



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Отель «Ренессанс Москва Монарх Центр» (г. Москва, 30–31 января 2020)

30 и 31 января 2020 года состоялась большая конференция крупнейшего в России профессионального онкологического сообщества RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), посвященная раку молочной железы. На сегодняшний день рак молочной железы является вторым в мире по частоте раком (11,9%), уступая по распространенности только раку легкого (13%).

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из лидирующих причин смерти среди женщин в возрасте 40–55 лет. Согласно заявленной декларации, основной целью деятельности Российского общества клинической онкологии является объединение усилий онкологов и специалистов смежных отраслей (радиологов, патоморфологов, фармацевтов, специалистов диагностических служб, исследователей в области изучения биологических свойств новообразований и т.д.).

Абсолютную приверженность этой цели и продемонстрировала состоявшаяся конференция. На многочисленных симпозиумах были представлены новые маркеры современной морфологической диагностики рака молочной железы, подняты сложные вопросы комплексного лечения,

комбинированного применения лучевой терапии с химио- и иммунотерапией, рассмотрены различные аспекты ПЭТ-КТ-диагностики, реабилитации, хирургического лечения, в том числе и молекулярно нацеленной хирургии, вопросы скрининга РМЖ. Современная медицина позволяет диагностировать онкологические заболевания, в частности РМЖ, на ранних стадиях. Благодаря этому 5-летняя выживаемость у женщин со своевременно диагностированным РМЖ составляет более 95%. Но по-прежнему актуальной и окончательно не решенной остается проблема лечения метастатического РМЖ. Целью лечения таких пациенток является увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества за счет купирования симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Хорошо известно, что стандартная химиотерапия зачастую сопряжена с выраженной токсичностью, поэтому особого внимания заслуживает симпозиум компании Pierre Fabre, на котором обсуждались вопросы использования метромного режима химиотерапии.

Метромная терапия (МТ) представляет собой регулярное, через определенные короткие промежутки времени (дни, недели), введение или прием препаратов в низких дозах на протяжении длительного периода времени. В доклинических исследованиях данный метод лечения показал многогранное действие на опухоль – прямое цитотоксическое, антиангиогенное и иммунное. При этом наибольшее распространение в клинической практике этот подход получил при лечении больных метастатическим РМЖ.

Симпозиум открыл один из ведущих отечественных специалистов в области лекарственной терапии злокачественных опухолей – заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), доктор медицинских наук, профессор Сергей Алексеевич Тюлядин.





Кандидат медицинских наук *Мона Александровна Фролова* (НМИЦ им. Н. Н. Блохина) рассказала о первых результатах отечественного многоцентрового исследования MetRONavT. Целью исследования является изучение эффективности и безопасности препарата Навельбин (капсулы) при применении в качестве первой линии терапии в метрономном режиме у пациенток с метастатическим гормонозависимым

HER2-негативным РМЖ. Необходимость такого исследования, особенно в условиях стабильной клинической ситуации, продиктована актуальностью поиска малотоксичных пероральных режимов химиотерапии. Метрономный режим терапии винорелбином предполагает пероральный прием 50 мг три раза в неделю. К преимуществам метрономного режима относят в первую очередь улучшение профиля токсичности, что позволяет проводить терапию длительное время, а также возможность назначения препарата больным с выраженной сопутствующей патологией, в том числе и лицам старших возрастных групп. Винорелбин, являясь полусинтетическим производным одного из алкалоидов барвинка розового – винбластина, подобно ему блокирует митоз клеток на стадии метафазы за счет связывания с белком тубулином. Но помимо прямого цитотоксического действия к дополнительным (а в метрономном режиме – к основным) действиям винорелбина относят подавление ангиогенеза за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, что предотвращает неоваскуляризацию опухоли, а также уменьшение популяции регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных супрессоров. М. А. Фролова привела данные сравнения стандартного и метрономного режимов лечения. В первом случае (по результатам систематического обзора нескольких крупных исследований Cardoso Fatima и соавт., 2016) частота объективных ответов (ЧОО) на терапию составила от 25 до 42 %, а время до прогрессирования (ВДП) заболевания – от 4,2 до 8,2 месяца. А по данным R. Addeo и соавт. (2010), метрономный режим приема винорелбина позволил выбрать его в качестве первой линии терапии у пожилых больных, продемонстрировав ЧОО 38 % и ВДП 6,9–9,1 месяца (медиана – 7,7 месяца), продолжительность жизни составила 13,1–15,9 месяца (медиана – 15,9 месяца). При оценке токсичности у 9 % пациенток выявлена нейтропения III степени, а побочных явлений четвертой степени не отмечено ни у одной больной. М. А. Фролова рассказала также о рандомизированном исследовании II фазы TempoBreast (стартовало в 2016 году, получение результатов ожидается в 2020-м), в котором было запланировано участие 160 пациенток с распространенным и метастатическим РМЖ (HR+ HER–) с рандомизацией в две группы для стандартной терапии винорелбином (пероральный прием 80 мг/м² [первый прием – 60 мг/м²] еженедельно) и терапии в метрономном режиме [50 мг три раза в неделю]. В исследовании принимают участие более 50 исследовательских центров из 10 стран. Винорелбин был предложен в первой линии терапии, первичной конечной точкой является частота контроля заболевания.

Вторичными конечными точками исследования приняты профиль безопасности и качество жизни. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа пациента от участия в клиническом исследовании.

Основным содержанием научного сообщения М. А. Фроловой было представление первых результатов клинического исследования (КИ) MetRONavT. Отечественное многоцентровое проспективное нерандомизированное несравнительное исследование MetRONavT (разрешение Минздрава РФ № 608 от 05.12.2018) предполагает оценку эффективности и безопасности препарата Навельбин в первой линии химиотерапии в метрономном режиме у пациенток с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ. Монотерапия в метрономном режиме – это прием 50 мг Навельбина (в капсулах) три раза в неделю (в 1-й, 3-й и 5-й дни каждой недели) непрерывно. Среди критериев включения особо выделены ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев, не менее 12 месяцев с момента окончания предшествующей адьювантной или неоадьювантной химиотерапии, наличие признаков прогрессирования заболевания после одной или более линий гормонотерапии по поводу метастатического рака. На сегодняшний день в исследование включены семь пациенток, средний возраст – 61 год (47–74 лет), с поражением от 1 до 4 органов (медиана – 2), из них висцеральные метастазы выявлены у 57,1 %. Все больные прошли 1–3 предшествующих линий ГТ, в том числе у 42,8 % были использованы ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6. Оценка эффективности и безопасности проводилась после 2–5 курсов Навельбина (медиана – 3). Стабилизация отмечена у 2 из 7 пациенток (28,6 %). У такого же количества больных выявлено прогрессирование заболевания. Частичная регрессия – у 1 (14,2 %) пациентки, у 2 больных ответ пока не был оценен. Обращает на себя внимание отсутствие побочных явлений у большинства пациенток: только у одной больной зарегистрирована нейтропения IV степени. Исследование в настоящее время продолжается.



Выступление кандидата медицинских наук *Вячеслава Андреевича Чубенко* из Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи было посвящено вопросам изучения и преимуществ метрономного режима дозирования, обзору различных схем и комбинаций. В форме вопросов и ответов Вячеслав

Андреевич подробно рассказал о теоретических предпосылках метрономной терапии, ее клинической эффективности и перспективных направлениях. В настоящее время активно изучается применение в метрономном режиме различных групп цитостатиков. К сожалению, оптимальная биологическая доза и режим введения не установлены. Выбор лекарственных средств пока осуществляется эмпирически без каких-либо маркеров чувствительности. Перспективные направления развития МТ связаны с изучением метаболизма опухоли (ингибиторы аргинина)

и возможностей эпигенетической терапии (HDAC), а также комбинаций низких доз цитостатиков с таргетной терапией.

Почему, несмотря на достигнутые успехи, сохраняются трудности в выборе эффективной терапии? Это обусловлено исходной гетерогенностью опухоли, формированием лекарственной устойчивости и селекцией резистентных клонов, наличием генетических и эпигенетических факторов, обуславливающих резистентность. В. А. Чубенко, дав определение метрономной терапии, подчеркнул, что ее целью является увеличение общей выживаемости больных неизлечимыми диссеминированными солидными опухолями.

Докладчик коснулся истории развития метрономной терапии, которая ведет свой отсчет с 1991 года, когда впервые R. S. Kerbel в журнале *Bio Essays* дал теоретическое обоснование антиангиогенному эффекту цитотоксической химиотерапии, в основе которого лежит прямое воздействие на эндотелий сосудов. Автор предположил, что делящиеся эндотелиоциты во вновь образуемых сосудах опухоли так же должны быть чувствительны к химио-терапевтическим агентам, как и другие клетки организма, находящиеся в пролиферирующем состоянии. В 2000 году опубликованы первые два доклинических исследования, подтверждающие эффективность повторяющейся низкодозовой химиотерапии (Klement *et al.*; Browder *et al.*). А собственно термин «метрономная химиотерапия» был впервые введен в 2000 году D. Hanahan в *Journal of Clinical Investigation*. Вячеслав Андреевич подробно описал механизм действия метрономной терапии, который заключается в активации антиангиогенных и снижении экспрессии ангиогенных факторов. В частности, повышаются уровни экспрессии THBS-1 и эндостатина, и подавляется экспрессия CECs, блокируются EPC-е. Вторым механизмом является повышение цитотоксической активности иммунных эффекторных клеток и модуляция MDSC. В итоге происходит ингибирование регуляторного белка HIF-1 α и модуляция клональной эволюции, тем самым осуществляется контроль над канцерогенезом.

Ангиогенез в опухоли представляет собой сложный многофакторный процесс. Нарушение одного или нескольких звеньев этого процесса препаратами, связывающими микротрубочки, препятствует образованию и сохранению сосудов опухоли.

Для выбора оптимальной схемы лечения необходимо ответить на вопросы: сколько (доза)? когда (режим, интервал, время назначения)? как (в какой последовательности)? Если комбинация, то с чем?

Если оценивать стандартную терапию, например цитостатиками, по антиангиогенному эффекту, то видно присутствие этого эффекта только при максимальной концентрации цитостатиков в крови, а при снижении концентрации обратно пропорционально увеличивается рост сосудов. При метрономном режиме приема винорелбина работами Leveque *et al.*, Briasoulis *et al.* по оценке фармакокинетики продемонстрированы ее линейный характер и постоянство концентрации винорелбина в сыворотке крови с 14-го дня лечения без дальнейшего накопления на протяжении нескольких месяцев, поскольку его период полувыведения составляет 40 часов. В современной литературе метрономный режим дозирования является одним

из самых часто изучаемых. Мета-анализ, включающий 22 клинических исследования и 1360 пациентов (Lui *et al.*, 2017), продемонстрировал сопоставимую эффективность и менее выраженную токсичность метрономного режима в качестве монотерапии в сравнении со стандартной, в том числе комбинированной терапией. Но, как отметил Вячеслав Андреевич, клинические исследования следует оценивать критично из-за ряда их недостатков в виде неоднородности включенных пациентов, эмпирического выбора цитостатиков и режима терапии, разных конечных точек исследования. Говоря о преимуществах винорелбина, нужно отметить его высокую биодоступность при пероральном приеме, возможность приема более низких доз (40–30 мг) без снижения эффективности у пожилых пациентов, а также возможность использования в комбинированной терапии. Именно поэтому винорелбин включен в российские и международные клинические рекомендации.



В завершение симпозиума на конкретных клинических примерах, представленных доктором медицинских наук Мариной Борисовной Стениной (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина), еще раз была показана эффективность метрономного режима приема винорелбина в капсулах у пациенток с метастатическим РМЖ в виде быстрого купирования симптомов заболевания (лихорадки)

у одной больной и длительного, в течение полутора лет, контроля болезни у второй больной при отсутствии симптомов токсичности и хорошем качестве жизни. М. Б. Стенина особо подчеркнула, что обе пациентки получали винорелбин в капсулах в качестве далеко не первой линии в связи с недоступностью препарата на тот момент, однако имеющиеся данные и собственный опыт позволяют рекомендовать медицинскому сообществу назначение такого варианта лечения как можно раньше, тем более что пероральная лекарственная форма винорелбина стала более доступной.

Подводя итоги, профессор С. А. Тюляндин подчеркнул, что клинические исследования по метрономной терапии должны продолжаться, возможности помощи тяжелым пациентам есть, поэтому этот вид терапии должен изучаться в клинических исследованиях и может широко внедряться в практическую медицину после их успешного завершения.

Материал подготовлен С. В. Левченко

