемости (ОВ) в течение года (рис. 1).

Последующее исследование III фазы RIBBON-1 подтвердило преимущества применения бевацизумаба при HER2-негативном МРГЖ, включая ТНРГЖ (N.J. Robert, et al., 2011). В этом исследовании впервые было показано клиническое преимущество использования комбинации бевацизумаба и капецитабина в терапии первой линии распространенного МРГЖ. В исследовании приняли участие 1237 пациенток с HER2-негативным местнораспространенным или МРГЖ, ранее не получавших химиотерапию. В когорту капецитабина включили 615 пациенток.

Показано, что бевацизумаб в комбинации с капецитабином повышает ВБП и частоту ответа на лечение в общей популяции пациенток с HER2-негативным МРГЖ. В группе, получавшей комбинированную терапию бевацизумабом и капецитабином, отмечено снижение риска прогрессирования на 31% (рис. 2). Эти же преимущества наблюдали в субпопуляции ТНРГЖ.

В целом данные, полученные в ходе исследования RIBBON-1, подтвердили результаты E2100, а также позволили утверждать, что терапия бевацизумабом в сочетании с капецитабином является подходящим режимом лечения для пациенток с HER2-негативным МРГЖ в тех случаях, когда терапия таксаном/антациклином является неуместной.

Новые ценные данные, способные пролить свет на подходы к терапии ТНРГЖ, были получены в международном исследовании IMELDA, результаты которого впервые были озвучены в 2014 г. на конгрессе ESMO и впоследствии опубликованы в журнале The Lancet (J. Gligorov, D. Doval, J. Bines et al., 2014). В исследовании III фазы IMELDA изучалась эффективность поддерживающей терапии бевацизумабом и капецитабином после первоначального лечения бевацизумабом и доцетакселом у пациенток с HER2-негативным МРГЖ. Оценивалась целесообразность

переключения больных, продолжающих терапию ингибиторами VEGF, на менее токсичный режим химиотерапии с другим механизмом действия с целью обеспечения большей эффективности поддерживающего лечения. Предполагалось, что после исходного режима, включавшего бевацизумаб и доцетаксел, добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом (продолжающейся до наступления прогрессирования заболевания) поможет улучшить ВБП.

Результаты исследования показали, что комбинация бевацизумаба с химиотерапией первой линии значительно улучшает ВБП у пациенток с HER2-негативным МРГЖ. Преимущество бевацизумаба наиболее выражено при комбинированной терапии таксанами. В то же время кумулятивная токсичность не позволяет продолжать лечение таксанами до наступления прогрессирования заболевания.

В исследовании приняли участие пациентки с подтвержденным HER2-негативным МРГЖ, которые получили от 3 до 6 циклов первой линии терапии бевацизумабом (15 мг/кг) и доцетакселом (75-100 мг/м²) каждые 3 нед. Больные без прогрессирования заболевания были рандомизированы (1:1) в группы, получавшие только бевацизумаб или комбинацию препаратов (бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 1-й день; капецитабин 1000 мг/м² дважды в сутки по схеме с 1-го по 14-й день каждые 3 нед) до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась ВБП с момента рандомизации.

В исследование были включены 287 пациенток в период с 16 июля 2009 г. до 7 марта 2011 г. Набор в группы был прекращен досрочно в связи тем, что Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) 28 февраля 2011 г. комбинация бевацизумаба с доцетакселом была отозвана для терапии МРГЖ. Начальный этап лечения успешно завершили 185 (65%) пациенток, которые были рандомизированы для фазы поддерживающей терапии (2 больных из этой группы не получили лечения). Медиана продолжительности первоначальной терапии доцетакселом и бевацизумабом составила 6 циклов. Наиболее распространенной причиной прекращения первоначального лечения было прогрессирование заболевания.

В фазе поддерживающей терапии ее продолжительность была выше в группе комбинированной терапии, чем в группе, получавшей только бевацизумаб. На момент завершения исследования (4 октября 2013 г.) медиана продолжительности наблюдения в период поддерживающего лечения составила 30,4 мес в группе, получавшей только бевацизумаб, и 31,6 мес в группе комбинированной терапии.

Показано, что увеличение продолжительности первой линии химиотерапии у больных МРГЖ приводит к повышению ОВ и улучшению показателей выживаемости без прогрессирования. ВБП достоверно увеличилась в группе бевацизумаба и капецитабина (медиана 11,9 мес; 95% ДИ 9,8-15,4) по сравнению с таковым показателем в группе монотерапии бевацизумабом (медиана 4,3 мес; 95% ДИ 3,9-6,8; ОР 0,38; 95% ДИ 0,27-0,55; p<0,0001; рис. 3).

Медиана ОВ составила 23,7 мес (18,5-31,7) в группе монотерапии бевацизумабом и 39,0 мес (95% ДИ 32,3 – не достигнут) в группе бевацизумаба и капецитабина (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26-0,69; p=0,0003; рис. 4).

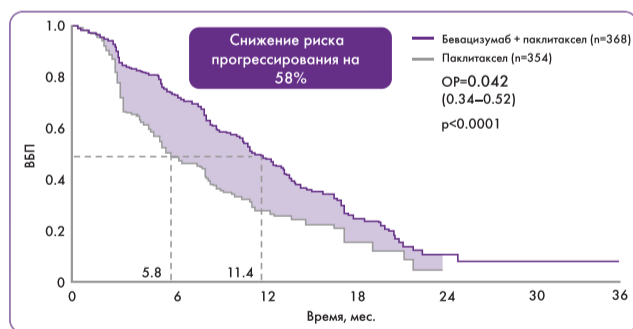


Рис. 1. E2100: бевацизумаб в комбинации с паклитакселом в первой линии терапии МРГЖ (независимая оценка)
Адаптировано из R. Gray et al., 2009

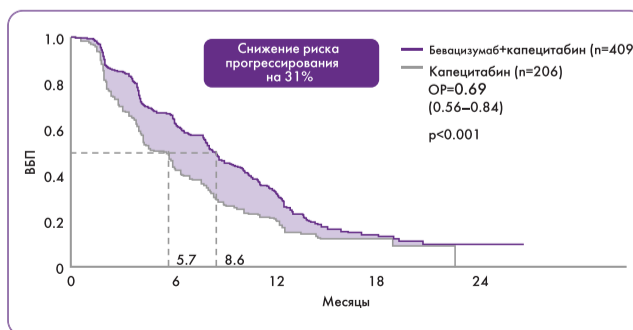


Рис. 2. RIBBON-1: бевацизумаб в комбинации с капецитабином в первой линии терапии МРГЖ
Адаптировано из N.J. Robert et al., 2011

Продолжение на стр. 18.

Проблема трижды негативного рака грудной железы: ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ РЕШЕНИЯ

Продолжение. Начало на стр. 17.

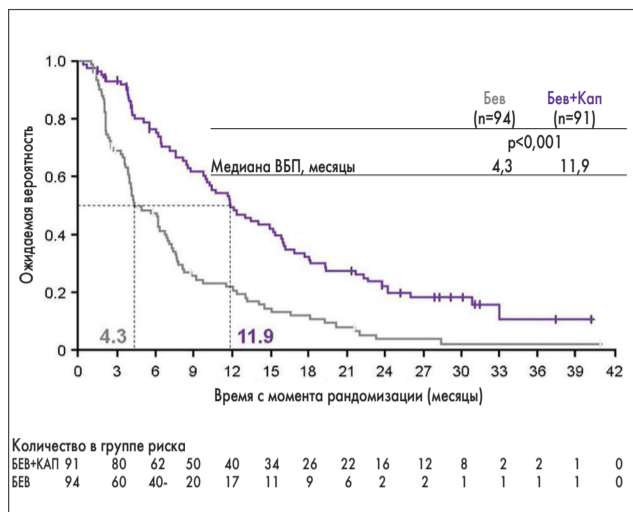


Рис. 3. IMELDA: ВБП с момента рандомизации

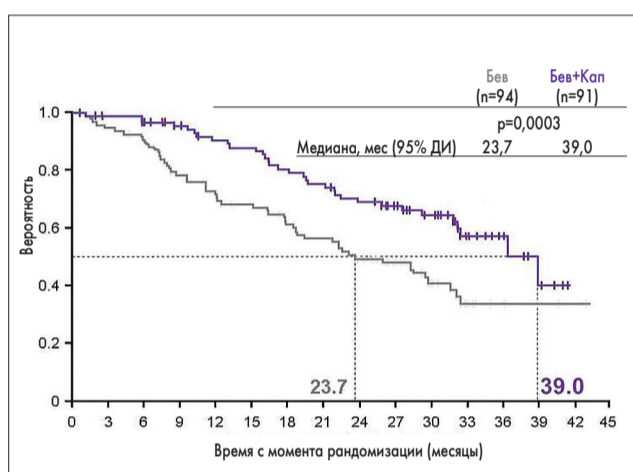


Рис. 4. IMELDA: ОВ с момента рандомизации

Однолетняя ОВ составила 72% (95% ДИ 61-80) в группе монотерапии бевацизумабом против 90% (82-95) в группе комбинированной терапии; двухлетняя ОВ равнялась, соответственно, 49% (39-59) против 69% (58-78).

Объективного ответа на лечение достигли 72 (77%; 95% ДИ 66,7-84,7) из 94 пациентов в группе монотерапии бевацизумабом по сравнению с 78 (86%; ДИ 76,8-92,2) из 91 больных в группе, получавшей бевацизумаб и капецитабин (разница 9,2%; 95% ДИ 2,1-20,3; $p=0,11$).

Клинические преимущества назначенного лечения были засвидетельствованы у 92 (98%) пациентов из группы бевацизумаба и у 90 (99%) из группы бевацизумаба и капецитабина. Во время первичного лечения наиболее распространенными неблагоприятными эффектами 3 и более степени тяжести были гематологические осложнения. В фазе поддерживающей терапии наиболее распространенными побочными эффектами 3 и более степени тяжести были ладонно-подошвенный синдром (в группе комбинированного лечения), артериальная гипертензия, протеинурия и гастроэнтерит (в группе монотерапии бевацизумабом); никаких других неблагоприятных событий 3-й и более степени тяжести не отмечено более чем у 3% пациентов. Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 7 (8%) из 92 больных в группе бевацизумаба и у 10 (11%) из 91 пациента в группе комбинированной терапии. Не было отмечено неожиданных побочных эффектов, связанных с длительной поддерживающей терапией, включающей бевацизумаб.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом после первичного лечения, основанного на таксанах, у пациентов с HER2-негативным мРГЖ обеспечивает существенное и клинически значимое улучшение ВБП и ОВ. Стратегия переключения с иницирующей терапии, основанной на таксанах, на химиотерапию (капецитабином) при продолжении подавления сигнального пути VEGF обеспечивала устойчивый контроль заболевания. Преимущество комбинированной поддерживающей терапии было установлено у большинства пациентов анализируемых подгрупп, в том числе с ТНРГЖ.

Полученные в исследовании IMELDA результаты свидетельствуют о важности выбора стратегии поддерживающей терапии. Например, в рекомендациях по лечению мРГЖ поддерживающая гормональная терапия после химиотерапии рассматривалась как рациональная опция для пациентов с эстрогенпозитивным заболеванием. Однако эти проспективные данные в поддержку такой стратегии являются недостаточными. В исследовании AROBASE у пациентов с эстрогенпозитивным заболеванием изучали эффективность комбинаций таксанов, бевацизумаба и экземестана и не было показано превосходство одного режима над другим. Более того, не было показано достижения более высокой эффективности в группе, у пациентов которой поддерживающая терапия бевацизумабом комбинировалась с гормональной, по сравнению с группой больных, у которых продолжали терапию бевацизумабом и таксаном, хотя переносимость лечения в первом случае улучшилась.

Использованная в исследовании IMELDA поддерживающая терапия комбинацией бевацизумаба с химиопрепаратом отличалась от режима в индукционной фазе. Если результаты лечения вызваны комбинированным эффектом, это можно объяснить двумя гипотезами. Во-первых, участники исследования IMELDA представляли собой специально отобранную группу пациентов, ответивших на комбинированную терапию бевацизумабом и химиопрепаратом в индукционной фазе. В настоящее время не существует доказанных биомаркеров для определения чувствительности к антиангиогенным препаратам. Однако пациенты, у которых заболевание изначально прогрессирует при применении этой комбинации, абсолютно точно не чувствительны к ней. Таким образом, может быть увеличено количество больных, чувствительных к антиангиогенным препаратам в фазе поддерживающего лечения, как это было продемонстрировано в исследовании AVAPERL при лечении рака легкого. Кроме того, пациенты, у которых наблюдались токсические эффекты при применении комбинации бевацизумаба с доцетакселом в фазе индукции, не были рандомизированы, таким образом, была отобрана популяция больных, которые хорошо переносят бевацизумаб-содержащий режим.

Во-вторых, специфический режим химиотерапии, который используется при поддерживающем лечении, также может быть важен. Кроме того, сроки изменения химиотерапии и выбор препарата могут быть столь же важными, как и отбор популяции пациентов, у которых заболевание не прогрессирует на фоне терапии. Достигнутое в исследовании IMELDA влияние на ОВ может быть объяснено использованием капецитабина, который в целом хорошо переносится и не имеет перекрестной резистентности с таксанами. В рандомизированном исследовании III фазы капецитабин в первой линии терапии по сравнению с циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом достоверно улучшал ОВ, но не влиял на критерий соотношения ВБП к качеству жизни. Исследователи предполагают, что увеличение ОВ зависит от лучшей переносимости капецитабина, благодаря которой пациенты продолжали лечение, что обеспечивало контроль заболевания дольше, чем при использовании циклофосфамида, метотрексата и фторурацила. В группе комбинированной терапии в исследовании IMELDA больные получили в среднем 10 циклов капецитабина и 9,5 цикла бевацизумаба; 12% пациентов продолжали поддерживающую комбинированную терапию в течение более 2 лет после завершения иницирующей терапии бевацизумабом и доцетакселом.

Авторы исследования выдвинули также дополнительную гипотезу, согласно которой чем более эффективным является лечение, тем быстрее необходимо переключаться на другую терапию, не обладающую перекрестной резистентностью. Таким образом, поддерживающее лечение, при котором используется переключение между разными, не имеющими перекрестной резистентности, активными

режимами, способно сдерживать прогрессирование заболевания. Этот эффект также косвенно показан в исследованиях, посвященных неоадьювантной терапии.

Выраженность клинического эффекта, которую наблюдали в исследовании IMELDA, способна повлиять на клиническую практику в отношении ТНРГЖ. Тем не менее исследование имеет некоторые ограничения, связанные с преждевременным завершением набора пациентов, ограничением периода наблюдения, а также отсутствием в дизайне исследования группы, получавшей монотерапию капецитабином (что исключает возможность оценки специфической роли бевацизумаба в улучшении ВБП и ОВ в группе комбинированного лечения).

Результаты, полученные в отношении иницирующей терапии бевацизумабом и доцетакселом, менее значимы в связи с тем, что эта схема не утверждена регуляторными органами. Однако сама по себе концепция переключения на поддерживающую терапию, которая была использована в исследовании, может быть применена к пациентам, получающим любое комбинированное лечение бевацизумабом и таксанами. В отношении выбора таксана предпочтение доцетакселу объяснялось результатами предыдущих исследований. Хотя в целом считается, что еженедельное введение паклитаксела лучше переносится, чем доцетаксел, лечение паклитакселом часто прекращают в связи с кумулятивными токсическими эффектами.

Для справки

Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, получаемое с помощью ДНК-технологий. Бевацизумаб связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), тем самым ингибирует его связывание с соответствующими рецепторами Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток.

В Украине одобрены следующие показания к применению бевацизумаба при метастатическом раке грудной железы:

- в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом;
- в качестве первой линии терапии в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами химиотерапии, включающими таксаны и фторпиримидины, считается неуместным).

Пациентам, получавшим лечение на основе таксанов и антрациклинов в режиме адьювантной терапии в течение последних 12 мес, не следует назначать лечение препаратом Авастин® в комбинации с капецитабином.

Результаты исследования IMELDA свидетельствуют, что у пациентов, имевших положительный эффект в результате получения бевацизумабсодержащего режима в первой линии терапии, улучшается эффективность лечения при переключении на поддерживающую терапию бевацизумабом и капецитабином.

Общая тенденция в развитии лекарственной терапии мРГЖ на современном этапе заключается в стремлении к максимально возможной индивидуализации. В настоящее время бевацизумаб — таргетный препарат, для которого доказана эффективность в схемах лечения HER2-негативного мРГЖ, в том числе ТНРГЖ. Представленные результаты клинических исследований, а также продолжающийся активный научный поиск позволяют надеяться на появление в обозримом будущем рекомендаций, касающихся терапии ТНРГЖ.