

# Трижды негативный рак молочной железы: неудовлетворенная медицинская потребность



1 февраля в г. Париже (Франция) состоялась IV ежегодная международная конференция по РМЖ (IBCS-4) под названием «Искусство онкологии. Портрет РМЖ в 2010 году: биология как основа прогресса», которую посетили около 11 тыс. медицинских специалистов из 68 стран мира. В рамках конференции подчеркивалась необходимость индивидуального подхода к лечению РМЖ, основанного на четком понимании биологических механизмов развития заболевания у каждого конкретного пациента.

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых гетерогенных заболеваний человека, различающихся по молекулярным механизмам развития, клеточной структуре и клиническим исходам.

Молекулярный анализ профиля рака позволяет не только определить исход РМЖ, но и выбрать наиболее оптимальную схему терапии заболевания. На сегодняшний день в мире проводится большое количество исследований новых препаратов биологически направленной (таргетной) терапии, позволяющей существенно увеличить выживаемость больных РМЖ.

Представляем вашему вниманию доклад доктора Клиффорда Худиса (Clifford Hudis) — ведущего онколога медицинского центра Memorial Sloan-Kettering г. Нью-Йорка (США), посвященный одной из наиболее агрессивных и в то же время наименее изученных форм РМЖ — так называемому трижды негативному РМЖ (ТНРМЖ).

— Биологическую и клиническую гетерогенность РМЖ можно объяснить различиями в генетическом строении первичной опухоли. Подтипы РМЖ установлены путем классификации характеристик регуляторной экспрессии генов и включают две группы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ЭР), относящихся к люминальным подтипам А и В, поскольку имеют черты, схожие с люминальными эпителиальными клетками; опухоли, в избытке экспрессирующие рецепторы человеческого эпидермального фактора роста (HER2); с нормальной экспрессией генов — базальноподобный подтип; а также опухоли, негативные по всем трем рецепторам, — ТНРМЖ (табл. 1).

## Эпидемиология и факторы риска развития ТНРМЖ

ТНРМЖ характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с гормональными рецепторами, и генов HER2. Это крайне агрессивная форма опухоли с высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ. Кроме того,

данный подтип РМЖ характеризуется частым возникновением рецидивов заболевания, которые имеют более агрессивное течение с еще более плохим прогнозом и низкими показателями общей выживаемости (ОВ).

Данные эпидемиологических исследований показывают, что ТНРМЖ чаще встречается у женщин более молодого возраста (до 50 лет) до наступления у них менопаузы. Афроамериканки и латиноамериканки имеют более высокий риск заболеть этим

типом рака по сравнению с европейскими женщинами. Кроме того, вероятность развития ТНРМЖ выше у женщин с ранним началом менархе, первой беременностью в более молодом возрасте, коротким периодом грудного вскармливания, повышенным индексом массы тела и высоким коэффициентом «окружность талии/окружность бедер» (Fulford et al., 2006; Livasy et al., 2006; Carey, 2006; K.R. Bauer, 2007). Известен факт, что ТНРМЖ реже по сравнению с другими подтипами опухоли впервые диагностируется при маммографии.

Результаты исследований, в которых изучалась данная подгруппа заболеваний, свидетельствуют о низких шансах пациенток на выздоровление, а также о тенденции к негативному исходу заболевания у больных ТНРМЖ в большей степени, чем у лиц с другими подтипами опухоли, с более низкими показателями ОВ и повышенным риском рецидивов заболевания. Среди отдаленных метастазов наиболее вероятно метастазирование в головной мозг и легкие, менее вероятно — в кости и печень.

Наблюдения за пациентками этой подгруппы выявили, что рецидив заболевания развивается, как правило, в течение первых 3 лет после лечения, а длительность жизни после установления диагноза составляет приблизительно 5 лет. Медиана времени от развития отдаленного рецидива до смерти пациенток с ТНРМЖ не превышает 9 мес, тогда как при других формах РМЖ — 22 мес (R. Dent et al., 2007). В целом прогноз больных с ТНРМЖ значительно хуже по сравнению с таковым у больных с другими подтипами РМЖ: различие в ОВ составляет не менее 10 лет в пользу других подтипов опухоли (рис. 1).

Предикторы плохого прогноза ТНРМЖ:

- большой размер опухоли;
- наличие рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR);
- отсутствие экспрессии андрогенных рецепторов (АР);
- базальный фенотип опухоли, метастазы в лимфатических узлах;

- развитие отдаленных метастазов;
- центральный некроз опухоли;
- отсутствие лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли.

## Современные стратегии терапии ТНРМЖ: результаты клинических исследований

Отсутствие определенных стратегий лечения ТНРМЖ объясняется ограниченным количеством результатов проспективных исследований с участием этой популяции пациентов. Несмотря на плохой прогноз, данный тип рака чувствителен к стандартным химиотерапевтическим схемам, включая антрациклин- и таксаносодержащие комбинации препаратов. В настоящее время в терапии ТНРМЖ применяют 5 групп препаратов: антрациклины, таксаны, иксабепилон, препараты платины и лекарственные вещества биологической терапии. Следует помнить, что ТНРМЖ невосприимчив к доступным препаратам гормональной терапии и трастузумабу.

В исследовании Liedtke и соавт. (2008) изучалась эффективность неoadьювантной терапии с использованием комбинации антрациклинов и таксанов в лечении химиочувствительного ТНРМЖ. Всего 1118 пациенток получали комбинацию доцетаксела, фторурацила, доксорубицина и циклофосфамида (Т-ФАС). Несмотря на более высокий уровень полного опухолевого ответа (pCR) на терапию у женщин с ТНРМЖ по сравнению с больными другими подтипами рака (22 против 11%), показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и ОВ оставались гораздо ниже — 63 против 76% и 74 против 89% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Метаанализ клинических исследований III фазы (Di Leo, 2009), в котором сравнивалась эффективность адьювантной терапии антрациклинами и комбинацией циклофосфамида, метотрексата и 5-фторурацила (СМФ), выявил 23% снижение риска рецидива в результате использования антрациклинов. Опубликованные в 2008 г. результаты исследования II фазы, проведенного Bidard, показали, что при неoadьювантной терапии циклофосфамидом, эпирубицином и 5-фторурацилом (СЕФ) уровень pCR составляет 17%.

В исследовании Hugh и соавт. (2009) изучалась эффективность адьювантной терапии комбинацией антрациклинов и таксанов. Всего в исследование включили 1350 пациенток, из них 14,2% имели ТНРМЖ. Этой группе больных назначали либо доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид (ТАС), либо фторурацил + доксорубин + циклофосфамид (ФАС). Показатели 3-летней выживаемости без признаков заболевания между группами не различались ( $p = 0,051$ ) (рис. 2).

В прошлом году были получены результаты двух исследований применения иксабепилона в лечении ТНРМЖ. В одном из них (Pivot, 2009) у больных с метастатическим РМЖ, резистентным к терапии антрациклинами и таксанами, уровень ответа на комбинацию иксабепилона и капецитабина, а также ВБП были лучше по сравнению с монотерапией капецитабином (27 против 9% и 4,1 против 2,1 мес соответственно). В другом исследовании (Baselga, 2009) показано, что pCR при неoadьювантной терапии иксабепилоном составляет 26%.

Одним из основных направлений в терапии ТНРМЖ, вероятно, станут схемы лечения с использованием препаратов платины. В большинстве исследований такие схемы терапии продемонстрировали положительное влияние на показатели выживаемости пациентов с данным подтипом РМЖ (табл. 2).

Базальноподобный	ТНРМЖ	HER2+	Люминальный А	Люминальный В
5%	15-20%	11%	73%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспрессия имитирует таковую нормальных базальных/миоэпителиальных клеток;</li> <li>• ЭР-, ПР-, HER2-, CK5/6+, EGFR+</li> <li>• Иногда может экспрессировать ЭР, ПР и HER2</li> <li>• В 80-90% случаев наличие мутации гена BRCA1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭР-, ПР- и HER2-</li> <li>• ЭР- означает ЭР<math>\alpha</math>-, но может быть ЭР<math>\beta</math>+</li> <li>• CXCL8+ (интерлейкин-8);</li> <li>• PARP-1+++</li> <li>• Дефицит гена BRCA1 и BRCA2 в 11% случаев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2+++</li> <li>• ЭР-, ПР-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭР+, ПР+</li> <li>• HER2-</li> <li>• Низкий уровень Ki67</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭР+, ПР+</li> <li>• HER2+</li> <li>• FoxA1++++</li> <li>• Ki67+, CCNB1+, MYBL2+</li> </ul>

Примечания: ЭР — эстрогеновые рецепторы, ПР — прогестероновые рецепторы, СК — цитокератины, HER2+ — рецепторы человеческого эпидермального фактора роста, PARP — поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы.

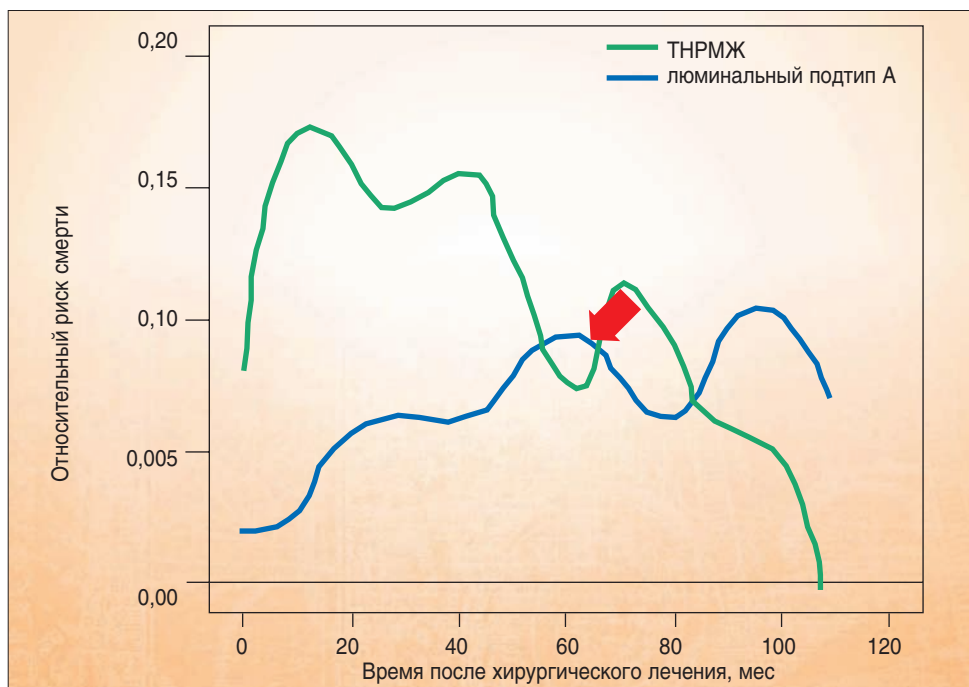


Рис. 1. Сравнение показателей выживаемости пациенток с ТНРМЖ и люминальным подтипом А (Kim et al., 2009)

Продолжение на стр. 4.

# Трижды негативный рак молочной железы: неудовлетворенная медицинская потребность

Продолжение. Начало на стр. 3.

Представитель моноклональных антител бевацизумаб продемонстрировал способность увеличивать медиану ВБП. Его действие основано на угнетении ангиогенеза путем блокады эндотелиального фактора роста сосудов (EGFR). В исследовании E2100 при добавлении данного препарата к паклитакселу медиана ВБП составляла 10,6 мес, тогда как без бевацизумаба – 5,3 мес. Аналогичные результаты были получены в исследовании AVADO: при комбинации с доцетакселом бевацизумаб способствовал увеличению ВБП до 8,2 мес, тогда как при монотерапии доцетакселом этот показатель составил 5,4 мес. В исследовании RIBBON-1 комбинация таксанов и антрациклинов с бевацизумабом привела к повышению ВБП до 6,5 мес (против 6,2 мес при отсутствии бевацизумаба), капецитабина и бевацизумаба – до 6,1 мес (против 4,2 мес при отсутствии бевацизумаба). Однако вышеперечисленные исследования не предоставляют информации о влиянии бевацизумаба на показатель ОВ у пациенток с ТНРМЖ.

Многообещающие таргетные стратегии терапии ТНРМЖ включают использование антиангиогенезных препаратов, ингибиторов (PARP), EGFR-таргетных препаратов и др. (табл. 3). Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований, данные подходы пока не включены в стандарты терапии этого заболевания.

## Роль ингибиторов PARP в повышении выживаемости пациенток с ТНРМЖ

Интенсивные исследования в экспериментальной онкологии и молекулярной биологии в последние десятилетия позволили значительно расширить знания о генетических факторах риска развития злокачественных новообразований. Исследования показали, что около 5-18% случаев РМЖ являются наследственными, и их развитие связано с высокопенетрантными герминальными мутациями в генах, предрасполагающих к развитию рака, в частности BRCA1 и BRCA2. По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), гены BRCA1 и BRCA2 увеличивают риск развития РМЖ у женщин к 80 годам на 80-85%.

BRCA1 – это белок, управляющий восстановлением двойных обрывов нитей ДНК путем гомологической рекомбинации – обмена генами между сходными молекулами ДНК. Гены BRCA1 и BRCA2 играют важную роль в регуляции нормального роста клеток молочной железы и предупреждении возможного роста опухолевых клеток. При наличии аномалий или мутаций в этих генах они способствуют повышению риска РМЖ.

Кроме генов BRCA1/BRCA2, в процессе репарации ДНК, особенно опухолевых клеток, принимает участие белок с ферментативной активностью поли-(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP). При этом ингибиторы PARP способны повреждать только опухолевые клетки с мутацией BRCA1/BRCA2. Во всех клетках репарация повреждений ДНК происходит путем гомологической рекомбинации и эксцизионной репарации. В норме у клеток с мутацией BRCA1/BRCA2 первый механизм нарушен, а второй берет на себя компенсаторную функцию. Новый класс препаратов блокирует эксцизионную репарацию и вызывает гибель мутировавших опухолевых клеток (рис. 3).

Н. Farmer и соавт. (2005) показали, что клетки с дисфункцией гена BRCA1 или BRCA2 высокочувствительны к блокаде ферментативной активности PARP. Использование в таких клетках ингибиторов PARP приводит к хромосомной нестабильности раковых клеток, торможению клеточного цикла и развитию последующего апоптоза. Исследования Н.Е. Bryant и соавт. (2005, 2007) подтвердили целесообразность применения ингибиторов PARP в качестве эффективной и менее токсичной таргетной терапии РМЖ. В настоящее время проходит активное изучение эффективности терапии РМЖ с помощью ингибиторов PARP у пациенток с мутациями в гене BRCA1.

В настоящее время на стадии активного изучения находятся два препарата: олапариб и BSI-201. Эффективность первого определялась в многоцентровом клиническом исследовании II фазы (Audeh et al., 2009), в котором принимали участие пациентки с резистентным

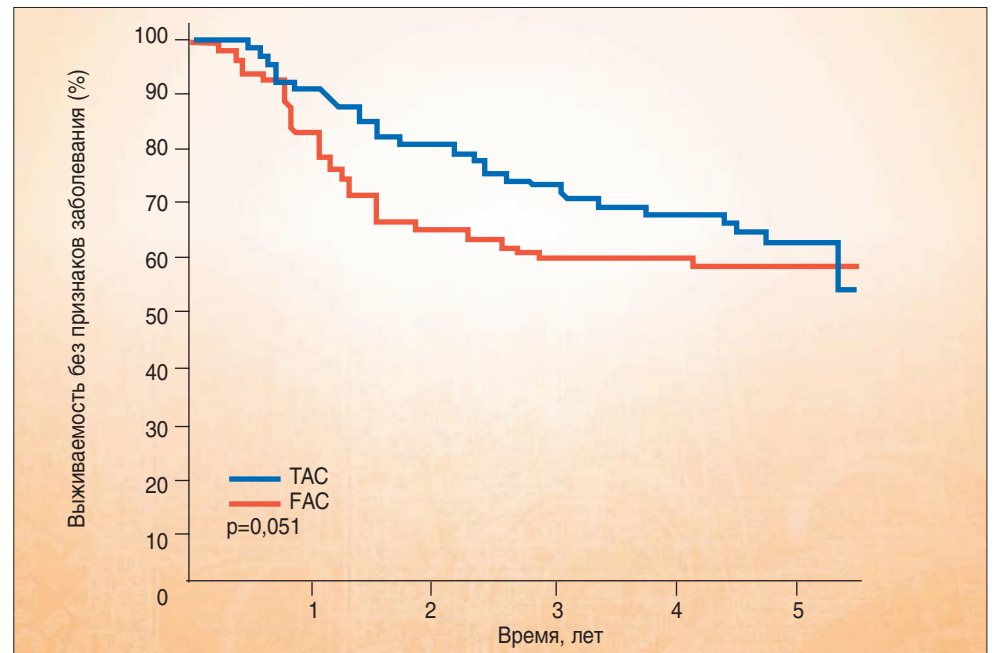
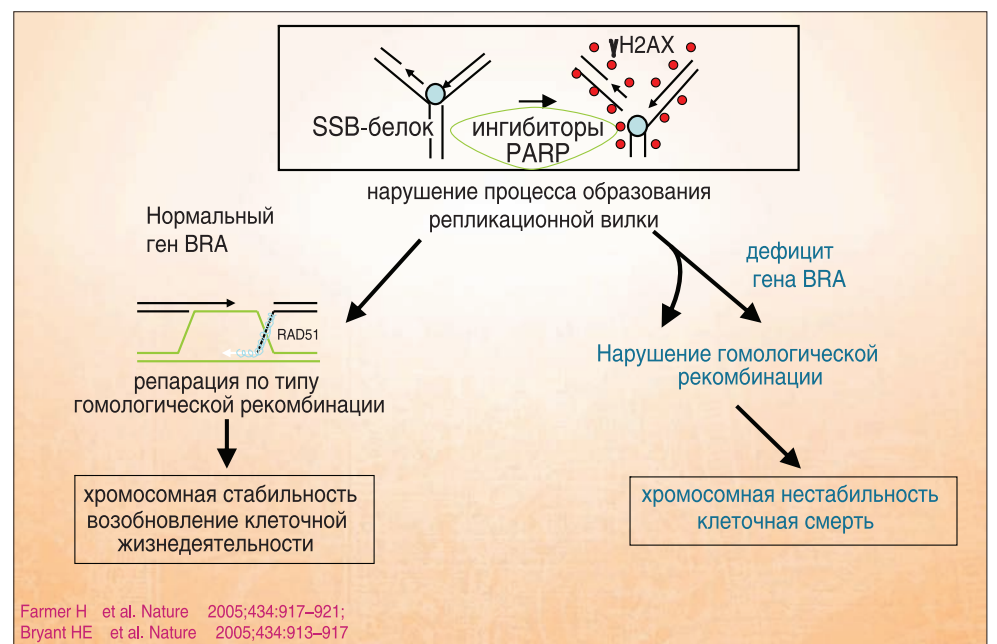


Рис. 2. Сравнение эффективности комбинации доцетаксела и циклофосфамида с добавлением доцетаксела или фторурацила (Hugh et al., 2009)



Farmer H et al. Nature 2005;434:917-921; Bryant HE et al. Nature 2005;434:913-917

Рис. 3. Блокада PARP в BRA-дефицитных клетках

Примечания: SSB-белок – белок, связывающий одноцепочечную ДНК; γH2AX – фокусы фосфорилированной формы гистона H2AX (универсальный маркер двунитевых разрывов ДНК).

РМЖ IIIB/IIIC/IV стадий, прошедшие один или более курсов химиотерапии. Все участницы исследования имели РМЖ с подтвержденной мутацией гена BRCA1/2. Результаты ИТТ-анализа свидетельствовали о достаточно высокой эффективности олапариба: уровень ответа на терапию препаратом в дозе 400 мг 2 р/сут составил 41%, в дозе 100 мг 2 р/сут – 22%. При использовании высокой дозы препарата (800 мг/сут) полный ответ на терапию был достигнут у 4% пациенток, частичный – у 37%. Безопасность терапии олапарибом признана довольно высокой (табл. 4).

Среди других ингибиторов PARP препарат BSI-201 находится на более поздних стадиях клинических исследований по изучению его эффективности в лечении метастатического ТНРМЖ. В 2009 г. на ежегодном съезде Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены результаты рандомизированных клинических исследований II фазы, в которых приняли участие 116 женщин с метастатическим ТНРМЖ. Пациентки были рандомизированы на две группы: терапии гемцитабином и карбоплатином (ГК) в комбинации с исследуемым препаратом BSI-201 или только ГК. Клиническое преимущество продемонстрировано примерно у 62% больных, получавших BSI-201 в комбинации с ГК, и только у 21% женщин в группе химиотерапии (p=0,0002). У женщин, принимавших BSI-201, медиана ВБП составила 6,9 мес, а медиана ОВ – 9,2 мес; при проведении только химиотерапии эти показатели составили 3,3 и 5,7 мес соответственно.

Самыми частыми тяжелыми побочными эффектами (3 и 4 степени) лечения были нейтропения, тромбоцитопения и анемия. При применении BSI-201 в комбинации с ГК случаев фебрильной нейтропении зафиксировано не было. Кроме того, BSI-201 не увеличивал частоту или тяжесть неблагоприятных явлений, связанных с химиотерапией. Таким образом, добавление BSI-201 к стандартной схеме химиотерапии РМЖ позволило значительно улучшить результаты лечения без повышения токсичности. В настоящее время эффективность BSI-201 изучается в клиническом исследовании III фазы.

Помимо олапариба и BSI-201, еще несколько препаратов этой группы находятся на стадии изучения. К сожалению, пока все исследования, несмотря на обнадеживающие результаты, находятся в ранних фазах, что не позволяет внедрить эти препараты в широкую клиническую практику.

В заключение необходимо отметить, что в отношении ТНРМЖ не существует единого стандарта терапии. Нет ни одного руководства, содержащего специфические указания по лечению пациенток с данным заболеванием. Однако на сегодняшний день проводится более 60 клинических исследований различных терапевтических подходов при ТНРМЖ, которые позволят в недалеком будущем глубже понять суть чрезвычайно агрессивной формы РМЖ и, вероятно, усовершенствовать методы борьбы с данным заболеванием.

Подготовила Ольга Татаренко

Исследование	Фаза	Количество пациенток с ТНРМЖ, n	Режим терапии	Схема терапии	Исходы
Sikov, 2009	II	12	Неoadьювантная	Карбоплатин-Р против карбоплатин-Р-Н	pCR=67%
Torrissi, 2008	II	30	Неoadьювантная	Е-Cis-ФиР	pCR=40% ORR=86%
Silver, 2010	II	28	Неoadьювантная	Cis	pCR=22%
Uhm, 2009	II	36	Метастатический рак	Карбоплатин-Р или Cis-Р	ORR 37,5%

Примечания: Cis – цисплатин, Е – эпурибунин, Н – трастузумаб, Р – паклитаксел, ORR – уровень объективных эффектов, pCR – уровень полного опухолевого ответа.

Препараты	Механизм действия
Ингибиторы PARP: BSI-201, олапариб, AGO14699, АВТ-888, трабектедин	Угнетение репарации повреждений цепей ДНК
Сунитиниб	Блокада рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)
Endo TAG-1, метрoномная химиотерапия	Угнетение ангиогенеза
Дазатиниб	Блокада тирозинкиназы
UCN-01	Блокада циклинзависимой киназы-1
RAD001, эверолимус, темсиролимус	Блокада mTOR (молекулы-мишени рапамицина у млекопитающих)
Бикалутамид	Блокада андрогенных рецепторов
Лексатумумаб	TRAIL-R2
GC1008, AP 12009, LY2157299	Подавление TGFβ

Побочное явление	Олапариб 400 мг 2 р/сут, n=33		Олапариб 100 мг 2 р/сут, n=24	
	Любая степень	Степень 3/4	Любая степень	Степень 3/4
Тошнота, n (%)	21 (64)	2 (6)	15 (63)	3 (13)
Слабость, n (%)	17 (52)	1 (3)	13 (54)	0
Диарея, n (%)	12 (37)	0	7 (29)	0
Рвота, n (%)	11 (33)	2 (6)	6 (25)	2 (8)
Боль в животе, n (%)	9 (27)	1 (3)	4 (17)	1 (4)
Прекращение терапии по причине побочных явлений, n (%)	4 (12)		1 (4)	