

Современные представления о оптимизации эндокринной терапии метастатического РЭ+/РП+, HER2 - рака молочной железы: обзор литературы.

Крамчанинов М.М.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Контакты: 8 (921) 316-38-89; электронная почта: mm90@rambler.ru

Резюме.

На сегодняшний день, метастатический рак молочной железы, остается неизлечимым заболеванием, и проводимое лечение, направлено на увеличение общей выживаемости, замедление прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Гормонозависимый рак молочной железы, имеющий положительную экспрессию рецепторов эстрогенов и/или рецепторов прогестерона, составляет 75% от всех случаев рака молочной железы. Такие опухоли, как правило, являются менее агрессивными, имеют более благоприятное клиническое течение, прогноз, вероятность рецидива, по сравнению с гормоннезависимыми формами заболевания.

В последнее время изучение эндокринной резистентности имеет клиническую значимость в возможности поиска путей и механизмов преодоления возникающей нечувствительности опухоли к лечению. Этому способствует более глубокое понимание молекулярных механизмов, приводящих к развитию резистентности и разработке новых стратегий, направленных на улучшение эффективности лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринная терапия, приобретенная резистентность, ингибиторы mTOR, циклинзависимые киназы.

Modern ideas about optimizing endocrine therapy for metastatic ER+/PR+, HER2 - breast cancer: literature review.

Kramchaninov M.M.

Saint-Petersburg scientific practical center of specialized kinds of medical care (oncological),

Saint-Petersburg, Russia.

Address: 197758, Leningradskaya St., 68A, lit. A.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract.

Today, the metastatic breast cancer remains an incurable disease, and carried-out treatment is directed on prolonging the general survival, delaying disease progression and improving quality of life of patients.

The hormone-positive breast cancer with a positive expression of estrogen and/or progesterone receptors makes for 75% of all cases of breast cancer. Such tumors, as a general rule, are less aggressive, have more favorable clinical course, better outcome and lesser chance of recurrence, in comparison with hormone-negative forms of a disease.

Recently, the study of endocrine resistance has shown its clinical significance in possibility of finding ways and mechanisms to overcome tumor tolerance to treatment. This is supported by deeper understanding of molecular mechanisms leading to tolerance and development of new strategies, directed on improving treatment efficacy.

Key words: breast cancer, endocrine therapy, acquired resistance, mTOR inhibitors, cyclin-dependent kinase

Сведение о авторе.

Крамчанинов М.М. – аспирант кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-онколог Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического).

Введение.

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у женщин. В 2015 году диагностировано более 200000 новых случаев рака молочной железы у женщин в США и более 66000 новых случаев в Российской Федерации, что составило 20.8% от всех онкологических заболеваний у женщин [2;3].

Рак молочной железы является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Среди причин смертности женского населения в Российской Федерации рак молочной железы находится на первом месте среди онкологических заболеваний, и составляет 17.0%.

За последние годы отмечается постоянное снижение смертности от рака молочной железы, как результат улучшения ранней диагностики и повышения доступности более эффективного лечения. Однако, несмотря на это, метастатический рак молочной железы, на сегодняшний день, остается неизлечимым заболеванием, и проводимое лечение, направлено на увеличение общей выживаемости, замедление прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов. [3].

Гормонозависимый рак молочной железы, имеющий положительную экспрессию рецепторов эстрогенов и/или рецепторов прогестерона, составляет 75% от всех случаев рака молочной железы. Такие опухоли, как правило, являются менее агрессивными, имеют более благоприятное клиническое течение, прогноз, вероятность рецидива, по сравнению с гормоннезависимыми формами заболевания. Для пациентов с гормонозависимым метастатическим раком молочной железы эндокринная терапия является наиболее важной системной терапией и оказывает положительное влияние на течение опухолевого процесса [2].

В настоящее время доступно несколько основных групп гормональных препаратов с различными механизмами действия, низкой токсичностью и высочайшей эффективностью для пациентов с гормонозависимыми опухолями. Антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант), модулирующие эффект эстрогенов на уровне рецепторов и ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан), блокируют шаги сигнального каскада на пути биосинтеза эстрогенов, позволяют эффективно контролировать заболевание и наблюдать значительные эффекты лекарственного лечения [4].

В международных стандартах лечения онкологических заболеваний эндокринная терапия рекомендуется в качестве первой линии лекарственного лечения гормонположительного метастатического рака молочной железы. Гормонотерапия показывает терапевтическую эффективность с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни для пациентов по сравнению с химиотерапией. Тем не менее, считается, что химиотерапия обладает более быстрым и выраженным ответом опухоли на проводимое лечение, и, может быть, назначена при значительном опухолевом распространении. За исключением случаев гормонорезистентности или наличия у пациента симптомов висцерального криза, цитостатическую терапию целесообразно использовать после нескольких последовательных линий гормонотерапии [28].

К сожалению, несмотря на, эффективную в начале гормональную терапию, у большинства пациентов опухоль со временем прогрессирует (вторичная резистентность), а у части пациентов изначально наблюдается отсутствие эффекта на лечение (первичная резистентность).

В последнее время изучение эндокринной резистентности имеет клиническую значимость в возможности поиска путей и механизмов преодоления возникающей нечувствительности опухоли к лечению. Этому способствует более глубокое понимание молекулярных механизмов, приводящих к развитию резистентности и разработке новых стратегий, направленных на улучшение эффективности лечения. [4].

Перекрестные сигнальные пути между рецепторами эстрогенов и рецепторами факторов роста, оказывающие активирующее влияние на эстрогеновые рецепторы, являются одним из основных механизмов развития резистентности.

За последние годы было исследовано большое количество таргетных препаратов, таких как ингибиторы EGFR, ингибиторы HER2, ингибиторы каскадного сигнального пути PI3K/Akt/mTor, HDAC ингибиторы, SRC ингибиторы, ингибиторы ангиогенеза, CDK4/6 ингибиторы, и их влияние на возможность предотвращения или преодоления возникающей резистентности к эндокринной терапии. Однако только эверолимус, CDK4/6 ингибиторы и HDAC ингибиторы показали свою эффективность в лечении гормонозависимого метастатического рака молочной железы. [23].

Гормонотерапия в лечении метастатического рака молочной железы.

Появление в середине 70х годов прошлого века препаратов из группы антиэстрогенов, конкурентно связывающих рецепторы эстрогена на поверхности клеток, принципиально изменило подходы в терапии метастатического рака молочной железы и позволило значительно увеличить продолжительной жизни и улучшить качество жизни пациентов, отказавшись от использования стероидных гормонов и калечащих хирургических вмешательств, таких как гипофизэктомия и адреналэктомия.

В пяти крупных международных исследованиях (Allegra et al., 1985; Gill et al., 1993; Ingle et al., 1982; Morgan, 1985; Muss et al., 1988; Paterson et al., 1990) тамоксифен продемонстрировал, схожую эффективность с мегестролом ацетатом, действующим посредством ингибирования гипофизарной функции и, как следствие, подавлению лютеинизирующего гормона и последующего угнетения синтеза эстрогенов, по общей частоте ответов и общей выживаемости, и обладал меньшим количеством побочных эффектов.

Тамоксифен также сравнивался с другими селективными модуляторами рецептора эстрогена, и показал сопоставимую эффективность с торемифеном и идоксифеном, и лучшую эффективность по сравнению с дролоксифеном по общей частоте ответов ($p = 0.02$) и времени без прогрессирования ($p < 0.001$) и арзоксифеном по времени без прогрессирования ($p = 0.01$) [10].

Дальнейшие исследования, направленные на устранение резистентности опухолей к

тамоксифену, привели к разработке новых стратегий лечения.

С наступлением менопаузы у женщин снижается интенсивность синтеза стероидных гормонов в яичниках, однако, эстрогены продолжают синтезироваться в периферических тканях – мышечной, жировой, в надпочечниках. Ферментный комплекс ароматазы, состоящий из гемопротейна цитохрома P450 и флавопротеина, участвует в синтезе эстрогенов из андрогенов. Ингибирование фермента ароматазы приводит к выраженному противоопухолевому эффекту в гормонозависимых опухолях [23].

Первые исследования препарата первого поколения ингибиторов ароматазы – аминоглютетимида, способного обратимо ингибировать ароматазу, показали его сопоставимую эффективность с тамоксифеном, и возможность комбинации тамоксифена с аминоглютетимидом. (Lipton et al., 1982; Smith et al., 1981) [14].

Аминоглютетимид продемонстрировал сопоставимую эффективность с хирургической адреналэктомией, в проводимых клинических испытаниях как препарат второй линии. Однако, аминоглютетимид не является селективным ингибитором фермента ароматазы, ингибируя одновременно синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. Выраженные побочные эффекты препарата, в виде развития лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, набора веса, тошноты и рвоты, отеков, сонливости – значительно снижающих качество жизни пациентов, ограничивали его использование на практике.

Внедрение в клиническую практику нестероидных ингибиторов ароматазы второго поколения – роглетимида и фадрозол, позволило уменьшить выраженность побочных эффектов.

Исследования роглетимида выявили высокую селективность связывания с ферментным комплексом ароматазы, но не показали разницы в эффективности по сравнению с аминоглютетимидом.

Эффективность использования фадрозол сравнивалась с мегестролом ацетатом и тамоксифеном. Фадрозол не показал значимых отличий в эффективности лечения и в спектре токсичности по сравнению с антиэстрогенами (Kanzaki M et al., 1999).

Появление ингибиторов ароматазы третьего поколения, активно используемых в наши дни – анастрозол, летрозол и экземестан, позволило преодолеть проблемы токсичности предыдущих поколений и повлиять на увеличение продолжительности жизни пациенток с метастатическим гормонозависимым раком молочной железы, прогрессирующих на фоне терапии антиэстрогенами. [4;23].

Сравнение ингибиторов ароматазы третьего поколения с мегестролом ацетатом, показало значительное увеличение общей выживаемости пациентов при использовании анастрозол 1 мг по сравнению с мегестролом ацетатом (26.7 мес против 22.5 мес, $p < 0.025$) (Buzdar et al., 1998), увеличением времени без прогрессирования при использовании экземестана по сравнению с мегестролом ацетатом (4.7 мес против 3.8 мес, $p = 0.037$), и значительно большей общей выживаемостью (Kaufmann et al., 2000). [11].

Дальнейшие исследования показали возможность использования ингибиторов ароматазы

третьего поколения в первой линии лекарственной терапии метастатического рака молочной железы, вместо антиэстрогенов.

Летрозол значительно продлил время без прогрессирования по сравнению с тамоксифеном (медиана 9,4 мес. против 6,0 мес; $p < 0,0001$) при использовании в первой линии лекарственного лечения, однако, без значительной разницы в общей выживаемости (34 мес. против 30 мес.) (Mouridsen et al., 2003) [8].

Экзаместан показал лучшее время до прогрессирования, чем тамоксифен (Paridaens et al., 2008). С учетом меньшего спектра токсичности использование ингибиторов ароматазы третьего поколения более предпочтительнее в первой линии лечения, чем антиэстрогенов.

При разработке новых гормональных препаратов для лечения рака молочной железы является важной составляющей устранение частичных свойств агониста эстрогенов. Антиэстроген, имеющий высокое сродство к рецепторам эстрогенов и одновременно лишенный свойств агониста, может иметь значительные преимущества над тамоксифеном при лечении гормоночувствительных опухолей.

В доклинической фазе активно изучался препарат Фулвестрант - стероидное производное, способное полностью блокировать трофическое действие эстрадиола на матку, но не обладающее эстрогенной активностью, и в силу уникального фармакологического профиля, запущенный в разработку в клиническую практику. Появление Фулвестранта, первого высокоселективного антагониста рецепторов эстрогенов, дополнило возможности лекарственного лечения метастатического рака молочной железы. Препарат сопоставим с эстрадиолом по уровню аффинности к рецепторам. Фулвестрант, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности, блокирует трофическое действие эстрогенов. Фулвестрант способен связываться, блокировать и усиливать деградацию эстрогенового рецептора [19].

Преклинические исследования показали потенциальную эффективность фулвестранта в ингибировании опухолевых клеток при развитии резистентности к тамоксифену (Wakeling et al., 1991; Hu et al., 1993; Lykkesfeldt et al., 1994).

Исследователи показали сходную эффективность использования анастрозола 1 мг и фулвестранта 250 мг в качестве второй линии терапии диссеминированного рака молочной железы после прогрессирования на тамоксифене (Robertson et al., 2003, 2004) [19].

Преклинические модели и фармакокинетические исследования позволили предположить возможную большую эффективность фулвестранта, при увеличении дозировки препарата. Эти данные легли в основу проведенных рандомизированных исследований CONFIRM по сравнению эффективности терапии фулвестранта в дозировке 250 мг и 500 мг (Di Leo et al., 2010, 2012) и FIRST по сравнению фулвестранта и анастрозола (Robertson et al., 2009, 2010; Robertson, 2014) у пациенток с распространенным раком молочной железы.

В исследовании 3 фазы CONFIRM пациенты рандомизировались на две группы, в одной пациенты получали фулвестрант 500 мг в 1, 14 и 28 день (362 пациента), в другой – фулвестрант 250

мг каждые 28 дней (374 пациента). Первичной конечной точкой было время без прогрессирования. Вторичная конечная точка включала объективную частоту ответа, общую выживаемость и качество жизни. Лучшее время без прогрессирования наблюдалась в группе пациентов, получавших фулвестрант в дозировке 500 мг, по сравнению с группой фулвестрант 250 мг ($p = 0.006$).

Объективная частота ответа была похожа в обеих группах пациентов (9.1% и 10.2%), общая выживаемость составляла 25.1 мес в группе фулвестрант 500 мг и 22.8 в группе фулвестрант 250 мг. В группе пациентов, получавших фулвестрант 500 мг не отмечено увеличение частоты побочных эффектов, связанных с увеличением дозировки. Уровень качества жизни был сопоставим в обеих группах. Итоговый анализ общей выживаемости показал, что использование фулвестранта 500 мг приводит к увеличению медианы общей выживаемости на 4.1 месяц и на 19% уменьшает риск смерти по сравнению с фулвестрантом 250 мг (Di Leo et al., 2012). [16;24].

В исследовании 2 фазы FIRST 205 пациенток рандомизировались на две группы, в одной из которых пациенты получали фулвестрант 500 мг в 1, 14 и 28 день, далее 1 раз в 28 дней, в другой – анастрозол в сутки, ежедневно. Все пациентки в этом исследовании были в постменопаузе, с местным неоперабельным или метастатическим эстроген-положительным и/или прогестерон-положительным раком молочной железы, не получавшим противопухолевого лечения, в случае изначально диссеминированного процесса, или получавших адъювантную гормонотерапию не менее 12 месяцев назад, в случае рецидива заболевания. Это исследование показало значительно преимущество фулвестранта над анастрозолом в увеличении времени без прогрессирования (hazard ratio = 0.626; $p = 0.0496$). Значительная разница в времени без прогрессирования сохранилась при более длительном наблюдении (23.4 мес для фулвестранта против 13.1 мес для анастрозола, $p=0.01$) [13].

Фулвестрант продемонстрировал улучшение в общей выживаемости по сравнению с анастрозолом (54.1 мес против 48.4 мес) (Robertson, 2014), при этом побочные эффекты препаратов были сопоставимы (Robertson et al., 2009).

Фулвестрант в дозировке 500 мг имеет больший биологический эффект и представляет клинически значимое преимущество в эффективности над дозировкой 250 мг и использованием ингибиторов ароматазы третьего поколения анастрозола. (Cardoso et al., 2012b).

Проблемы резистентности.

К сожалению, развитие резистентности к эндокринной терапии является важнейшей клинической проблемой. К формированию резистентности к проводимой терапии приводят различные механизмы, существующие изначально, и вызывающие первичную гормонорезистентность, или проявляющиеся на фоне лечения и ведущие к вторичной гормонорезистентности [3;4].

Экспрессия эстрогеновых рецепторов в настоящее время является главным биомаркером

ответа на эндокринную терапию, и недостаточность эстрогеновых рецепторов можно считать основной причиной первичной гормонорезистентности.

Стероидные гормоны диффундируют через клеточную мембрану, селективно связываются со специфическими протеинами нуклеарного рецептора. Конформационным изменениям подвергается активированный стероидно-рецепторный комплекс и реагирует с нуклеарным хроматином, иницируя, таким образом, процесс транскрипции РНК, в результате чего синтезируются специфические белки, участвующие в регуляции разнообразных физиологических реакций [27].

Мутации в альфа и бета изоформах эстрогеновых рецепторах могут быть причиной развития вторичной гормонорезистентности. Отмечено, что недостаточность эстрогеновых рецепторов встречается в 15-20% резистентных опухолей молочной железы, и лишь в 1% случаев резистентность связана с мутациями в эстрогеновых рецепторах.

Кроме того, эстрогеновые рецепторы являются частью более сложной системы внутриклеточного сигнального пути, и двунаправленная перекрестная связь между эстрогеновыми рецепторами и факторами роста может приводить к приобретенной резистентности.

В исследовании SWOG0226 изучалась комбинация двух гормональных препаратов – селективного ингибитора рецепторов эстрогенов фулвестранта и ингибитора ароматазы третьего поколения анастрозола, с целью усиления деградации эстрогеновых рецепторов при развитии резистентности к эндокринотерапии. Исследование включало 694 пациентки в постменопаузе. Пациентки рандомизировались на две группы, в одной из которых получали анастрозол 1 мг ежедневно, в другой – комбинацию анастрозола с фулвестрантом 500 мг в виде нагрузочной дозы, а далее по 250 мг ежемесячно. Все пациенты были с метастатическим опухолевым процессом, из них 40% получали адъювантную гормонотерапию. Исследование продемонстрировало 6 месячное увеличение общей выживаемости в группе комбинации препаратов по сравнению с монотерапией анастрозолом (47.7 мес против 41.3, $p = 0.049$). (Mehta et al., 2012). [15].

Доклинические исследования показывают перекрестную связь между эстрогеновыми рецепторами и критическими сигнальными проводящими путями, такими как рецептор эпидермального фактора роста и рецептор эпидермального фактор роста человека (EGFR/HER2), или активацию альтернативных внутриклеточных сигнальных путей.

При блокировании эстрогеновых рецепторов на поверхности клеток функцию передачи сигнала внутрь клетки может взять на себя внутриклеточный каскад PI3K/Akt/mTOR. Этот сигнальный путь в клетках является универсальным механизмом передачи пролиферативного сигнала на аппарат трансляции [25].

В середине 90х годов было выявлено подавление пролиферативной активности опухолевых клеток антибиотиком рапамицином за счет влияния на специфические белки-мишени, получившие название mammalian target of rapamycin (mTOR).

Белок mTOR относится к классу серин-треониновых протеиназ. Существует два функционально различных комплекса mTOR: mTORC1 и mTORC2. [18].

Комплекс mTORC1 играет значительную роль в регуляции скорости трансляции белков. Субстрат комплекса mTORC1 способен изменять внутриклеточный домен AF-1 эстрогенового рецептора посредством фосфорилирования, и влиять на независимую от лиганда активацию рецептора. Подобная активация эстрогенового рецептора может являться причиной развития резистентности к проводимой эндокринной терапии [1].

Рандомизированное исследование 3 фазы BOLERO-2 включало 724 пациента с метастатическим гормонположительным раком молочной железы, после прогрессирования процесса на фоне нестероидных ингибиторов ароматазы в адъювантном режиме или в качестве лечебной терапии. Пациенты рандомизировались на две группы: в одной получали комбинацию экаместана с эверолимусом, в другой – экаместан и плацебо. Первичной конечной точкой было время без прогрессирования, вторичной конечной точкой была общая выживаемость, общая частота ответа и безопасность [17].

Комбинация препаратов экаместана и ингибитора mTOR эверолимуса показала значительно большее время без прогрессирования по сравнению с монотерапией экаместаном по данным региональных исследований (6.9 мес против 2.8 мес, $p < 0.001$). Медиана времени до прогрессирования в группе комбинации препаратов составила 10.6 мес против 4.1 месяцев, согласно центральным исследованиям. Наиболее частыми побочными эффектами 3 и 4 степени были: стоматит (8% в группе комбинации препаратов, 1% в группе экаместан/плацебо), анемия (6% против 1%), одышка (4% против 1%), гипергликемия (4% против 1%), слабость (4% против <1%). Комбинация препаратов экаместана и эверолимуса положительно влияет на результаты лечения метастатического рака молочной железы и допустима к применению. (Baselga et al., 2012; Piccart-Gebhart et al., 2012). [5;6;18].

В исследовании 3 фазы HORIZON оценивалась эффективность и безопасность комбинация гормонотерапии первой линии летрозол совместно с ингибитором mTOR темсиролимузом против монотерапии летрозолом у 1112 пациентов с метастатическим гормонзависимым раком молочной железы. Пациенты не должны были получать никакого противоопухолевого лечения метастатического заболевания, 40% пациентов получили адъювантную гормонотерапию. Исследование не показало преимущества в увеличении первичной конечной точки времени без прогрессирования между двумя группами пациентов, в том числе среди пациентов, получивших адъювантную гормонотерапию. В группе пациентов получавших комбинацию препаратов значительно преобладали побочные эффекты 3-4 степени по сравнению с монотерапией (37% против 24%). Добавление темсиролимуса к анастрозолу в первой линии лечения диссеминированного рака молочной железы не увеличивает время без прогрессирования и не одобрено для применения. (Wolff et al., 2013). [26].

В исследовании 3 фазы BELLE-3 изучалась эффективность и безопасность комбинации ингибитора PI3K Бупарлисиба с гормонотерапией фулвестрантом в лечении метастатического гормонозависимого рака молочной железы, после прогрессирования опухолевого процесса на фоне

терапии эверолимусом и экземестаном.

В исследовании было включено 432 пациента. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала комбинацию препаратов бупарлисиба с фулвестрантом, а вторая – плацебо с фулвестрантом. Все участники исследования ранее получали терапию ингибиторами ароматазы, и у всех на фоне комбинации гормональной терапии с эверолимусом было выявлено прогрессирование заболевания. Основным критерием эффективности лечения была выживаемость без прогрессирования. Кроме этого, оценивали общую выживаемость, уровень клинического ответа, частоту объективного ответа, профиль безопасности проводимого лечения.

По результатам данного исследования медиана времени без прогрессирования составила 3,9 мес. в группе бупарлисиба и 1,8 мес. в группе плацебо. Показатель 6-месячной времени без прогрессирования составил 30,6% и 20,1% соответственно.

Терапия бупарлисибом сопровождалась развитием ряда выраженных нежелательных явлений, чаще всего встречались печеночная токсичность (повышение уровня печеночных ферментов), а также тревожность и депрессия. В отдельных случаях побочные эффекты приводили к временному или полному прекращению лечения.

В настоящее время ведется поиск более специфического ингибитора P13K вместо бупарлисиба.

В регуляции клеточного цикла играют важную роль регуляторные протеины циклины и циклинзависимые киназы. В опухолевых клетках, в том числе в клетках рака молочной железы, наблюдаются молекулярные повреждения, приводящие к потере ингибирующего действия между циклинами и циклинзависимыми киназами. За счет активации циклиновых комплексов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и 6) происходит усиление и потеря контроля процессов пролиферации в клетке. CDK4 и 6 играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла, инициируют клеточную прогрессию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК [29].

В настоящее время циклин-зависимые киназы являются новой и активно изучаемой мишенью для противоопухолевой терапии. CDK4 и 6, активность которых часто возрастает при гормонположительном раке молочной железы, являются ключевыми мишенями передачи сигнала в клетку, опосредованного через эстрогеновые рецепторы. В нескольких доклинических исследованиях было отмечено, что двойное ингибирование CDK4 и 6 и сигнального пути и эстрогенового рецептора является синергичным и блокирует рост клеточных линий гормонзависимого рака молочной железы в фазе G1.

В преклинических исследованиях современный препарат палбоциклиб, используемый для обратимого ингибирования циклинзависимых киназ 4 и 6, и влияющий за счет этого на регуляцию клеточного цикла, показал противоопухолевую активность на клеточных линиях гормонположительного рака молочной железы [21].

В исследовании 2 фазы PALOMA 1 показана эффективность комбинации летрозол и ингибитора циклин-зависимых киназ палбоциклиба в первой линии лечения метастатического гормонопозитивного HER2 негативного рака молочной железы. В исследовании было рандомизировано 165 пациентов на две сопоставимые группы: 84 пациента получали летрозол и палбоциклиб, 81 пациент – летрозол. Медиана наблюдения в группе летрозол плюс палбоциклиб составила 29.6 мес, и 27.9 месяцев в группе летрозол. Медиана времени без прогрессирования составила 10.2 месяца в группе летрозол, и 20.2 месяца в группе комбинации препаратов ($p=0,0004$). Добавление палбоциклиба к летрозолу способствует значительному улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания пациенток с диссеминированным HER2 негативным раком молочной железы. (Richard S Finn et al., 2014) [12].

В исследовании PALOMA 3 показана эффективность комбинации фулвестранта и палбоциклиба при развитии эндокринной резистентности распространенного рака молочной железы на фоне первой линии гормональной терапии.

Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом увеличивает время без прогрессирования по сравнению фулвестрантом/плацебо (9.2 мес против 3.8 мес, $p < 0.000001$). (Nicholas et al., 2015)

Комбинация палбоциклиба с летрозолом соотносится с хорошей переносимостью. Среди наиболее частых нежелательных явления, при использовании комбинированной терапии летрозол и палбоциклиба, были нейтропения (снижение количества нейтрофилов), лейкопения (снижение общего количества лейкоцитов), анемия и утомляемость. Нейтропения связана с антипролиферативным побочным эффектом палбоциклиба в отношении костного мозга. Фебрильной нейтропении ни в одной группе не встречалось [20].

Поиск новых эффективных методов преодоления резистентности опухолевого процесса к проводимого лечению, изучение каскада реакций в клеточном цикле, вовлекающий циклин D1, ингибиторы CDK4/6, белок ретинобластомы, привели к разработке нового препарата Рибоциклиба.

Рибоциклиб представляет собой пероральный селективный низкомолекулярный ингибитор CDK 4/6, блокирующий фосфорилирование белка ретинобластомы, в следствие чего происходит остановка клеточного цикла в фазе G1. В преклинических исследованиях рибоциклиб при самостоятельном применении, и в комбинации с летрозолом проявлял противоопухолевую активность в отношении эстроген – рецептор положительной модели ксенотрансплантатов рака молочной железы.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы MONALEESA-2 изучалась эффективность Рибоциклиба, селективного ингибитора циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) в комбинации с летрозолом у не леченных пациенток в постменопаузе с метастатическим гормонозависимым Her2/neu отрицательным раком молочной железы.

В исследование было отобрано 668 больных, и пациентки были рандомизированы на 2 группы, одна из которых ($n=334$) получала комбинацию рибоциклиба с

летрозолом, а вторая (n=334) – летрозол и плацебо. Первичной конечной точкой была медиана времени без прогрессирования; вторичные конечные точки включали общую выживаемость, суммарную эффективность лечения и безопасность лечения. Летрозол назначался в дозировке 2,5 мг в сутки ежедневно длительно, Рибоциклиб принимался в дозировке 600 мг в сутки в течение 3 недель с последующим недельным перерывом. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков токсичности 3 степени.

По данным промежуточного анализа комбинация рибоциклиба с летрозолом приводила к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования во всех подгруппах пациенток. У пациентов, получавших комбинацию препаратов, риск прогрессирования заболевания или развития летального исхода был на 44% ниже по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию летрозолом (HR 0,556; 95% CI 0,429-0,720; $p < 0,0001$). Медиана времени без прогрессирования не была достигнута в исследуемой группе, против контрольной группы, где составила 14,7 мес. В группе рибоциклиба частота объективного ответа у больных с измеряемыми опухолевыми очагами составил 52,7% (95% CI 46,6-58,9), в группе плацебо - 37,1% (95% CI 31,1-43,2).

Увеличение безрецидивной выживаемости коррелировало с более высокой встречаемостью миелосупрессии у пациентов, получавший летрозол совместно с ингибитором CDK 4/6, но в целом комбинированное лечение имело допустимый уровень безопасности. Большинство не гематологических осложнений в группе рибоциклиба были 1 или 2 степени; токсические явления 3-4 степени были обратимы при временном прекращении лечения или снижении дозы, что позволяло большинству пациентов контролировать течение заболевания.

На основании полученных данных в марте 2017 года (управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) одобрило рибоциклиб в комбинации с летрозолом в первой линии терапии больных гормонопозитивным HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, в постменопаузе. [30].

В рандомизированном исследовании 3 фазы MONARCH изучалась эффективность и безопасность комбинации нового ингибитора CDK 4/6 абемациклиба с фулвестрантом. В исследование было включено 669 пациентов с гормонзависимым Her2-негативным раком молочной железы. У всех пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания после проведения гормонотерапии, а также ни один пациент не получил химиотерапию по поводу метастатического процесса. Показатель выживаемости без прогрессирования был основным критерием эффективности. Медиана времени без прогрессирования составила 16,4 мес. в группе больных, получавших комбинацию абемациклиба и фулвестранта, и 9,3 мес. – в группе пациенток, получавших плацебо с фулвестрантом.

FDA одобрило использование абемациклиба для лечения, распространенного или метастатического гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы после прогрессирования опухолевого процесса на фоне гормонотерапии.

Заключение.

Последовательная гормональная терапия потенциально эффективный режим для большинства пациенток с диссеминированный гормонзависимым раком молочной железы. За исключением случаев висцерального криза, потенциально жизнеугрожающего состояния, когда использование цитостатической терапии необходимо для получения быстрого опухолевого ответа, гормональная терапия, в монотерапии или в комбинации препаратов, должна использоваться в качестве лекарственной терапии первой линии. При экспрессии на опухоли любого положительного уровня гормональных рецепторов пациентам может быть предложена эндокринная терапия [22;28].

Эндокринная терапия метастатического гормонпозитивного рака молочной железы активно развивается в настоящий момент. Выбор гормонотерапии первой линии должен зависеть от варианта адъювантного лечения, безрецидивного интервала и функции внутренних органов. Для женщин в постменопаузе ингибиторы ароматазы являются предпочтительной терапией первой линии, в монотерапии или в комбинации с ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK 4/6 ингибиторами). Добавление палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба к стандартной гормональной терапии приводит к улучшению времени без прогрессирования заболевания. В качестве терапии второй линии препаратом выбора является назначение фулвестранта 500 мг. Ингибитор mTOR эверолимус может использоваться совместно с экаместаном в случае прогрессирования опухолевого процесса на нестероидных ингибиторах ароматазы. [7;20;30].

Список литературы.

1. Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. Современная онкология. 2010; (2): 9-16.
2. Yan Song, Yanni Hao, Alexander R. Macalalad et al. Clinical Outcomes with First-line Endocrine Therapy or Chemotherapy in Postmenopausal HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical research 2015; (9):67-72.
3. Andrea Milani, Elena Geuna, Gloria Mittica. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. World Journal of Clinical Oncology. 2014; (5): 990-1001.
4. Cynthia X. Ma, Tomás Reinert et al. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. Nature Reviews. Cancer. 2015; (15): 261-270.
5. Campone M, Yang H, Faust E, et al. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. J Med Econ. 2014;17(12):837–845.
6. Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 2012; (366): 520–529.
7. Valentina Sini, Saverio Cinieri et al. Endocrine therapy in post-menopausal women with metastatic breast cancer: From literature and guidelines to clinical practice. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016; (100):57–68.
8. Bonnetterre, J., Thurlimann, B., Robertson, J.F., et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. 2000. J. Clin. Oncol. (18): 3748–3757.
9. Buzdar, A.U., Jonat, W., Howell, A., et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer. 1998; (83): 1142–1152.
10. Buzdar, A., Hayes, D., El-Khoudary, A., et al. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2002; (73): 161–175.

11. Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrolacetate. *J. Clin. Oncol.* 1998 (16):453–461.
12. Finn, R.S., Crown, J.P., Lang, I., et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HE advanced breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2012; (72): Supplement 3; SABCS12-S1-6
13. Robertson, J.F.R., Lindemann, J.P.O., Llombart-Cussac, A., et al. A comparison of fulvestrant 500mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: follow-up analysis from the FIRST study. *Cancer Res.* 2010; (70); 24 Suppl, 76s.
14. Muss, H.B., Wells, H.B., Paschold, E.H., et al. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis—a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J. Clin. Oncol.* 1988; (6):1098–1106.
15. Bergh, J., Jonsson, P.E., Lidbrink, E.K., et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; (30):1919–1925.
16. Di Leo, A., Jerusalem, G., Petruzella, L., et al. Final analysis of overall survival for the Phase III confirm trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2012; S1–S4.
17. Hortobagyi, Gabriel N., Piccart-Gebhart Martine, J., RugoHope, S., et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *J. Clin. Oncol.* 2013;(31)
18. Margariti, N., Fox, S.B., Bottini, A., Generali, D. Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors. Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; (128): 599–606.
19. Mehta, R.S., Barlow, W.E., Albain, K.S., et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012 (367): 435–444.
20. Turner, Nicholas C., Ro, Jungsil, Andre, Fabrice, et al. PALOMA3: a double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 2015; (33) (suppl; abstr LBA502).

21. Sanchez, C.G., Ma, C.X., Crowder, R.J., et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; (13): R21.
22. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. et al. Association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor- positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929–940.
23. Miguel Martin, Sara Lopez-Tarruella et al. Endocrine therapy for hormone treatment-naïve advanced breast cancer. *The Breast.* 2016; (28):161-166.
24. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al: Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014 (106):djt337.
25. Nicolini A., Ferrari P., Kotlarova L. et al. The PI3K-AKt-mTOR pathway and new tools to prevent acquired hormone resistance in breast cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;(9):804–15
26. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al: Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin. Oncology.* 2013;(31):195-202.
27. Johnston SR: Enhancing endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer: Cotargeting signaling pathways. *J Natl Cancer Inst.* 2015; (107): djv212,
28. Marta Bonotto, Lorenzo Gerratana et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: a propensity score analysis. 2017; (31): 114-120.
29. Murphy C.G., Dickler M.N. The role of CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Oncologist* 2015;20(5):483–90.
30. Sonke G.S., Hart L.L., Campone M. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2017; (25)