

Манихас А.Г.¹, Бабешкин Р.Н.²

Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы

1 - ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, 2 - Кафедра онкологии ФИО ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Manihas A.G., Babeshkin R.N.

Modern view of the problem and basal-like triple negative breast cancer

За последние два десятилетия произошел несомненный прогресс в клинической онкологии. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, онкологическая заболеваемость и смертность остаются высокими. Рак молочной железы (РМЖ) стал национальным несчастьем многих стран мира, а рост заболеваемости является общемировой тенденцией. В то время как смертность во многих странах Европы и в США последние 10 лет снижается, что объясняется улучшением эффективности лечения, а главное - ранней диагностикой, в России, к сожалению, летальность от РМЖ остается по-прежнему высокой [1]. Высокий уровень заболеваемости злокачественными опухолями молочных желез и не снижающийся в последние десятилетия уровень смертности от них заставляет искать пути эффективного лечения РМЖ.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных и вместе с тем одним из самых неоднородных по молекулярно-биологическим критериям заболеваний. На сегодняшний день найдено большое количество прогностических факторов, помогающих специалистам в разработке алгоритмов лечения этого гетерогенного заболевания с учетом различной агрессивности опухоли, но говорить о конкретных успехах было бы очень преждевременно.

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с гормональными рецепторами, и генов HER2/neu. Это крайне агрессивная форма рака с высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ. Кроме того, данный подтип РМЖ характеризуется частым возникновением рецидивов заболевания, которые имеют более агрессивное течение с еще более плохим прогнозом и низкими показателями общей выживаемости (ОВ). Результаты исследований, в которых изучалась данная подгруппа заболеваний, свидетельствуют о низких шансах пациенток на выздоровление, а также о тенденции к негативному исходу заболевания у больных ТНРМЖ в большей степени, чем у лиц с другими подтипами опухоли, повышенным риском рецидивов заболевания и соответственно, более низкими показателями ОВ. Среди отдаленных метаста-

зов наиболее вероятно метастазирование в головной мозг и легкие, менее вероятно - в кости и печень. Наблюдения за пациентками этой подгруппы выявили, что рецидив заболевания развивается, как правило, в течение первых 3 лет после лечения, а длительность жизни после установления диагноза составляет приблизительно 5 лет. Медиана времени от развития отдаленного рецидива до смерти пациенток с ТНРМЖ не превышает 9 мес, тогда как при других формах РМЖ - 22 мес. [2]

Базальноподобный рак (БПР) составляет от 8 до 20% всех случаев рака молочной железы и 70% опухолей имеющих тройной негативный фенотип. БПР чаще выявляется у лиц молодого возраста [3] и значительно чаще, чем другие подтипы ассоциирован с мутациями генов BRCA.

Происхождение БПР стало предметом активных научных дискуссий. Впервые БПР был выделен в 1988 г. [4]. Авторы описали небольшую группу опухолей молочной железы, похожих по характеристикам на базальные слои эпителия, которые экспрессировали только цитокератины высокой молекулярной массы (базальные цитокератины), и имели плохой прогноз. По мнению авторов, «эти опухоли происходят из расположенных базально клеток-предшественников, часто называемых стволовыми, и являются опухолями недифференцированной стволовой клетки».

Неблагоприятное течение тройного негативного и базальноподобного вариантов РМЖ подчеркивает необходимость разработки эффективных методов системной терапии. Как уже отмечалось, в связи с отсутствием экспрессии ER, PR и HER2/neu (и в силу этого неэффективностью гормоно- и анти-HER2-терапии) основным методом лечения таких больных является химиотерапия (ХТ).

В настоящее время не существует особых режимов, рекомендуемых для этой категории больных. Большинство исследований, на которых базируется представление о чувствительности рассматриваемых вариантов РМЖ к химиотерапии, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты [5]

Значительное число более ранних исследований было посвящено различным режимам цитотоксического лекарственного лечения больных с базальноподобным и тройным негативным РМЖ. В исследованиях по предоперационной терапии показано, что базальноподобные опухоли высокочувствительны к ХТ. Однако, несмотря на первичную чувствительность к ХТ (более высокая, чем при других подтипах, частота полных патологоанатомических регрессов (ПМР)), безрецидивная и общая выживаемость больных с базальноподобным и тройным негативным РМЖ была значительно хуже, чем при люминальных опухолях. В то же время было замечено, что при достижении ПМР выживаемость больных с тройным негативным РМЖ не отличалась от таковой в группе пациентов с другими подтипами. Наличие остаточной опухоли (особенно после проведения ХТ) значительно ухудшало прогноз. [6]. Наиболее высокую частоту ПМР наблюдали при применении антрациклинов и таксанов [7,8]. Однако авторы другого сообщения, на основании данных рандомизированного исследования утверждают, что включение антрациклинов в режимы адьювантной ХТ для больных с тройным негативным РМЖ не улучшает отдаленные результаты лечения [9]. Таким образом, вопрос о роли антрациклинов в этой подгруппе больных нельзя считать окончательно решенным.

Исследования последних лет не позволяют сделать однозначный вывод о высокой эффективности препаратов платины у больных с тройным негативным РМЖ, по данным различных авторов, частота ПМР при проведении неoadьювантной ХТ с применением цисплатина колеблется от 22 до 85%. В тоже время выявлен синергизм цисплатина с паклитакселом в отношении антрациклин-устойчивых опухолей. На ASCO 2011 представлены результаты изучения противоопухолевой активности сочетания цисплатина с паклитакселом и доксорубицином у больных тройным негативным РМЖ [10]. В указанном исследовании основной задачей было оценить частоту ПМР при условии последовательного применения сочетания доксорубицина с цисплатином, затем — еженедельных инфузий паклитаксела с цисплатином; произведена также оценка профиля безопасности проведенного лечения и выживаемости без признаков заболевания.

Одним из наиболее перспективных классических химиотерапевтических агентов для лечения ТНРМЖ, в последние годы считают иксабепилон (полусинтетический аналог эпитилона В). Эпитилоны — новый класс агентов, связывающихся с β -тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек, и «арест» клеточного цикла в G2/M-фазе с последующей гибелью клеток. Применение препарата в комбинированных режимах терапии у больных тройным негативным РМЖ в среднем в более чем 2 раза повышало частоту объективных ответов (31% против 15%) и медиану времени до прогрессирования (4,2 мес против 1,7 мес) [11]. В целом иксабепилон является разумной альтернативой в лечении пациенток тройным негативным РМЖ.

Изучается активность трабектедина у пациенток с метастазирующим РМЖ, принадлежащих к группам вы-

сокого риска по отдельным молекулярно-биологическим параметрам (тройной негативный РМЖ, HER2/neu+ РМЖ и РМЖ с мутированным BRCA1/2) [12]. Применение трабектедина позволило получить обнадеживающие результаты у пациенток, в опухолевой ткани которых выявлен высокий уровень экспрессии гена XPG: БРВ составила 3,7 мес против 1,6 мес при низкой экспрессии этого гена ($p = 0,0093$).

Интересным направлением в развитии таргетной терапии при раннем РМЖ является изучение ингибиторов PARP (поли-ADP-рибозы полимеразы). На ASCO 2011 представлены первые результаты исследования и других ингибиторов PARP. Так, целью работы [13] было изучение экспрессии PARP1 в опухолевом материале тройного негативного РМЖ и влияния ее ингибитора олапариба (olaparib) на пролиферативную активность *in vitro*. Результаты исследования предполагают, что PARP1 экспрессируется в большинстве случаев РМЖ (как тройного негативного, так и иных подтипов); высокие уровни связаны с неблагоприятным прогнозом. Результаты исследований *in vitro* показывают, что олапариб может быть более эффективным для пациенток с тройным негативным РМЖ, нежели для больных других подгрупп. Изучаются сочетание олапариба с цедриранибом (многоцелевым ингибитором киназы VEGFR-1/2/3). Предварительные результаты позволяют предположить потенциальную эффективность и достаточно высокий уровень безопасности такого сочетания препаратов для больных тройным негативным РМЖ [14].

Еще одной потенциальной мишенью для противоопухолевого воздействия при тройном негативном РМЖ является мембранно-связанный цитокин TRAIL (другие названия Apo-2L, TL2) — недавно открытый член суперсемейства TNF (фактора некроза опухоли), подобно последнему индуцирующий апоптоз. Для TRAIL идентифицированы 5 рецепторов, 2 из них (DR4 и DR5) — трансмембранные белки, содержащие «домены смерти» (DD), к которым (после связывания рецептора с лигандом) привлекаются адаптерные белки, активирующие через домен DED (death effector domain) каспазный каскад, функция 2 других (DcR1 и DcR2) — закрепление TRAIL при связывании с рецепторами, «домен смерти» у этих рецепторов отсутствует. TRAIL может связывать также остеопротегерин (OPG) — растворимый рецептор, участвующий в процессах остеокластогенеза. Некоторые исследователи полагают, что физиологические функции TRAIL заключены в поддержании иммунных механизмов, нормального клеточного развития. Имеются указания на то, что опухолевые клетки экспрессируют гораздо больше рецепторов DR4 и DR5, чем нормальные клетки.

Исследователи изучали ряд метастатических тройных негативных клеточных линий РМЖ человека, подвергая их воздействию агонистических МкАТ к DR4 (TRAIL-R1) или DR5 (TRAIL-R2): мапатумумаб (mapatumumab) или лексатумумаб (lexatumumab) соответственно. Было определено влияние вышеуказанных МкАТ на жизнеспособность клеток, апоптоз и активацию каспазы-8. В ортотопической модели тройного негатив-

ного РМЖ оба препарата ингибируют рост опухоли, но лексатумумаб был несколько более активен по отношению к ткани метастазов в лимфатических узлах и легких, чем лексатумумаб. Таким образом, TRAIL-R2 могут быть эффективными мишенями терапевтической стратегии для метастатического РМЖ, в первую очередь с тройным негативным фенотипом [15]

Продолжаются исследования антиангиогенных таргетных агентов в лечении тройного негативного РМЖ. Одним из первых исследований, показавших потенциальную эффективность бевацизумаба для лечения опухолей с тройным негативным фенотипом, было исследование E2100, дизайн которого предполагал сравнение эффективности монотерапии паклитакселом и применения паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. Параметры общего ответа на лечение и безрецидивная выживаемость были выше при применении комбинированного (с бевацизумабом) режима во всех подгруппах, но трансляционный анализ позволил выделить подгруппу больных с тройным негативным РМЖ как наиболее перспективную. Продолжительность жизни без прогрессирования в этой подгруппе при лечении паклитакселом в комбина-

ции с бевацизумабом составила 10,6 мес по сравнению с 5,3 мес в подгруппе получавших лечение только паклитакселом [16]

На ASCO 2011 доложены результаты исследования I фазы сочетанного применения еженедельного введения паклитаксела и тивозаниба (tivozanib) (T; AV-951), который относится к классу малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ в VEGFR-1, -2, -3. Препарат обладает высокой активностью и селективностью действия. Предварительные данные позволяют надеяться на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с тройным негативным РМЖ [17]

На базе СПбГКОД в настоящее время проводится исследование в котором будет доказана необходимость проведения цитотоксической химиотерапии с учетом молекулярного профиля опухолевых клеток и разработка стандартов лечения ТНРМЖ.■

Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Кафедра онкологии ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Литература:

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т. 20, к 3 (77). - Прил. 1. - 158 с
2. Dent R., Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. /Dent R., Hanna W., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.// Breast Cancer Res Treat 2009 115: 423-428.
3. Кулигина Е.Ш., Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Кулигина Е.Ш.,// 2010 г. БЕК Р 569.1331
4. Dairkee SH., Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign, and malignant breast tissue. /Dairkee SH., Puett L, Hackett A.J.// J Natl Cancer Inst 1988 Jul 6;80(9):691-5.
5. Тюляндия С.А. Тройной негативный рак молочной железы / Тюляндия С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. // Практик онкол 2010; 11 (4): 247-52.
6. Carey LA., The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. /Carey LA.,Dees EC, Sawyer L, Gatti L, et al//Clin Cancer Res. 2007 Apr 15;13(8):2329-34.
7. Smith IC, Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. /Smith IC,Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID et al//, J Clin Oncol 2002 Mar 15;20(6):1456-66.
8. Hayes D, et al HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. /Hayes D N, Thor A, Dressler L// Engl J Med 2007; 357: 1496-506
9. Cheang MCU, The responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracyclines versus nonanthracyclines in NCIC CTG MA.5 randomized trial. /Cheang MCU Voduc D, Tu D, et al// ASCO Annual Meet, June 3-7, Chicago, IL, 2011: Post 1032
10. Alvarado Miranda A, Phase II open, single-arm trial: Cisplatin combined with paclitaxel and doxorubicin in operable or locally advanced triple-negative breast cancer. /Alvarado Miranda A Lara Medina FU, Arce C, et al // ASCO Annual Meet, June 3-7, Chicago, IL, 2011 : Post 1135.
11. Reis-Filho, J. S. and Tutt, A. N. J. (2008), Triple negative tumours: a critical review. ... Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T, Lakhani SR The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization.
12. K L Tedesco, J. L. Blum, et al// Final results of a phase II trial of trabectedin (T) in triple-negative, HER2-positive, and BRCA1/2 germ-line-mutated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 1125
13. Maura B. Cotter, Aisling Pierce et al// Preclinical evaluation of PARP inhibition in breast cancer: Comparative effectiveness of olaparib and iniparib. Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 1042.
14. J. Liu, G. F. Fleming, S. M. Tolaney, et al// A phase I trial of the PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the antiangiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent ovarian or triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 5028 .
15. Malin D, Chen Feng, Shiller C, et al// Enhanced Metastasis Suppression by Targeting TRAIL Receptor2 in a Murine Model of Triple-Negative Breast Cancer, Clin Cancer Res 2011 17 5005-15.
16. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al// Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec, San Antonio, Texas, 2009: Post 207.
17. Mayer EL, Sheulen ME, Becman J, et al// Combination of tivozanib (AV-951) with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 1092).