

ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

М.А. Окружнова, Л.Г. Жукова

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье приведены и проанализированы результаты мировых исследований о роли препаратов платины в лечении рака молочной железы с тройным негативным фенотипом.

Ключевые слова: рак молочной железы с тройным негативным фенотипом, препараты платины.

PLATINUM AGENTS IN THE TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE PHENOTYPE OF BREAST CANCER

M.A. Okruzhnova, L.G. Zhukova

Federal State Budget Scientific Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»

The article presents and analyses the results of the worldwide research studies on the role of platinum agents in the treatment of triple negative phenotype of breast cancer.

Key words: *triple negative phenotype of breast cancer, platinum agents.*

Термин «рак молочной железы с тройным негативным фенотипом» (ТН РМЖ) используется для описания группы опухолей с низким уровнем или отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и Her-2. ТН РМЖ составляет 10–17% случаев рака молочной железы, диагностируемых во всем мире, около 200 000 случаев ежегодно [1].

ТН РМЖ отличается от других подтипов РМЖ гораздо более агрессивным течением (раннее и преимущественно висцеральное метастазирование) и неблагоприятным прогнозом. С другой стороны, в отличие от других подтипов ТН РМЖ на ранних стадиях может оказаться истинно излечимым заболеванием, при котором адъювантная терапия не просто отдалает рецидив, а действительно уничтожает все опухолевые клетки в организме некоторых пациенток. При раннем ТН РМЖ первые 3–5 лет после завершения лечения риск прогрессирования неопределимо выше, чем в других подгруппах, однако в дальнейшем риск возврата болезни при ТН РМЖ резко снижается, а через 7–8 лет кривая выживаемости выходит на плато — рецидивы болезни практически прекращаются [2].

Сегодня не существует принятых стандартов химиотерапии для ТН РМЖ, в связи с чем лечение выбирается на основании тех же принципов, что и для других подтипов РМЖ. Ретроспективный анализ крупных клинических исследований (проанализированы более 6 000 женщин с гормоноотрицательным РМЖ в 46 клинических исследованиях) показал, что отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена предсказывает более высокий ответ на проводимую цитотоксическую химиотерапию [3, 4]. В крупнейшем ретроспективном неoadъювантном исследовании MDACC ($n = 1118$, I–III стадии) полный морфологический ответ у пациентов с ТН РМЖ составил 22% по сравнению с 11% для не ТН РМЖ ($p = 0,034$) [5]. На основании полученных данных можно сделать вывод, что ТН РМЖ ассоциируется с более высокой частотой полного морфологического ответа на фоне неoadъювантной химиотерапии в сравнении с не ТН РМЖ.

Однако, несмотря на полученное различие в частоте полного морфологического ответа, трехлетняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были значительно ниже в группе больных ТН РМЖ

в сравнении с не ТН РМЖ (63% по сравнению с 76%, $p = 0,0001$ и 74% по сравнению с 89%, $p = 0,0001$ соответственно). В случае достижения полного морфологического ответа выживаемость больных в группе ТН РМЖ и не ТН РМЖ была сопоставима ($HR = 1,7$, $p = 0,24$), в то время как при наличии остаточной болезни общая выживаемость значительно ухудшалась в группе ТН РМЖ ($HR = 1,5$, $p = 0,0001$). Таким образом, несмотря на продемонстрированную высокую непосредственную эффективность химиотерапии, выживаемость больных ТН РМЖ остается значительно ниже в сравнении с другими подтипами РМЖ, что требует поиска новых режимов химиотерапии и маркеров предсказания эффекта.

Эффективность препаратов платины в терапии РМЖ была продемонстрирована еще в 1988 году, когда Sledge et al отметил достижение частичного ответа у 47% больных метастатическим РМЖ на фоне терапии цисплатином в качестве первой линии [6].

Повторный интерес к препаратам платины возник только в 2000 г., когда была продемонстрирована повышенная чувствительность опухолевых клеток, имеющих *BRCA* мутации, к ДНК-повреждающим агентам, в том числе и к препаратам платины. Наличие *BRCA* мутаций приводит к нарушению репарации ДНК и генетической нестабильности опухолевых клеток.

Gronwald J et al. в своем исследовании продемонстрировали высокую эффективность монотерапии цисплатином в группе пациентов с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. В исследование были включены 25 больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ I, II, и III стадиями. 22 (88%) пациентам, включенным в исследование, было проведено четыре курса неoadъювантной химиотерапии цисплатином в дозе 75 мг/м^2 , цикл лечения 21 день, и три (12%) — два цикла. При анализе полученных данных полный морфологический ответ был отмечен у 18 больных и составил 72% [7].

90% *BRCA1*-ассоциированного РМЖ являются трижды негативным по своей ИГХ природе [8]. *BRCA1/2*-герминальные мутации в общей популяции ТН РМЖ встречаются в 20% случаев, однако соматические мутации *BRCA*/дефекты гомологичной рекомбинации — в 50%. Таким образом, фенотипическое и мо-

лекулярное сходство *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы и ТН РМЖ обуславливает актуальность препаратов платины в терапии ТН РМЖ [8].

В противоположность полученным данным анализ проведенных исследований, оценивающих эффективность цисплатина в общей популяции больных ТН РМЖ, демонстрирует достижение полного морфологического ответа только в 16–32% случаев. В пилотном исследовании Silver DP et al полный морфологический ответ составил 21% на фоне монотерапии цисплатином (четыре цикла цисплатина в дозе 75 мг/м^2 каждые 21 день) среди больных со II, III стадиями ТН РМЖ [9]. Схожие результаты были получены в более крупном неoadъювантном исследовании Ryan PD et al. В анализ была включена 51 пациентка с подтвержденным трижды негативным статусом опухоли. Всем больным планировалась терапия в режиме цисплатин 75 мг/м^2 в один день (четыре курса) и бевацизумаб 15 мг/кг в день (три курса), цикл три недели. На момент анализа 46 пациентов полностью получили планируемое лечение, и пять продолжали терапию. Полный патоморфологический ответ был достигнут у 15% больных (7/46), однако отметим высокую токсичность данного режима: 11% пациентов не получили весь запланированный объем терапии в связи с развившейся токсичностью (у двух пациенток — шум в ушах / потеря слуха, у одной — рефрактерная гипертензия и у двух пациенток — тромбоз легочной артерии) [10].

Многообещающие результаты были получены в неoadъювантных исследованиях II фазы при добавлении препаратов платины к антрациклин- и/или таксан-содержащим режимам. При анализе двух и трех компонентных режимов лечения полный морфологический ответ составил 30–62%. В неoadъювантном исследовании II фазы Ezzat AA et al оценена эффективность комбинации паклитаксела и цисплатина у пациентов без учета ER, PR и HER2 статуса. В исследование были включены 126 пациенток, 67% из которых имели IIIA или IIIB стадию. Всем пациенткам было проведено четыре курса неoadъювантной химиотерапии в режиме паклитаксел 135 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 в один день, цикл лечения 21 день. Полный

морфологический ответ был достигнут в 28% случаев [11]. Эффективность и переносимость одновременного применения препаратов платины со стандартной неоадьювантной химиотерапией в группе больных с ТН РМЖ и HER2-позитивным РМЖ оценена в рандомизированном исследовании II фазы GeparSixto. В исследование были включены 595 пациентов. Все больные еженедельно получали паклитаксел (80 мг/м²) в комбинации с непегелированным липосомальным доксорубицином (20 мг/м²) в дозо-интенсивном режиме в течение 18 недель, с добавлением или без добавления карбоплатина AUC 1.5. Пациенты с HER2-положительным статусом опухоли совместно с химиотерапией получали трастузумаб 6 мг/кг каждые три недели/ лапатиниб (Тайверб) 750 мг в день. Больные с ТН РМЖ одновременно с химиотерапией получали бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно каждые две недели.

При анализе полученных результатов в группе больных с добавлением карбоплатина частота полного морфологического ответа составила 46,7% в сравнении с 37,2% в группе стандартной химиотерапии, результаты достигли уровня статистической значимости. При подгрупповом анализе в группе больных ТН РМЖ увеличена частота достижения полного морфологического ответа на 20% (на 58,7% против 37,9%; $p < 0,05$). В подгруппе больных HER2-позитивного РМЖ полный морфологический ответ наблюдался в 33,1% случаев на фоне стандартной химиотерапии и в 36,3% при добавлении карбоплатина. Однако режим характеризовался высокой частотой побочных эффектов. Почти половина пациентов, получивших карбоплатин, прекратили лечение в связи с выраженной токсичностью [12].

Tamura et al в своем исследовании оценил эффективность и переносимость карбоплатина в комбинации с еженедельным паклитакселом с последующим применением химиотерапии в режиме CEF (циклофосфамид/эпирубицин/фторурацил). В группе больных с HER2-отрицательным РМЖ, получивших неоадьювантную терапию в комбинации с карбоплатином, отмечено значимое увеличение частоты полного морфологического ответа в сравнении с бесплатиновым режимом. Полный морфологический ответ составил 31,8% в группе пациентов,

получивших химиотерапию в режиме карбоплатин + паклитаксел в сравнении с 17,6% для бесплатиновой группы ($p = 0,01$). В подгруппе больных с ТН РМЖ полный морфологический эффект составил 61,2% в сравнении с 26,3% соответственно ($p = 0,003$) [13].

Эффективность платиносодержащих режимов в терапии ТН РМЖ также подтверждена в пилотном исследовании Jiayu Wang et al. 92 пациентам, включенным в исследование, проводилась неоадьювантная терапия либо паклитаксел/доцетаксел + карбоплатин (43 пациента) или паклитаксел/доцетаксел + эпирубицин (49 пациентов) каждые три недели в течение 4–6 циклов. При анализе полученных данных частота полного морфологического ответа была выше в группе платиносодержащей терапии и составила 37,2% против 16,1% ($p = 0,032$). Клинический ответ был одинаковым в группе паклитаксел/доцетаксел + карбоплатин и паклитаксел/доцетаксел + эпирубицин (83,7% против 87,8%, $p = 0,500$) [14]. Sharma P et al также в своем исследовании продемонстрировал схожую эффективность неоадьювантных режимов доцетаксел + карбоплатин и доксорубицин/циклофосфамид/ таксаны + карбоплатин при значимо меньшей токсичности лечения.

В исследовании CALGB/Alliance 40603 II фазы было включено 454 пациента со II/III стадией ТН РМЖ. Все пациенты, включенные в исследование, в качестве неоадьювантной терапии получали еженедельный паклитаксел 12 курсов, антрациклин + циклофосфамид в дозоуплотненном режиме с/без добавления бевацизумаба каждые две недели девять циклов и с/без добавления карбоплатина AUC 6 каждые три недели четыре цикла. При анализе полученных данных частота полного морфологического ответа составила 61% в группе больных ТН РМЖ, получивших стандартную химиотерапию в комбинации с карбоплатином, в сравнении с 47% в группе больных стандартной химиотерапии (HR = 1,76; $p = 0,014$).

Наилучшие результаты терапии с включением препаратов платины наблюдались при использовании интенсифицированных режимов лечения цисплатин+эпирубицин+ паклитаксел еженедельно в течение восьми недель с поддержкой ГКСФ. Этот режим лечения позволил добиться полного морфологического ответа

в 62% случаев, пятилетней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в 76% и 89% соответственно [15]. Таким образом, на основании проведенных неoadъювантных рандомизированных, ретро-проспективных исследований можно сделать вывод о более высокой непосредственной эффективности платино-содержащих режимов в терапии ТН РМЖ в сравнении с бесплатиновыми режимами.

Полный морфологический ответ на фоне проведенной неoadъювантной химиотерапии часто используется в качестве суррогатного маркера общей выживаемости. Cortazar и др. на основании анализа 12 исследований (11 955 пациентов) показали наличие корреляции между полным морфологическим ответом и общей выживаемостью для больных Her-2 — положительным и ТН РМЖ, в связи с чем FDA признало полный морфологический ответ в качестве приемлемого суррогатного маркера конечной цели — выживаемости [16].

Так могут ли препараты платины рассматриваться в качестве стандарта неoadъювантной терапии ТН РМЖ? Следует признать, что в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их использовать в качестве стандартной химиотерапии ТН РМЖ. Добавление препаратов платины сопровождается увеличением токсичности проводимого лечения, при этом значимого увеличения безрецидивной и общей выживаемости не получено. Доказательный уровень исследования Cortazar и др. недостаточен, чтобы ответить на вопрос: является ли полный морфологический ответ надежным суррогатным маркером для прогнозирования долгосрочных результатов в популяциях пациентов ТН РМЖ [17].

Эффективность монотерапии препаратами платины метастатического ТН РМЖ была проанализирована в ретроспективном исследовании Sirohi et al [18]. В исследование были включены 155 пациенток с распространенным РМЖ, получивших химиотерапию на основе препаратов платины. При анализе данных отмечена тенденция повышения частоты общего ответа в группе больных ТН РМЖ: 41% по сравнению с 31%, соответственно ($p = 0,3$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных ТН РМЖ составила шесть месяцев против

четырёх месяцев для не ТН РМЖ ($p = 0,05$), при сравнительно одинаковой общей выживаемости в обеих группах. Таким образом, исследование показало статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования заболевания в группе больных с ТН РМЖ.

В своем исследовании, включившем 143 пациентки с метастатическим РМЖ, Staudacher [19] показал более высокую частоту общего ответа на фоне препаратов платины в группе больных ТН РМЖ (33,3% против 22%, $p = 0,1$), при этом различий в общей выживаемости и времени до прогрессирования выявлено не было. В свою очередь добавление цисплатина к метронормной химиотерапии во второй линии лечения у больных метастатическим ТН РМЖ привело к увеличению как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования. В исследовании II фазы ($n = 126$) добавление цисплатина к схеме метотрексат с циклофосфаном привело к увеличению выживаемости без прогрессирования на шесть месяцев (семь месяцев против 13 месяцев) и общей выживаемости на четыре месяца (12 в сравнении с 16 месяцами) при управляемом профиле токсичности.

В рандомизированном исследовании II фазы PrECOG 0105 представлены результаты платино-содержащих режимов лечения, не включающих антрациклины или таксаны. Восемьдесят пациентов получили неoadъювантную химиотерапию в режиме карбоплатин AUC 2 в первый и восьмой дни, гемцитабин 1000 мг/м² в первый и восьмой дни и инипариб 5,6 мг/кг в первый, четвертый, восьмой и одиннадцатый дни, каждые 21 день в течение шести циклов.

Полученные результаты исследования инипариба с гемцитабином и карбоплатином демонстрируют снижение относительного риска прогрессирования на 41% (медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,9 месяца против 3,6 месяца) и риска смерти (медиана общей выживаемости — 12,3 месяца против 7,7 месяца) [20]. Результаты многоцентрового исследования III фазы, оценивающего ту же самую комбинацию препаратов, не подтвердили ее эффективности при распространенном ТН РМЖ. Выживаемость без прогрессирования составила 4,1 по сравнению с 5,1 месяца и общая выживаемость — 11,1 по сравнению с 11,8 месяца [21].

Различные результаты, полученные при анализе данных исследований, могут быть объяснены неоднородностью группы ТН РМЖ. С целью определения значимости препаратов платины в терапии метастатического ТН РМЖ в январе 2008 г. было инициировано рандомизированное исследование III фазы Triple Negative Breast Cancer Trial (TNT). Основная цель этого исследования — сравнение эффективности карбоплатина с доцетакселом в лечении распространенного РМЖ с тройным негативным фенотипом или *BRCA 1/2*⁺-ассоциированного РМЖ. Также оценивалась общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, токсичность, изучались возможные факторы предсказания эффекта. Всем пациентам ($n = 376$) планировалось провести шесть циклов химиотерапии в режиме Карбоплатин АУС 6 в сравнении с Доцетакселом 100 мг/м² один день, каждые три недели. В случае прогрессирования допущался перекрест между группами терапии.

Предполагался отдельный анализ подгрупп *BRCA1/2*⁺-ассоциированного РМЖ и базальноподобного РМЖ. При промежуточном анализе было выявлено увеличение на 15% общего ответа на терапию карбоплатином по сравнению с доцетакселом [22], однако более зрелые результаты этого исследования, представленные на SABCS 2014 [23], оказались несколько иными. При анализе всех больных различий в непосредственной эффективности как до, так и после перекреста получено не было: 31,4% в группе карбоплатина против 35,5% в группе терапии доцетакселом ($p = 0,44$). Однако для

больных с *BRCA1/2*⁺-ассоциированного РМЖ терапия карбоплатином оказалась достоверно эффективней: частота объективного эффекта составила 68% по сравнению с 33,3% при терапии доцетакселом ($p = 0,03$). Достоверных различий в медиане времени до прогрессирования и общей выживаемости между подгруппами терапии карбоплатином и доцетакселом при анализе всех включенных больных получено не было, в то время как для больных *BRCA1/2*⁺-ассоциированным РМЖ было продемонстрировано значимое увеличение выживаемости до прогрессирования при терапии карбоплатином: 6,8 месяцев против 4,8 месяцев при терапии доцетакселом.

Применение препаратов платины в качестве терапии метастатического ТН РМЖ не сопровождалось значимым увеличением ни общей выживаемости, ни выживаемости без прогрессирования. В ряде исследований продемонстрировано увеличение выживаемости без прогрессирования в группе больных с *BRCA1/2*⁺-ассоциированным ТН РМЖ.

Заключение

Принимая во внимание результаты проведенных исследований, целесообразно рассматривать препараты платины в арсенале возможной терапии метастатического ТН РМЖ (в особенности *BRCA 1/2*⁺-ассоциированного), однако на сегодняшний день мы не имеем достаточно данных, чтобы рекомендовать их использование в качестве стандартной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Razzak A.R., Lin N.U., Winer P. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. Breast Cancer 2008;15:31–34. [Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008.
2. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clinical Cancer Research 2007. Vol. 13. no. 15. Pp. 4429–4434.
3. Clarke M., Coates A.S., Darby S.C., et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2008; 371:29–40.
4. Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006; 295:1658–1667.
5. C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess et al., «Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer», Journal of Clinical Oncology. Vol. 26. No. 8. Pp. 1275–1281, 2008.
6. Sledge G.W. Jr, Loehrer P.J. Sr, Roth B.J, et al: Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 6:1811–1814, 1988.

7. *Gronwald J., Byrski T., Huzarski T.*, et al: Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA-positive breast cancer patients. 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract 502. Presented May 31, 2009.
8. *Rottenberg S., Nygren A.O., Pajic M.*, et al Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12117–12122.
9. *Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C.*, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145–1153.
10. *Ryan P.D., Tung N.M., Isakoff S.J.*, et al: Neoadjuvant cisplatin plus bevacizumab in triple negative breast cancer: Safety and efficacy. 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract 551.
11. *Ezzat A.A., Ibrahim E. M., Ajarim D.S.*, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer*. 2004; 90(5):968–74.
12. *Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C.*, et al: A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 1004. Presented June 3, 2013.
13. *Tamura K., Hashimoto J., Tsuda H.*, et al: Randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA HER2-negative breast cancer. ASCO Annual Meeting. Abstract 1017. Presented June 2, 2014.
14. *Jiayu Wang, Binghe Xu, Qing Li, Pin Zhang, Peng Yuan, Fei Ma, Ying Fan, Yang Luo, Ruigang Cai and Qiao L.I.* Differential response of neoadjuvant chemotherapy with taxane-carboplatin versus taxane-epirubicin in patients with locally advanced triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. ASCO Annual Meeting Abstracts.
15. *Frasci G., Comella P., Rinaldo M.*, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(7):1185–92.
16. *Cortazar P., Zhang L., Untch M.*, et al: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384:164–172, 2014.
17. *Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R.*, et al: Does pathologic complete response predict for outcome in BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer? *J Clin Oncol* 32:53s, 2014 (suppl; abstr 1023).
18. *Sirohi B., Arnedos M., Popat S.*, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1847–1852.
19. *Staudacher L., Cottu P.H., Dieras V.*, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011; 22:848–856.
20. *Telli M.L., Jensen K.C., Kurian A.W.*, et al: PrECOG 0105: Final efficacy results from a phase II study of gemcitabine and carboplatin plus iniparib (BSI201) as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003. Presented June 3, 2013.
21. *O'Shaughnessy J., Schwartzberg L.S., Danso M.A.*, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011;29. (suppl; abstr1007).
22. *Kilburn L.S.* 'Triple negative' breast cancer: a new area for phase III breast cancer clinical trials. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2008; 20(1):35–9. [PubMed]
23. *Tutt A.*, et al. SABCS 2014. Abstract S3–01.