

Новые возможности эндокринной терапии при распространенном раке молочной железы

Обзор современных рекомендаций

Распространенный рак молочной железы (РМЖ) поддается лечению, но по-прежнему остается слабокурабельным заболеванием, основными целями терапии которого являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в терапии HER2-положительного и люминального подтипов РМЖ, медиана общей выживаемости среди всех пациентов с распространенными стадиями заболевания составляет 2-3 года, хотя диапазон в пределах группы достаточно велик. Несмотря на бесспорные результаты в применении таргетной терапии при РМЖ, эндокринная терапия (ЭТ) ингибиторами ароматазы III поколения (летрозолом, анастрозолом и экземестаном) при гормонположительном распространенном РМЖ позволяет улучшить общую выживаемость больных и является стандартом лечения первой линии для женщин в постменопаузе. В то же время первичная и приобретенная резистентность заметно ограничивают успех этой терапевтической стратегии. На сегодняшний день предложены конкретные опции для назначения и переключения ЭТ при лечении гормонположительного и HER2-негативного РМЖ, основанные на последних данных клинических исследований, что позволяет увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

В настоящее время существует ряд признанных терапевтических стандартов для лечения РМЖ. В 2005 г. была создана целевая группа онкологов для разработки международных рекомендаций и поиска новых стратегий контроля распространенного РМЖ, которые могут быть применены по всему миру, а также выявления областей, в которых необходимы дальнейшие исследования. Первая Международная конференция по созданию рекомендаций по диагностике и лечению распространенного РМЖ (ABC1) состоялась в ноябре 2011 г. и была ориентирована на создание четких рекомендаций. Вторая Международная конференция (ABC2) состоялась в ноябре 2013 г. и была направлена на обновление существующих рекомендаций.

В рекомендациях ABC1 (2011) были представлены убедительные доказательства того, что ЭТ является предпочтительным вариантом для гормонположительного РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, а также в случаях, когда отсутствуют признаки резистентности к ЭТ или когда заболевание быстро прогрессирует, что требует быстрой терапевтической реакции. Для женщин в пременопаузе подавление функции яичников или их удаление в сочетании с дополнительной ЭТ является терапией первого выбора.

В 2011 г. было предложено применять ингибитор ароматазы (ИА) в качестве первой линии ЭТ у пациенток в постменопаузе. В то же время тамоксифен был представлен как возможный вариант первой линии терапии у ряда пациенток в странах с низким и средним уровнем доходов, а также при отсутствии резистентности к тамоксифену.

После рецидива на терапию ИА в качестве возможных вариантов были представлены различные препараты ЭТ с разными механизмами действия (фулвестрант, мегестрол ацетат).

В последние годы возникла необходимость в пересмотре и модернизации существующих рекомендаций, что было вызвано накоплением результатов исследований, посвященных изучению сочетания эверолимуса и ИА при лечении HER2-негативного и гормонположительного РМЖ у пациенток с приобретенной устойчивостью ЭТ. Также требовалось введение ряда новых определений, которые отсутствовали в рекомендациях ABC1.

В рекомендации ABC2 (2014) были включены определения, касающиеся таких понятий, как «висцеральный криз» и «резистентность к ЭТ». Висцеральный криз — тяжелая дисфункция внутренних органов, определяемая по симптомам и результатам лабораторных исследований, а также быстрое прогрессирование заболевания. Висцеральный криз подразумевает под собой не просто наличие висцеральных метастазов, но и «висцеральное ухудшение», то есть клиническое показание для более быстрой, агрессивной, терапии.

Первичная резистентность к ЭТ — это развитие рецидива в течение первых 2 лет адъювантной ЭТ или прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес первой линии ЭТ при метастатическом РМЖ.

Вторичная (приобретенная) резистентность к ЭТ — развитие рецидива во время адъювантной ЭТ после первых 2 лет лечения или в течение 12 мес после завершения адъювантной ЭТ, или прогрессирование заболевания после 6 мес после проводимой ЭТ у пациенток с метастатическим РМЖ.

Как и ранее, в рекомендациях ABC2 было отмечено, что ЭТ является предпочтительным вариантом для гормонположительного и HER2-негативного РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. В качестве первой линии ЭТ у пациенток в постменопаузе применяются ИА или тамоксифен, в зависимости от типа и продолжительности адъювантной ЭТ. Схема с использованием высоких доз (500 мг) фулвестранта в данном случае может быть как вариант терапии.

Комбинация эверолимуса в ИА является допустимым вариантом для пациенток в постменопаузе при наличии прогрессирования заболевания после использования нестероидных ИА. Данное решение было основано на представленных результатах исследования BOLERO-2.

Напомним, что в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы BOLERO-2 было показано, что эверолимус (mTOR-ингибитор) расширяет возможности лечения для женщин в постменопаузе с гормонположительным, HER2-негативным распространенным РМЖ, который прогрессирует на фоне терапии нестероидным ИА. Эверолимус при добавлении к экземестану обеспечивает значительное продление выживаемости

без прогрессирования (около 5 мес). Данные, представленные консенсусом ABC2, продемонстрировали также увеличение общей медианы выживаемости на 4 мес, однако оно не было статистически достоверным.

Кроме того, в пользу включения терапии эверолимусом в рекомендации ABC2 свидетельствуют результаты исследования TAMRAD, в котором сравнивали лечение комбинацией эверолимуса с тамоксифеном с монотерапией тамоксифеном у пациенток с резистентностью к ИА. В исследовании TAMRAD было показано продление общей выживаемости на фоне комбинированного лечения.

В рекомендации ABC2 вошло положение, что добавление эверолимуса к ингибиторам ароматазы является допустимым вариантом для пациенток в постменопаузе с прогрессированием заболевания после терапии нестероидным ИА, поскольку приводит к значительному продлению выживаемости без прогрессирования. При принятии решения о назначении комбинированного лечения нужно учитывать токсичность, связанную с применением данной комбинации, и основываться на специфике конкретного клинического случая. Преимущества, достигаемые при применении комбинированной терапии, должны быть оценены с учетом развития токсических эффектов, таких как стоматит, пневмония, явления гипергликемии. Назначение комбинированного лечения эверолимуса с экземестаном должно производиться врачами, имеющими опыт в управлении побочными эффектами, которые развиваются при применении этих препаратов.

Таким образом, согласно рекомендациям ABC2 оптимальный режим терапии после ИА на сегодняшний день не определен. Доступные варианты лечения включают (но не ограничиваются таковыми) тамоксифен, ИА с другим механизмом действия (фулвестрант, мегестрол ацетат) и эверолимус в сочетании с ИА.

Эверолимус используется перорально, что оптимально для пациента. Кроме того, использование комбинации с экземестаном характеризуется оптимальным профилем безопасности, что расширяет возможности терапии для пациенток с прогрессирующим гормонположительным и HER2-негативным распространенным РМЖ после ИА.

Учитывая тот факт, что в рекомендациях ABC2, NCCN отсутствуют четкие алгоритмы переключения последовательности ЭТ при развитии прогрессирования заболевания, с практической точки зрения представляют интерес рекомендации немецкой группы специалистов AGO 2013. Для пациенток в постменопаузе рекомендовано несколько вариантов ЭТ. Обновленный анализ исследований SWOG и FACT поддерживает назначение фулвестранта в дозе 500 мг после адъювантной терапии ИА. Фулвестрант стал одним из предпочтительных вариантов в первой или второй линиях ЭТ первичного РМЖ. Фулвестрант в дозе 250 мг остается утвержденным вариантом лечения, согласно результатам современных исследований его эффективность сопоставима с ИА (рис. 1 и 2).



Рис. 1. Терапевтический алгоритм после адъювантной терапии тамоксифеном



Рис. 2. Терапевтический алгоритм после адъювантной терапии ИА

Согласно рекомендациям ABC2 и AGO применение эверолимуса в сочетании с экземестаном рекомендовано во второй линии терапии у женщин, которые принимали тамоксифен в адъювантном режиме при HER2-негативном и гормонположительном метастатическом РМЖ. Для пациенток, которые уже получали терапию нестероидными ИА в адъювантном режиме и у которых развился рецидив в течение 12 мес, эверолимус в сочетании с экземестаном является единственным рекомендуемым вариантом лечения (алгоритм рекомендаций AGO, рис. 1 и 2). Сочетание эверолимуса с тамоксифеном было обновлено как рекомендованное лечение на основе результатов рандомизированного исследования TAMRAD.

Источники

1. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2013.
2. ESO-ESMO 2-nd international consensus guidelines for advanced breast cancer, ABC2, 2014.

Подготовила Катерина Котенко

АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



ABC

АФИНИТОР: Препарат выбора в терапии HR+/HER2 – распространенного рака молочной железы, позволяющий преодолеть резистентность к эндокринной терапии. ⁽¹⁻⁴⁾



aRCC

АФИНИТОР: Вторая линия таргетной терапии распространенной почечно-клеточной карциномы при неэффективности или непереносимости ингибиторов ангиогенеза. ^(1,2)



PNET

АФИНИТОР: Первая линия терапии распространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. ^(1,2)

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Афинитор. Форма выпуска:** таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг или 10 мг эверолимуса. **Показания к применению:** Дозировка 5 мг и 10 мг: – Лечение прогрессирующего гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного рака молочной железы в комбинации с экеместаном у женщин в постменопаузальном периоде, у которых отсутствуют быстро прогрессирующие заболевания внутренних органов, если предшествующая терапия нестероидными ингибиторами ароматазы привела к рецидиву или прогрессии. – Лечение неоперабельных или метастатических, хорошо или умеренно дифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у взрослых пациентов с прогрессирующим заболеванием. – Лечение пациентов с почечно-клеточной карциномой на поздней стадии, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после приема VEGF-терапии (направленной на фактор роста эндотелия сосудов). – Лечение пациентов в возрасте от 3 лет субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЭГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. – Лечение взрослых пациентов с почечной ангиомиолипомой, связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), при которой существует риск осложнений (например, размер опухоли, наличие аневризмы, наличие нескольких опухолей или двусторонние опухоли), которые не требуют хирургического вмешательства. Доказательство основывается на анализе изменения объема ангиомиолипомы. Дозировка 2,5 мг: – Лечение пациентов в возрасте от 3-х лет с субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЭГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. **Противопоказания:** Чувствительность к Сиролимусу. Повышенная чувствительность к действующему веществу, к другим производным рапамицина или к любому вспомогательному веществу. **Нежелательные реакции:** очень часто: инфекции (вкл. все реакции «инфекции и инвазии» системы по классу органа (например пневмония, сепсис и отдельные случаи оппортунистических инфекций (например аспергиллез, кандидоз и гепатит В)), инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, отиты, анемия, тромбоцитопения, повышение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, снижение уровня глюкозы, снижение уровня фосфатов, анорексия, нарушение вкусовых ощущений, головная боль, судороги, перикардиальные выпоты, пневмонит, одышка, элитаксис, кашель, плевральный выпот, стоматит, диарея, воспаление слизистой оболочки, рвота, тошнота, снижение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, высыпания, акне, угревой дерматит, сухость кожи, зуд, поражения ногтей, усталость, слабость, периферические отеки, гипертермия, уменьшение массы тела, снижение уровня иммуноглобулина G в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы, нарушение уровня печеночных ферментов; часто: лейкопения, лимфопения, нейтропения, панцитопения, коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитический уремический синдром, гемолиз, сахарный диабет, гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, дегидратация, бессонница, тревожность, сонливость, потеря вкусовых ощущений, конъюнктивиты, отек век, гиперемия глаза, артериальная гипертензия, кровотечения, лимфоцелла, тромбоз боли вен, тромбоз трансплантата, тромбоз боли легочной артерии, одышка, воспаление глотки, нарушение дыхания, кровохарканье, гастрит, ощущение сухости во рту, боль в животе и рту, дисфагия, диспепсия, повышение уровня билирубина, ладонно-подошвенный эритродизестезийный синдром, розовый лишай, эритема, кожная эксфолиация, онихомалия, поражения кожи, умеренная алопеция, боль в суставах, повышение уровня креатинина, почечная недостаточность (в том числе острая почечная недостаточность), протеинурия, инфекции мочевыводящих путей, вторичная аменорея/дисбаланс ЛГ / ФСГ, аменорея, повышение уровня ЛГ, нерегулярные менструации, менструации с задержкой, меноррагия, вагинальные кровотечения, кисты яичника, эректильная дисфункция, боль в груди, боль, раздражительность. **Регистрация:** PC UA/11439/01/01-02 от 20.04.2011. и UA/11439/01/03 от 29.07.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Представительство «Новартис Фарма Сервисес АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

Ссылки: 1. Инструкция для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group, Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4250-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514-523. 4. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus Postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:520-529.

NOVARTIS
ONCOLOGY



АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

449352/AR/A3/12.15/12000