



Прорыв в терапии HR+/HER2-метастатического рака молочной железы

Сегодня рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин. Метастатическая форма РМЖ (мРМЖ) – хроническое неизлечимое заболевание, неуклонно прогрессирующее и приводящее к смерти. Наиболее распространенным типом РМЖ считается гормоноположительный (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-). Частота диагностирования этой формы рака достигает 70%.

Новым возможностям в терапии мРМЖ был посвящен сателлитный симпозиум компании «Пфайзер». Российские и зарубежные ученые обсудили современные подходы к лечению HR+/HER2-мРМЖ, направленные на увеличение контроля над заболеванием и повышение качества жизни.



К.м.н.
М.А. Фролова

Старший научный сотрудник отделения клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», к.м.н. Мона Александровна ФРОЛОВА обозначила цели лечения больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Она подчеркнула, что главная задача – максимально увеличить продолжительность жизни пациенток, сохранив ее качество. Иными словами, важно уменьшить проявления симптомов заболевания и достичь долгого периода ремиссии с наименьшими побочными эффектами от терапии.

Эволюция терапевтических подходов к лечению HR+/HER2- мРМЖ

Основным видом лечения больных гормоночувствительным мРМЖ признана гормонотерапия. В соответствии с международными и российскими рекомендациями, даже при висцеральных метастазах предпочтительно последовательное назначение линий гормонотерапии. Химиотерапию назначают при наличии висцерального криза, жизнеугрожающих нарушений функций внутренних органов либо резистентности к гормонотерапии.

Следует отметить, что чувствительность к лечению определяется не распространенностью процесса и локализацией метастазов, а биологическими характеристиками опухоли. На ранней стадии прогрессирования болезни ее симптомы нередко отсутствуют, что делает нецелесообразным назначение токсичных методов лечения. На этом этапе обоснованно назначение гормонотерапии, позволяющей контролировать заболевание практически без побочных явлений. При гормонозависимом раке препараты гормонотерапии достоверно эффективны как при невисцеральных, так и при висцераль-

ных метастазах. Тем не менее многие врачи опасаются назначать гормонотерапию при наличии у больных висцеральных метастазов.

Результаты метаанализа шести рандомизированных исследований продемонстрировали отсутствие различий в показателях общей выживаемости больных, получавших химиотерапию и гормонотерапию, через 12 и 24 месяца¹.

За последние сорок лет в клиническую практику лечения РМЖ были внедрены гормональные препараты разных классов: антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант), ингибиторы фермента ароматазы (нестероидные и стероидные). Препарат тамоксифен, который начали применять с 1970-х гг., до сих пор остается одним из стандартов лечения больных ранним и мРМЖ. В 1990-е гг. на отечественном фармацевтическом рынке появились ингибиторы ароматазы, которые по химическому строению подразделяются на стероидные и нестероидные. Эти препараты, продемонстрировавшие эффективность в увеличении безрецидивной выживаемости пациенток с мРМЖ,

¹ Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 2. CD002747.



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

продолжают успешно применяться в медицинской практике. Антиэстроген фулвестрант вначале использовали в субоптимальной дозе 250 мг. Дальнейшие исследования показали, что на фоне эскалации дозы до 500 мг показатели безрецидивной и общей выживаемости увеличиваются².

В то же время приходится констатировать, что гормонотерапия вышла на плато своих терапевтических возможностей. То есть максимальная эффективность первой линии – девять-десять, максимум 15 месяцев при использовании современных режимов, второй линии – пять-шесть месяцев.

Можно ли сегодня говорить о дальнейшем улучшении результатов лечения? Безусловно, можно. Последующее развитие методов гормонотерапии должно происходить по двум направлениям – преодоление резистентности к эндокринотерапии и повышение ее эффективности.

С начала 2000-х гг. активно проводятся клинические исследования, посвященные решению этих вопросов.

Так, в 2001 г. ученые L.H. Hartwell, R.T. Hunt, P.M. Nurse получили Нобелевскую премию за открытие роли циклин-зависимых киназ (CDK) в регуляции клеточного цикла. Как известно, CDK 4-го и 6-го типа инициируют клеточную пролиферацию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК (S). Потеря контроля над клеточным циклом характерна для злокачественных новообразований, особенно гормонозависимых. При многих их видах происходит гиперактивация CDK 4/6, что влечет за собой усиление пролиферации и бесконтрольное деление опухолевой клетки. Решением проблемы стало создание селективного ингибитора CDK 4/6 палбоциклиба. Показано, что препарат способствует восстановлению контроля над клеточным циклом и блокирует рост опухоли. В ходе клинических испытаний были подтверждены высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности палбоциклиба. В апреле 2013 г. эксперты Управления за контролем качества

продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) назвали палбоциклиб терапией прорыва при РМЖ, а в феврале 2015 г. одобрили применение нового препарата Ибранса® (палбоциклиб) в комбинации с летрозолом в качестве первой линии системной терапии мРМЖ у женщин в постменопаузе. Осенью 2016 г. специалисты Комитета по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовали палбоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе, не получавших ранее системного лечения по поводу мРМЖ, а также в комбинации с фулвестрантом у пациенток после предшествующей гормонотерапии с различным менопаузальным статусом. В октябре 2016 г. палбоциклиб был одобрен Минздравом России для лечения гормонозависимого метастатического или мРМЖ в комбинации с фулвестрантом после гормонотерапии.

Палбоциклиб – первый ингибитор CDK4/6 в терапии HR+/HER2- мРМЖ

Руководитель маммологического центра при Клинике университета Мюнхена, д.м.н., профессор Надя ХАРБЕК (Nadia HARBECK) представила консолидированные данные, касающиеся проведения регистрационных испытаний препарата Ибранса® (палбоциклиб), предназначенного для лечения мРМЖ. Основанием для государственной регистрации послужили успешные результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Речь, в частности, идет о двух исследованиях III фазы, в рамках которых изучались эффективность и безопасность палбоциклиба при мРМЖ.

PALOMA-2 – рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы, посвященное сравнительной оценке палбоциклиба в комбинации с летрозолом и летрозола в комбинации с плацебо в качестве терапии первой линии у женщин в постменопаузе с HR+/HER2- мРМЖ³.

Результаты клинического исследования PALOMA-2 показали, что прием препарата Ибранса® (палбоциклиб) в комбинации с летрозолом в качестве первой линии у женщин с распространенным или метастатическим эстроген-позитивным (ER+) в отсутствие гиперэкспрессии к HER2- РМЖ способствует значительному улучше-



Профессор, д.м.н.
Н. Харбек

нию выживаемости без прогрессирования наряду с благоприятным профилем безопасности.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы PALOMA-3⁴, результаты ко-

² Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 106. № 1.

³ Romero D. Breast cancer: PALOMA-2 – hope beyond the threshold // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017. Vol. 14. № 1.

⁴ Verma S., Bartlett C.H., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3) // Oncologist. 2016. Vol. 21. № 10. P. 1165–1175.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

торого послужили основанием для регистрации препарата Ибранса® (палбоциклиб) в России, сравнивали эффективность и безопасность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом с таковыми фулвестранта в комбинации с плацебо у женщин с ER+/HER2- мРМЖ на фоне прогрессирования заболевания после предшествующей эндокринной терапии. В исследовании участвовала 521 больная с прогрессирующим на фоне предшествующей эндокринной терапии РМЖ. Пациентки в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу палбоциклиба и фулвестранта и группу плацебо и фулвестранта. Главным критерием эффективности служила выживаемость без прогрессирования. Вторичными критериями были общая выживаемость, частота объективных ответов, частота клинического улучшения (ответ на лечение и стабилизация болезни), безопасность.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,2–11,0) в группе фулвестранта и палбоциклиба и 4,6 месяца (95% ДИ 3,5–5,6) в группе фулвестранта и плацебо (соотношение рисков 0,46; 95% ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$). Тем самым было показано, что риск прогрессирования удалось снизить на 54% в группе больных, получавших комбинацию с палбоциклибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени были нейтропения, анемия и лейкопения. При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1%). Серьезные нежелательные явления 4-й степени (по всем причинам) зарегистрированы у 44 (13%) из 345 пациенток группы фулвестранта и палбоциклиба и 30 (17%) из 172 больных группы фулвестранта и плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим

воздействием проводимого лечения, не зарегистрировано.

Качество жизни достоверно улучшилось в группе больных, получавших палбоциклиб. В том числе было отмечено уменьшение болевого синдрома, а также отсрочка его возникновения или усугубления.

Таким образом, терапия препаратом палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом является эффективной и безопасной для исследуемой категории пациенток с HR+/HER2- мРМЖ.

Профессор Н. Харбек отметила, что полученные данные о повышении качества жизни и безрецидивной выживаемости подтвердили эффективность включения палбоциклиба в схему лечения пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Клинические исследования палбоциклиба продолжают, в том числе у больных с ранними формами РМЖ высокого риска.



К.м.н.
Н.В. Жуков

Заведующий отделением клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, руководитель отделения лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, к.м.н. Николай Владимирович ЖУКОВ рассказал о современных

Обзор клинических рекомендаций по терапии HR+/HER2- мРМЖ

методах эндокринной терапии мРМЖ. Он отметил необходимость соблюдения клинических рекомендаций по лечению РМЖ, где главной опцией инициального лечения больных гормонопозитивным РМЖ является эндокринотерапия. Между тем в реальной европейской практике до трети таких пациенток не получают гормонотерапию. Отступление от оптимального алгоритма лекарственного лечения значительно сокращает продолжительность жизни.

По мнению докладчика, эндокринная терапия должна назначаться больным с любым определяемым уровнем рецепторов эстрогенов и (или) прогестерона. Сегодня не существует молекулярных тестов, которые могли бы со 100%-ной вероятностью подтвердить, что конкретной пациентке не подходит эндокринная терапия или следует выбрать какой-либо конкретный из ее типов. При любом определяемом уровне экспрессии

рецепторов лучше назначить эндокринотерапию, поскольку она более эффективна и менее токсична, чем химиотерапия. Чтобы назначить любой вид эндокринной терапии кроме тамоксифена, нужно убедиться в наличии менопаузы у пациентки, а в отсутствие таковой искусственно инициировать ее.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), эндокринотерапия в качестве инициального лечения показана всем пациенткам с рецептор-позитивным РМЖ, кроме больных с жизнеугрожающим висцеральным поражением или быстрым висцеральным прогрессированием в течение одного-двух лет на фоне адьювантной терапии, поскольку это свидетельствует о гормонорезистентности⁵.

Висцеральный криз – выраженная органная дисфункция, определяемая

⁵ *Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.*



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

на основе симптомов, лабораторных нарушений и скорости прогрессирования заболевания. Висцеральный криз не является синонимом простого наличия висцеральных метастазов, а определяется степенью органических нарушений, свидетельствующих о клинической необходимости назначения лечения, позволяющего быстро достичь эффекта. Дальнейшее лечение при его неэффективности может оказаться нецелесообразным, поэтому предпочтительна химиотерапия⁶. При наличии висцеральных метастазов с относительно невысоким темпом роста у пациентки с нормальными лабораторными показателями, минимальными симптомами назначают эндокринную терапию.

Еще одним противопоказанием к назначению эндокринотерапии является рефрактерность к гормональным препаратам. Тем не менее в американских рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) подчеркивается необходимость проведения не менее трех попыток гормонотерапии пациенткам с рецептор-позитивным РМЖ с выявленной рефрактерностью. Первичная резистентность – рецидив в течение первых двух лет адъювантной терапии или прогрессирование в течение шести месяцев первой линии эндокринотерапии метастатической болезни. Вторичная (приобретенная) резистентность определяется в случае развития рецидива после двух лет адъювантной терапии или прогрессирования спустя более шести месяцев первой линии эндокринотерапии. Однако большинство современных исследований включает определенную долю больных с рефрактерностью к эндокринотерапии. В рамках субанализа эта когорта часто выигрывает от новых вариантов терапии не меньше, чем больные без рефрактерности.

Таким образом, эндокринная терапия может быть эффективна при HR+

РМЖ, в том числе у больных в пременопаузе (при условии выключения функции яичников), при низком, но определяемом уровне экспрессии рецепторов, при наличии висцеральных метастазов.

Сегодня подавляющее большинство больных получают разнообразную адъювантную эндокринотерапию, что необходимо учитывать при разработке тактики их лечения. В последние годы спектр препаратов для лечения рецептор-позитивного мРМЖ расширился. Кроме известных препаратов, таких как тамоксифен и ингибиторы ароматазы, появились еще более эффективные препараты.

По мнению зарубежных экспертов, значимым достижением в лечении люминального мРМЖ за последние два года стало появление нового класса агентов – ингибиторов CDK 4/6 (палбоциклиб) в комбинации с эндокринотерапией. Высокие дозы фулвестранта показали незначительное увеличение выживаемости без прогрессирования – всего на один месяц, но значимое увеличение общей выживаемости – на 4,1 месяца. Согласно результатам клинических исследований, комбинированная терапия фулвестрантом и палбоциклибом в первой линии увеличивает время прогрессирования роста опухоли, обеспечивает хороший ответ на прием препарата, улучшает качество жизни большинства пациенток.

Другой доступной опцией для комбинации с эндокринотерапией является эверолимус. Показано увеличение выживаемости без прогрессирования до шести месяцев без существенного увеличения показателей общей выживаемости и ценой значимой токсичности⁷.

По мнению большинства международных экспертов (NCCN), единственным вариантом гормонотерапии у больных с гормонозависимым мРМЖ, который удостоен первого уровня доказательности, явля-

ется комбинация палбоциклиба и фулвестранта.

В заключение Н.В. Жуков подчеркнул, что базовые установки, касающиеся лечения рецептор-позитивного РМЖ, усвоены не всеми и требуют постоянного повторения. Из-за отсутствия данных об увеличении общей выживаемости основным критерием выбора остается магнитуда выигрыша в выживаемости без прогрессирования, переносимости и уровне качества жизни.

Заключение

В настоящее время продолжают разрабатываться современные препараты для лечения мРМЖ с различными механизмами действия. Общими целями для противоопухолевой терапии являются замедление прогрессирования и минимизация симптомов заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни больных.

Пероральный таргетный препарат Ибранса® (компания «Пфайзер») является первым в новом классе ингибиторов CDK 4/6 для лечения мРМЖ. Палбоциклиб, входящий в состав препарата, селективно ингибирует CDK 4/6, в результате чего восстанавливается контроль над клеточным циклом и блокируется пролиферация опухолевых клеток у больных с HR+/HER2- РМЖ.

Применение препарата Ибранса® существенно замедляет прогрессирование опухолевого процесса и увеличивает продолжительность жизни пациенток. Ибранса® является первым утвержденным FDA средством из нового класса противораковых средств – ингибиторов CDK 4/6. Препарат одобрен в Российской Федерации для лечения HR+/HER2- метнораспространенного или мРМЖ в комбинации с фулвестрантом после предшествующей гормональной терапии. ☺

⁶ Cardoso F, Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // Breast. 2014. Vol. 23. № 5. P. 489–502.

⁷ Cardoso F, Costa A., Senkus E. et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) // Breast. 2017. Vol. 31. P. 244–259.