

Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Россия, Санкт-Петербург)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С. Жабина

PROMISING METHODS FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

А.С. Жабина

*Кандидат медицинских наук,
Медико-социальный институт,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализиро-
ванных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А.
Тел.: 8 (812) 573-91-91,
E-mail: albina_zhabina@inbox.ru,
SPIN-код: 1724-7764.*

A.S. Zhabina

*Candidate of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradsкая str., 68A.
Phone: 8 (812) 573-91-91,
E-mail: albina_zhabina@inbox.ru,
SPIN-code: 1724-7764.*

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, несмотря на все достижения в лекарственной терапии последних лет. В этой лекции будут рассмотрены вопросы «нестандартной» терапии, которые в будущем, возможно, войдут в нашу практику.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, высокодозная химиотерапия, метрономная терапия, вакцинотерапия, адоптивная терапия.

Progress in the treatment of this disease, metastatic dissemination is still considered an inclusive condition. In this lecture will be considered questions of «non-standard» therapy, which may be included in our practice in the future.

Keywords: metastatic breast cancer, high-dose chemotherapy, metronome therapy, vaccine therapy, adoptive therapy.

Лекарственное лечение больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Прежде всего, это связано с неоднородностью заболевания (биологическая, кинетическая и др.); умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии и отсутствием абсолютных признаков резистентности к современным противоопухолевым препаратам, назначение большей части которых носит эмпирический характер и основывается на статистической вероятности получения положительного эффекта.

Оценивая вероятность положительного эффекта противоопухолевого лечения, клиницисты, как правило, могут полагаться лишь на отдельные фенотипические характеристики: гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, общее состояние пациента и др. Совершенствование лекарственной терапии приводит к улучшению качества жизни больных, но

не сопровождается увеличением общей продолжительности жизни и снижением смертности. Предполагается, что идентификация опухольспецифических мутаций и изменений экспрессии генов, изучение механизмов лекарственной устойчивости или чувствительности (внутриопухольный метаболизм препарата (активация/инактивация), наличие мишеней и их доступность) позволит существенно улучшить результаты противоопухолевой терапии.

При лечении больных мРМЖ ставятся следующие задачи: продление жизни и контроль над симптомами (увеличение безрецидивного периода и снижение токсичности лечения).

Повысить эффективность терапии можно благодаря синтезу новых противоопухолевых препаратов, использованию новых режимов «старых» препаратов (очень низкие или высокие дозы цитостатиков, пролонгированные инфузии, еженедельные введения), индивидуализации терапии и иммунотерапии (анти-тела и check-point ингибиторы). Активно изучаются такие виды «нестандартных» методов терапии, как вакциноterapia, цитокины, виротерапия, адаптивная клеточная терапия.

Высокодозная химиотерапия

Большие надежды возлагаются на использование цитостатиков в миелоаблативных дозах – высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Основанием для этого являются многочисленные клинические и экспериментальные работы, показавшие наличие прямой зависимости между дозой цитостатиков и противоопухолевым эффектом [1]. Был проведен ряд рандомизированных исследований, в которых изучались высокие дозы цитостатиков, применяемые с лечебной целью у больных с диссеминированным РМЖ [2].

Основной задачей режима кондиционирования является уничтожение опухолевых клеток. Повышение доз цитостатиков в схемах полихимиотерапии на 100% и более у больных мРМЖ, резистентных к стандартной химиотерапии, сопровождается клинически значимым увеличением частоты объективных ответов. К сожалению, рецидив основного заболевания остается основной причиной неудач высокодозного лечения [3].

Высокие дозы карбоплатина, тиофосфамида и циклофосфамида используются в одном из наиболее распространенных режимов для лечения больных РМЖ. Другие высокодозные режимы включают циклофосфамид, этопозид, цисплатин и адриамицин (СЕР) или бусульфан, мелфалан и тиофосфамид (Bu / Mel / T) [4].

Необходимо учитывать, что подобное лечение у всех больных сопровождается высоким риском развития тех или иных осложнений III–IV степени токсичности, которые угрожают летальным исходом.

В дальнейшем у больных наступает неизбежное прогрессирование заболевания, требующее активных лечебных мероприятий. Резервы костного мозга после проведения ВДХТ весьма ограничены – с учетом этого выбор цитостатиков сужается из-за опасности возникновения тяжелых токсических реакций и требует назначения в редуцированных дозах. В связи с этим, а также с потенциально высоким риском опасных для жизни осложнений, ВДХТ при мРМЖ имеет весьма ограниченное значение [5].

V.F. Borges et al. проанализировали 6 рандомизированных исследований, посвященных мРМЖ. В них участвовали 844 пациентки. В результате удалось добиться статистически значимого улучшения выживаемости без прогрессирования (медиана 11 и 8,3 месяца; HR, 0,76; $p < 0,001$), но без значительного улучшения общей выживаемости (медиана 2,16 и 2,02 года, HR, 0,87; $p = 0,08$). Итоги этого важного метаанализа подтверждают, что ВДХТ не приводит к увеличению продолжительности жизни больных мРМЖ. Необходимо определить группы пациентов, для которых данный метод будет эффективен [6].

При лечении больных с местно-распространенным и мРМЖ рандомизированные исследования не показали преимуществ ВДХТ по сравнению со стандартной терапией. Чтобы улучшить результаты ВДХТ, необходимо критически пересмотреть взгляды на дизайн исследований.

Использование немиелоаблативных режимов химиотерапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения диссеминированных солидных опухолей является логическим завершением почти пятидесятилетних экспериментальных и клинических исследований роли иммунных механизмов в лечении злокачественных новообразований аллогенной трансплантацией костного мозга. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток при негематологических злокачественных новообразованиях из-за высокой смертности пациенток выполняли лишь немногие исследователи. Две трансплантационные группы использовали аллогенную трансплантацию костного мозга при РМЖ. В 1996 г. Eibl et al. впервые описали эффект «трансплантат против опухоли» (ТПО) у женщины с мРМЖ после высокодозной радио-химиотерапии с аллогенной трансплантацией костного мозга от HLA-идентичного родственного донора. Авторы наблюдали уменьшение метастазов в печени на фоне развившейся реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Было установлено, что лимфоциты в посттрансплантационном периоде проявляли специфическую цитотоксическую активность против клеток линии РМЖ, что подтверждало наличие опухолево-специфического аллогенного ответа у этой пациентки. В 1998 г. N.T. Ueno et al. (сотрудники американского ракового центра M.D. Anderson) также использовали высокодозную радио-химиотерапию с аллогенной трансплантацией

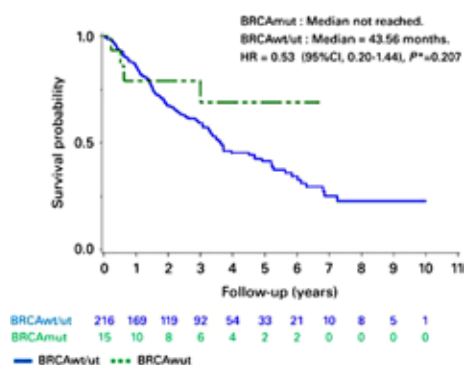
костного мозга в лечении пациенток с мРМЖ. У некоторых больных был получен ответ, предположительно обусловленный ТПО-эффектом, однако летальность, связанная с трансплантацией, в этой группе больных все же была высокой [7].

Ключевым моментом, необходимым для оптимизации результатов лечения, является селекция пациенток. Наилучшие результаты были отмечены у больных, получивших ВДХТ на более ранних стадиях заболевания, когда размеры опухоли и количество резистентных клонов невелики.

В последнее время появилась многообещающая информация о лечении пациенток с BRCA мутациями и проведении им высокодозной химиотерапии на основе препаратов платины.

Больные РМЖ с мутацией BRCA обладают высокой чувствительностью к агентам, разрушающим ДНК. L. Boudin et al. (Институт Паоли-Калметт, Марсель, Франция) ретроспективно проанализировали 235 пациенток с 2003 по 2012 гг., получивших ВДХТ цисплатином с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В многофакторном анализе статус BRCA (mut) был независимым прогностическим фактором для OBOS (отношение рисков (HR): 3,08, доверительный интервал 95% (CI): 1,10–8,64, P=0,0326) и ВБПФС (HR: 2,52, 95% CI: 1,29–4,91, P=0,0069) [8].

ОВ после ВДХТ



ВБП после ВДХТ

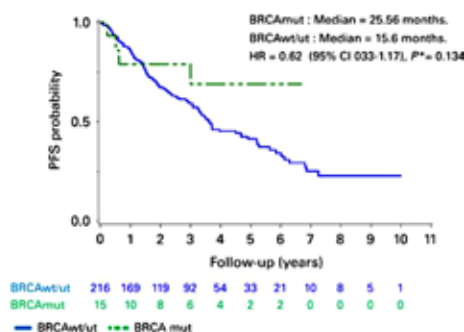


Рисунок 1. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (ВБП) больных после ВДХТ

Ожидаются окончательные результаты исследования NCT02965950, изучающего dose-dense терапию. Было обнаружено, что наличие мутации TP53 предсказывает плохой ответ на терапию антрациклинами. Также выяснилось, что интенсификация доз циклофосфида значительно улучшает ответ в мутантных опухолях молочной железы.

В рекомендациях по лечению мРМЖ назначение интенсифицированных режимов химиотерапии (с профилактическим назначением колониестимулирующих факторов) рассматривается при РМЖ с высокой пролиферативной активностью. ВДХТ с поддержкой стволовыми гемопоэтическими клетками не рекомендуется.

Метромная терапия

В противовес ВДХТ, в нашу практику активно входит терапия низкими дозами цитостатиков – метромная терапия. При этом «стандартные» цитостатики вводятся в дозах, значительно более низких, чем необходимо для получения «прямого» противоопухолевого эффекта, однако достаточных для повреждения эндотелия опухолевых сосудов. Такие дозы практически не сопровождаются побочными эффектами, что позволяет непрерывно использовать цитостатики в течение длительного времени, не давая возможности для репарации поврежденных эндотелиоцитов [9]. Использование в качестве «мишени» эндотелиальных клеток потенциально позволяет избежать или значительно отсрочить появление резистентности, т.к. в отличие от опухолевых клеток, геном эндотелиоцитов стабилен и не подвержен мутациям. Предварительные исследования по метромной химиотерапии при ряде новообразований имеют весьма обнадеживающие результаты.

Прямое воздействие метромная терапия оказывает путем супрессии циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток и оказывая антипролиферативный эффект на эндотелиальные клетки, а косвенное – повышая уровень эндогенного тромбоспондина 1, что приводит к апоптозу CD36 позитивных эндотелиальных клеток; уменьшая мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток; блокируя VEGF; подавляя матриксные металлопротеиназы и тканевой активатор плазминогена [10].

Один из наиболее распространенных режимов метромной терапии – это циклофосфамид 50 мг/сут. per os ежедневно длительно и метотрексат 2,5 мг x 2 раза в сутки дни 1 и 2, еженедельно. Использование такого режима у 63 больных мРМЖ, подавляющее большинство которых уже получали ранее химиотерапию по поводу метастатического заболевания, позволило добиться объективного ответа (ЧР + ПР) у 19% больных, а общая эффективность режима (включая стабилизацию болезни на протяжении шести и более месяцев) составила 32%; не имели прогрессирования заболевания как мини-

мум в течение одного года 26% больных. Токсичность терапии была минимальной [11].

Могут оказаться успешными режимы, предусматривающие комбинацию метрономной терапии с целевыми антиангиогенными препаратами. В исследовании II фазы по сравнению эффективности и переносимости метрономной терапии метотрексатом и циклофосфамидом и ее комбинации с бевацизумабом (10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед.) во II линии лечения мРМЖ набор пациентов в группу без бевацизумаба был прекращен. Общая эффективность в группе комбинированного лечения (метрономная химиотерапия + бевацизумаб) значительно превосходила группу сравнения и составила 29%, стабилизация болезни отмечена у 41% больных. Среднее время до прогрессирования у больных в группе метрономной терапии составила всего 2 мес., в то время как в группе комбинированного лечения – 5,5 мес. Не отмечалось статистически значимых различий при оценке качества жизни больных в обеих группах или значимых побочных эффектов [12].

В большинстве клинических исследований, посвященных метрономной терапии, рассматриваются следующие аспекты:

1. метрономная терапия как альтернатива «обычной» химиотерапии, но с более благоприятным профилем безопасности;

2. использование метрономной терапии в качестве поддерживающего режима после стандартной химиотерапии, с целью продлить эффективность цитотоксического лечения;

3. использование ее в комбинированной терапии как антиангиогенного или иммунологического агента.

Среди метрономных режимов, изучающихся в настоящее время, проводятся исследования I–II фазы. На сайте Службы национальных институтов здравоохранения США (<https://clinicaltrials.gov>) в настоящее время зарегистрированы 4 исследования, посвященные метрономной терапии, которые представлены в таблице 1.

В Германии по инициативе экспертной группы «Комитета по лекарственным препаратам AGO» (www.ago-online.de) использование метрономной терапии

недавно было включено в один из видов рекомендованного лечения больных мРМЖ [13].

Иммунотерапия

Рак молочной железы по традиции не считается иммуногенной опухолью, однако интерес к иммунотерапии этого заболевания сегодня заметно возрос [14]. Интересно, что появление антител против мишеней РМЖ может предшествовать клиническому проявлению заболевания [15].

В шести проспективных исследованиях неоадьювантной химиотерапии, включавших в общей сложности 3771 пациенток, наличие более 10% ТП (опухоль инфильтрирующих лимфоцитов) наблюдали в 71%, 56% и 45% трипл-негативного РМЖ (ТНРМЖ), Her2-положительной и люминальной / Her2-негативной опухоли соответственно [16]. Важно отметить, что так называемый фенотип «лимфоцитарного преобладания» (>60% ТП) наблюдался у 30% ТНРМЖ, по сравнению с 19% и 13% Her2-положительных и люминальных / HER2-отрицательных опухолей соответственно. Самое интересное, что линейная зависимость между ТП и вероятностью регресса после неоадьювантной химиотерапии наблюдалась во всех опухолевых подтипах. Однако с точки зрения результатов выживаемости положительный эффект наблюдается только для ТНРМЖ и Her2-положительных опухолей, тогда как люминальные / Her2-негативные опухоли показали худшую ОВ, если опухоль имела высокий уровень ТП.

Одной из основных проблем в иммунотерапии РМЖ является ее молекулярная гетерогенность, которая может объяснять различную иммуногенность [17].

Исходя из стратегии воздействия на иммунитет, у больных РМЖ проводятся исследования, которые включают: новые варианты адоптивной клеточной терапии [18–20], вакцинотерапию, [21–23] и Check-point ингибиторы.

Возможность генетического перенаправления Т-лимфоцитов посредством искусственных опухолевых специфических рецепторов расширяет границы применения адоптивной клеточной терапии. Они могут быть получены ex vivo посредством объединения лим-

Таблица 1.

Исследования метрономной терапии I–II фазы

| | |
|---|--|
| Metronomic PLD in Patients With Primary Endocrine Resistant ABC | Пегилированный липосомальный доксорубин 20 мг, еженедельно первые 6 нед. каждые 8 нед. |
| METROmaJX | Циклофосфан и JX-594 у пациентов с мРМЖ и саркомой мягких тканей. |
| METEORA-II | Метрономный режим винорельбина, циклофосфамида и капецитабина, или традиционная монотерапия паклитакселом. |
| VinoMetro | Винорельбин 30 мг в сутки постоянно в первой линии химиотерапии у больных с гормонопозитивным, Her2-негативным мРМЖ. |

Исследования с CAR-T клетками 1-2 фазы

| | | |
|-------------|--|-------------------------|
| NCT02547961 | мPMЖ Her2+ | Anti-HER2-CAR-T |
| NCT02915445 | Ep-CAM Позитивный PMЖ | Anti-EpCAM CAR-T |
| NCT02792114 | Her 2-негативный, mesothelin-позитивный мPMЖ | Anti-mesothelin-CAR-T |
| NCT03060356 | ТНМРМЖ | Anti-Met CAR-T |
| NCT02706392 | ТНМРМЖ | Anti-ROR 1 CAR-T |
| NCT02587689 | ТНМРМЖ | Anti-MUC1 CAR-T |
| NCT01935843 | HER 2-позитивный мPMЖ | Anti-HER2-CAR-T |
| NCT02541370 | Рефрактерный или CD 133 позитивный PMЖ | Anti-CD133-CAR CAR-T |
| NCT02839954 | MUC-1 позитивный PMЖ | Anti-MUC1 CAR-pNK cells |

фоцитов с опухольспецифическими Т-клеточными рецепторами (TCR) или с химерными антигенными рецепторами (CAR), что более специфично для PMЖ.

В таблице 2 представлены данные о продолжающихся исследованиях с CAR-T клетками.

Разработка эффективных вакцин против PMЖ как для терапии, так и для профилактики частично зависит от идентификации антигенов опухолей молочной железы, которые функционируют как мишени на опухолевой клетке. Многие эндогенные белки индуцируют опухольспецифические Т-клетки, которые помогают распознать новообразование. Работа Т-клеток может затрудняться внутритипогенными изменениями, которые маскируют опухолевые клетки, гетерогенной экспрессией опухолевых антигенов в первичной опухоли молочной железы или в метастазах или уклонением от иммунитета путем подавления самого опухолевого антигена в опухолях молочной железы. Для получения эффекта необходимо использовать вакцинную платформу, которая включает в себя множественные антигены, необходимые для клеточной трансформации, и мишени распознавания опухоли. Новая информация о геномной и протеомной классификации опухолей молочной железы должна ускорить идентификацию новых антигенов опухолей, занимающих центральное место в инициации, прогрессировании и метастазировании PMЖ. Белок Her-2 является классическим примером, и клинический успех трастузумаба и пертузумаба, как моноклональных антител, специфичных для Her-2, определяет Her-2 как первую по-настоящему проверенную мишень для иммунотерапии рака молочной железы.

Наибольшее распространение в исследованиях получили мишени к белку Her-2 и MUC-1 [24].

В качестве альтернативы антигенспецифической вакцинации на основе пептидов или белковых субъединиц создаются вакцинные платформы, полученные из клеточных экстрактов или целых опухолевых клеток. Они имеют то преимущество, что сами по себе

несут поливалентную иммунизацию. Таким образом, вакцины на основе клеток имеют преимущество доставки нескольких антигенов, увеличивая вероятность включения наиболее эффективных иммунных антигенов и снижая вероятность иммунного «ускользания» опухоли из-за эволюционных вариантов антигенспецифических потерь.

Большинство клинических данных, оценивающих эффективность вакцины против PMЖ, описывают терапию, нацеленную на мишени Her-2 или углеводные антигены, такие как MUC-1. Некоторые исследования вакцин против PMЖ I, II и III фазы представлены в таблице 3.

Многие вакцины индуцируют определяемые опухольспецифические антитела и / или противоопухолевые реакции CD8 + Т-клеток. Однако включение только одного из компонентов иммунной системы недостаточно для эффективного терапевтического ответа. Поэтому стратегия вакцинации должна включать некоторую комбинацию множественных иммунных механизмов, включающую CD4 + и CD8 + Т-клетки, клетки, секретирующие антитела, и врожденные иммунные эффекторы. Подавляющие механизмы в микроокружении опухоли ингибируют активность иммунных реакций, индуцированных вакцинами. Таким образом, вакцины против PMЖ в качестве единственного терапевтического агента вряд ли будут клинически эффективны, особенно при распространенном заболевании.

При проведении иммунотерапии у больных мPMЖ существует ряд проблем. Иммунная толерантность возрастает по мере прогрессирования болезни. Пациенты с IV стадией заболевания требуют стандартного лечения, а оно, в свою очередь, может как способствовать, так и противодействовать противоопухолевому иммунному ответу. Поэтому необходим научно обоснованный подход к объединению стандартного лечения и вакцинотерапии.

О сугубой важности этой проблемы свидетельствует тот факт, что на упоминавшемся выше сайте Службы

Вакциноterapia против мРМЖ I, II и III фазы

| Вакцина | Исследуемая группа | N | Антигенспецифический иммунный ответ | Клинический эффект |
|---|---|----|---|--|
| Пептид HER-2, E75+ GM-CSF | мРМЖ и рак яичников | | E75-специфичные CD8 + Т-клетки и DTH | Нет данных |
| HER-2 пептид +, GM-CSF | Стадия III / IV Her-2+ легкое, РМЖ, яичники | 64 | Her-2-специфический IgG, Т-клетки и DTH | Нет данных |
| HER-2 DC (Lapuleucel-T) | мРМЖ, Her2+ | 18 | Her-2-специфическая пролиферация Т-клеток | 1 частичный ответ, 3 стабилизации заболевания > 12 месяцев |
| NeuGcGM3- VSSP + Montanide™ (SEPPIC, Париж, Франция) | Стадия III / IV РМЖ | 21 | вакцин-специфические IgA, IgG, IgM | 10% устойчивое заболевание (18 и 40 месяцев) |
| NeuGcGM3-VSSP + Montanide и поддерживающая терапия | мРМЖ | 79 | вакцин-специфические IgG и IgM | Тенденция к улучшению выживания |
| GLOBO-N-KLN + QS-21 | мРМЖ | 27 | IgM, CDC, ADCC; Нет IgG | 56% 2-летнее ВВП |
| p53-загруженные контроллеры | мРМЖ HLA-A2+ | 6 | p53-специфичные ответы Т-клеток | 1/3 пациентов со стабилизацией заболевания |
| | мРМЖ HLA-A2+ | 26 | специфичные для p53 ответы Т-клеток у 38% вакцинированных пациентов, сыворотки UKL-40 и IL-6, связанные с ответом | 42% стабилизаций заболевания |
| Аллогенные, содержащие GM-CSF опухолевые клетки молочной железы CD80: MDA-MB231 | мРМЖ | 28 | Повышение Her-2 специфических ответов DTH и антител; дозы химиотерапии CY 200 мг/м ² + DOX 35 мг/м ² | Нет данных |
| | мРМЖ | 30 | непоследовательный | Нет положительных результатов |
| DC-аутологичные опухолевые клетки Survivin 2 пептид-IFA | мРМЖ и рак почки | 23 | Увеличение CD4 + и CD8 + Т-клеток | 43% пациентов со стабилизацией или частичным ответом |
| Survivin 2 пептид-IFA | мРМЖ | 14 | Увеличивается частота специфичных к сурвивину Т-клеток у 50% пациентов; Повышенная функция сурвивин-специфичных Т-клеток у 7% | 14% стабилизаций процесса |

*DNT – гиперчувствительность замедленного типа.

национальных институтов здравоохранения США (<https://clinicaltrials.gov>) из 224 исследований мРМЖ 21 посвящено иммунотерапии. В то же время на другом американском сайте (<https://www.breastcancertrials.org/>) зарегистрировано 64 исследования, посвященных иммунотерапии рака молочной железы.

В основном эти исследования касаются комбинаций иммунотерапии и различных видов химиотерапии и гормонотерапии, а иногда и лучевой терапии. Появляются исследования, где изучается новый цитотоксический или таргетный агент в комбинации

с иммунотерапией. Некоторые исследования относительно иммунотерапии представлены в таблице 4.

В условиях нормально функционирующего иммунитета эффект некоторых противоопухолевых препаратов может быть выше.

Иммунотерапия будет наиболее эффективной при минимальных проявлениях остаточной болезни. Для пациенток с выраженным распространением заболевания вакцины против РМЖ следует сочетать со стандартной терапией. При этом для усиления активности вакцины требуется введение лекарственных

Таблица 4.

Исследования, сочетающие иммунотерапию и цитостатический агент

| | |
|-----------------------------|--|
| NCT02309177 | Иммунотерапия Opdivo и Абрахане для рецидивирующего Her2 ⁻ мРМЖ |
| NCT03206203 | Карбоплатин и Атезолизумаб для метастатического ТНРМЖ |
| NCT02648477 | Keytruda и химиотерапия или ингибитор ароматазы для HER2 ⁻ мРМЖ |
| NCT02752685 | Keytruda и Абрахане в HER2-отрицательном мРМЖ |
| NCT02819518) KEYNOTE-355 | Keytruda и химиотерапия у больных метастатическим ТНРМЖ |
| NCT03121352 | Keytruda и два вида химиотерапии для метастатического ТНРМЖ |
| NCT03051659 | Halaven и Keytruda для гормонпозитивного мРМЖ |
| NCT02768701 | Циклофосфан и Keytruda для метастатического ТНРМЖ |
| NCT03044730 | Keytruda and Xeloda для мРМЖ |
| NCT02971761 | Пемролизумаб и селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM) GTX-024 у пациенток с андрогенным рецептором (AR) (TNBC) |
| NCT02111850 | T-клеточная иммунотерапия для мРМЖ (анти-MAGE-A3) |
| NCT02239861 | Вакцина нацелена на пять общих опухолесодержащих антигенов: NY-ESO-1, MAGEA4, PRAME, Survivin и SSX. |
| NCT02536794 | MEDI4736 и тремелимуабом у пациентов с мРМЖ Her2 ⁻ |

средств, которые изменяют иммунологическую среду (циклофосфамид и паклитаксел) или биологию РМЖ (эндокринная терапия и трастузумаб). Клинические исследования, в которых сочетаются иммуномодулирующие препараты и вакцины против РМЖ, требуют всестороннего понимания иммунной толерантности и иммунобиологии пациентов, а также знаний о фармакодинамических взаимодействиях между иммунным ответом и различными препаратами [25].

Недавно получены интересные предварительные результаты исследования Sacituzumab Govitecan (IMMU-132). Препарат является моноклональным антителом против TOP-2, который встречается у 90% больных ТНРМЖ/TNBC. Из 60 включенных пациентов общий ответ был получен у 30%, а время без прогрессирования у больных резистентным РМЖ составило 6 мес. [26].

Вспомогательные методы

Ожидаются результаты II фазы исследования (NCT03072992), изучающего лечение куркумином (CUC-01, желтый раствор), 300 мг и паклитакселом 80 мг/м², т.е. один раз в неделю в течение 12 недель против монотерапии паклитакселом 80 мг/м², и раствор плацебо 250 мл, один раз в неделю в течение 12 недель.

На симпозиуме по РМЖ, состоявшемся в Сан-Антонио, были представлены результаты исследования III фазы BELLE-3. Они свидетельствуют о том, что комбинация ингибитора PI3K бупарлисиба с гормонотерапией является эффективной в лечении больных распространенным гормонозависимым РМЖ, имеющих прогрессирование заболевания после терапии эверолимусом и экземестаном. Медиана

ВВП была 3,9 мес. в группе бупарлисиба и 1,8 мес. в группе плацебо. Показатель 6-месячной ВВП составил 30,6% и 20,1% соответственно. Вспомним механизм действия аспирина, также блокирующего сигнальный путь PI3K, – здесь открываются новые направления для проведения клинических исследований [27].

Известно, что применение антиоксидантов уменьшает токсические проявления химиотерапии (коэнзим Q10 – кардиотоксичность, альфа-липоевая кислота, витамин E – полинейропатию), однако никакого влияния на продолжительность жизни они не оказывают. Теоретически, они могут снижать эффективность ХТ, т.к. ряд препаратов работает за счет окислительного повреждения опухолевых клеток.

Заключение

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Например, среди ТН РМЖ выделяют 6 подтипов, каждый из которых можно лечить по-своему. Для базальноподобного рака будут высокоэффективны препараты платины и таксанов, для иммуномодулярного – иммунотерапия, для мезенхимального будут работать препараты, воздействующие на сигнальные пути – PI3K, mTOR, Src, а для люминального андроген-рецепторного типа – антагонисты рецепторов андрогенов (к примеру, Бикалутамид).

Таким образом, опухоли молочной железы – это конгломерат многочисленных синдромов с характерными молекулярными особенностями, с различным течением и неодинаковой чувствительностью к лечению. Для получения максимального эффекта необходимо проведение правильного лечения по правильным показаниям правильному больному в правильное время.

Список литературы

1. *Frei E., Antman K., Teicher B. et al.* Bone marrow autotransplantation for solid tumors-prospects // *Journal of Clinical Oncology*. – 1989. – Vol. 7. – № 4. – P. 515–526.
2. *Williams S.F.* Is there a role for dose-intensive chemotherapy with stem cell rescue in breast cancer? // *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. – 2002. – Vol. 16. – № 12. – P. 1643–1646.
3. *Tartarone A., Romano G., Galasso R. et al.* Should we continue to study high-dose chemotherapy in metastatic breast cancer patients? A critical review of the published data // *Bone Marrow Transplantation*. – 2003. – Vol. 31. – № 7. – P. 525–530.
4. *Gutierrez-Delgado F., Holmberg L.A., Hooper H. et al.* High-dose busulfan, melphalan and thiotepa as consolidation for non-inflammatory high-risk breast cancer // *Bone Marrow Transplantation*. – 2000. – Vol. 26. – № 1. – P. 51–59.
5. *Gratwohl A., Baldomero H., Rosti G.* High-dose chemotherapy for breast cancer // *Bone Marrow Transplantation*. – 2000. – Vol. 26. – № 6. – P. 599.
6. *Borges V.F., Elias A.D.* The era of high-dose chemotherapy for breast cancer: revisiting a troubled quest // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 24. – P. 3205–3206.
7. *Ueno N.T., Rondón G., Mirza N.Q. et al.* Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16. – № 3. – P. 986–993.
8. *Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R. et al.* Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 51. – № 8. – P. 1082–1086.
9. *Shaked Y., Emmenegger U., Man S. et al.* Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – № 9. – P. 3058–3061.
10. *Kerbel R.S., Kamen B.A.* The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – № 6. – P. 423–436.
11. *Gennari A., Stockler M., Puntoni M. et al.* Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 16. – P. 2144–2149.
12. *Dirix L.Y., Van Dam P.A., Prove A.M. et al.* Bevacizumab in the treatment of patients with advanced breast cancer: where have we landed? // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2010. – Vol. 2. – № 5. – P. 331–342.
13. *Bamys-Paluchowski M., Schütz F., Ruckhäberle E. et al.* Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer – A Systematic Review of the Literature // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2016. – Vol. 76. – № 5. – P. 525–534.
14. *Disis M.L., Stanton S.E.* Immunotherapy in breast cancer: an introduction // *The Breast*. – 2017. – Vol. 3. – № 17. – P. 30013–30019.
15. *Katayama H., Boldt C., Ladd J.J. et al.* An autoimmune response signature associated with the development of triple-negative breast cancer reflects disease pathogenesis // *Cancer Research*. – 2015. – Vol. 75. – № 16. – P. 3246–3254.
16. *Gallo S., Sanqiolo D., Carnevale Schianca F. et al.* Treating breast cancer with cell-based approaches: an overview // *Expert opinion on biological therapy*. – 2017. – Vol. 17. – № 10. – P. 1255–1264.
17. *Hendrickx W., Simeone I., Anjum S. et al.* Identification of genetic determinants of breast cancer immune phenotypes by integrative genome-scale analysis // *Oncoimmunology*. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – e. 253654.
18. *Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al.* Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 21. – P. 2460–2467.
19. *Khosravi-Shabi P., Cabezón-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S.* Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 16. – Suppl. 1. [Epub ahead of print].
20. *Borges V.F., Elias A.D.* The era of high-dose chemotherapy for breast cancer: revisiting a troubled quest // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 24. – P. 3205–3206.
21. *Clifton G.T., Peoples G.E., Mittendorf E.A.* The development and use of the E75 (HER2 369-377) peptide vaccine // *Future Oncology*. – 2016. – Vol. 12. – № 11. – P. 1321–1329.
22. *Gates J.D., Clifton G.T., Benavides L.C. et al.* Circulating regulatory T cells (CD4+CD25+FOXP3+) decrease in breast cancer patients after vaccination with a modified MHC class II HER2/neu (AE37) peptide // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28. – № 47. – P. 7476–7482.
23. *Disis M.L., Pupa S.M., Gralow J.R. et al.* High-titer HER-2/neu protein-specific antibody can be detected in patients with early-stage breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Vol. 15. – № 11. – P. 3363–3367.
24. *Emens L.A.* Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 1597–1611.
25. *Bardia A., Mayer I.A., Diamond J.R. et al.* Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 19. – P. 2141–2148.
26. *Baselga J., Im S.A., Iwata H. et al.* Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 904–916.

27. Kob M.Y., Spivak-Kroizman T., Venturini S. et al. Molecular mechanisms for the activity of PX-478, an antitumor inhibitor of the hypoxia-inducible factor-1alpha // Molecular cancer therapeutics. – 2008. – Vol. 7. – № 1. – P. 90–100.

References

1. Frei E., Antman K., Teicher B., Eder P., Schnipper L. Bone marrow autotransplantation for solid tumors-prospects. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 7(4): 515-526. doi: 10.1200/JCO.1989.7.4.515.
2. Williams S.F. Is there a role for dose-intensive chemotherapy with stem cell rescue in breast cancer? *Oncology (Williston Park)*. 2002 Dec; 16(12): 1643-6, 1649; discussion 1650, 1655-6. PMID: 12520640.
3. Tartarone A., Romano G., Galasso R., Iodice G., D'Arena G., Coccaro M., Bochicchio A., Sgambato A., Di Renzo N. Should we continue to study high-dose chemotherapy in metastatic breast cancer patients? A critical review of the published data. *Bone Marrow Transplantation*. 2003; 31(7): 525-530. doi: 10.1038/sj.bmt.1703824.
4. Gutierrez-Delgado F., Holmberg L.A., Hooper H., Appelbaum F.R., Livingston R.B., Maziarz R.T., Weiden P., Rivkin S., Montgomery P., Kawabara K. High-dose busulfan, melphalan and thiotepa as consolidation for non-inflammatory high-risk breast cancer. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 26(1): 51-59. doi: 10.1038/sj.bmt.1702461.
5. Gratwohl A., Baldomero H., Rosti G. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 26(6): 599. doi: 10.1038/sj.bmt.1702597.
6. Borges V.F., Elias A.D. The era of high-dose chemotherapy for breast cancer: revisiting a troubled quest. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(24): 3205-3206. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1303. Epub 2011 Jul 18.
7. Ueno N.T., Rondón G., Mirza N.Q., Geisler D.K., Anderlini P., Giralto S.A., Andersson B.S., Claxton D.F., Gajewski J.L., Khouiri I.F., Körbling M., Mehra R.C., Przepiorka D., Rahman Z., Samuels B.I., van Besien K., Hortobagyi G.N., Champlin R.E. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16(3): 986-993. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.986.
8. Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R., Moretta J., Sfumato P., Asseva P., Livon D., Bertucci F., Extra J.-M., Tarpin C., Houvenaeghel G., Lambaudie E., Tallet A., Resbeut M., Sobol H., Charafe-Jauffret E., Calmels B., Lemarie C., Bober J.-M., Viens P., Eisinger F., Chabannon C. Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2016; 51(8): 1082-1086. doi: 10.1038/bmt.2016.82. Epub 2016 Apr 4.
9. Shaked Y., Emmenegger U., Man S., Cervi D., Bertolini F., Ben-David Y., Kerbel R.S. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood*. 2005 Nov 1; 106(9): 3058-61. Epub 2005 Jul 5. doi: 10.1182/blood-2005-04-1422.
10. Kerbel R.S., Kamen B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2004 Jun; 4(6): 423-36. doi: 10.1038/nrc1369.
11. Gennari A., Stockler M., Puntoni M., Sormani M., Nanni O., Amadori D., Wilcken N., D'Amico M., DeCensi A., Bruzzi P. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(16): 2144-2149. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5374. Epub 2011 Apr 4.
12. Dirix L.Y., Van Dam P.A., Prove A.M., Vermeulen P.B. Bevacizumab in the treatment of patients with advanced breast cancer: where have we landed? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010; 2(5): 331-342. doi: 10.1177/1758834010376301.
13. Banys-Paluchowski M., Schütz F., Ruckhäberle E., Krawczyk N., Fehm T. Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer – A Systematic Review of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016; 76(5): 525-534. doi: 10.1055/s-0042-105871.
14. Disis M.L., Stanton S.E. Immunotherapy in breast cancer: an introduction. *The Breast*. 2017; 3(17): 30013-30019. doi: 10.1016/j.breast.2017.01.013.
15. Katayama H., Boldt C., Ladd J.J., Johnson M.M., Chao T., Capello M., Suo J., Mao J., Manson J.E., Prentice R., Esteva F., Wang H., Disis M.L., Hanash S. An autoimmune response signature associated with the development of triple-negative breast cancer reflects disease pathogenesis. *Cancer Research*. 2015; 75(16): 3246-3254. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0248. Epub 2015 Jun 18.
16. Gallo S., Sanqiolo D., Carnevale Schianca F. et al. Treating breast cancer with cell-based approaches: an overview. *Expert opinion on biological therapy*. 2017; 17(10): 1255-1264.
17. Hendrickx W., Simeone I., Anjum S., Mokrab Y., Bertucci F., Finetti P., Curigliano G., Seliger B., Cerulo L., Tomei S., Delogu L.G., Maccalli C., Wang E., Müller L.D., Marincola F.M., Ceccarelli M., Bedognetti D. Identification of genetic determinants of breast cancer immune phenotypes by integrative genome-scale analysis. *Oncoimmunology*. 2017; 6(2): e. 253654. doi: 10.1080/2162402X.2016.1253654. eCollection 2017.
18. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R., Puzstai L., Pathiraja K., Aktan G., Cheng J.D., Karantz V., Buisseret L. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(21): 2460-2467. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931. Epub 2016 May 2.
19. Kbosravi-Shabi P., Cabezon-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017; 16 (Suppl. 1). Epub ahead of print. doi: 10.1111/ajco.12748.
20. Borges V.F., Elias A.D. The era of high-dose chemotherapy for breast cancer: revisiting a troubled quest. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(24): 3205-3206. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1303. Epub 2011 Jul 18.

21. Clifton G.T., Peoples G.E., Mittendorf E.A. The development and use of the E75 (HER2 369-377) peptide vaccine. *Future Oncology*. 2016; 12(11): 1321-1329. doi: 10.2217/fon-2015-0054. Epub 2016 Apr 5.
22. Gates J.D., Clifton G.T., Benavides L.C., Sears A.K., Carmichael M.G., Hueman M.T., Holmes J.P., Jama Y.H., Mursal M., Zacharia A., Ciano K., Khoo S., Stojadinovic A., Ponniah S., Peoples G.E. Circulating regulatory T cells (CD4+CD25+FOXP3+) decrease in breast cancer patients after vaccination with a modified MHC class II HER2/neu (AE37) peptide. *Vaccine*. 2010; 28(47): 7476-7482. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.029.
23. Disis M.L., Pupa S.M., Gralow J.R., Dittadi R., Menard S., Cheever M.A. High-titer HER-2/neu protein-specific antibody can be detected in patients with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15(11): 3363-3367. doi: 10.1200/JCO.1997.15.11.3363.
24. Emens L.A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2012; 12(12): 1597-1611. doi: 10.1586/era.12.147.
25. Bardia A., Mayer I.A., Diamond J.R., Moroos R.L., Isakoff S.J., Starodub A.N., Shab N.C., O'Shaughnessy J., Kalinsky K., Guarino M., Abramson V., Juric D., Tolaney S.M., Berlin J., Messersmith W.A., Ocean A.J., Wegener W.A., Maliakal P., Sharkey R.M., Govindan S.V., Goldenberg D.M., Vahdat L.T. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(19): 2141-2148. doi: 10.1200/JCO.2016.70.8297. Epub 2017 Mar. 14.
26. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z., Arteaga C.L., Jonat W., Clemons M., Ito Y., Awada A., Chia S., Jagiello-Gruszfeld A., Pistilli B., Tseng L.M., Hurvitz S., Masuda N., Takahashi M., Vuylsteke P., Hachemi S., Dharan B., Di Tomaso E., Urban P., Massacesi C., Campone M. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017; 18(7): 904-916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5. Epub 2017 May 30.
27. Koh M.Y., Spivak-Kroizman T., Venturini S., Welsh S., Williams R.R., Kirkpatrick D.L., Powis G. Molecular mechanisms for the activity of PX-478, an antitumor inhibitor of the hypoxia-inducible factor-1alpha. *Molecular cancer therapeutics*. 2008; 7(1): 90-100. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0463.