

Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

И.П. Ганьшина^{✉1}, К.А. Иванова¹, О.О. Гордеева¹, А.В. Архипов², Л.Г. Жукова³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 10–24% всех случаев рака молочной железы (РМЖ), характеризуется отсутствием в опухоли рецепторов к эстрогенам, прогестерону и HER-2. Терапия данного заболевания является трудной клинической задачей. В отличие от гормоноположительного и HER-2-положительного РМЖ, при которых мы успешно применяем таргетные препараты (антиэстрогены и анти-HER-2-препараты), при ТНРМЖ мы долгое время не имели таких мишеней. Так, несмотря на впечатляющие результаты иммунотерапии метастатического ТНРМЖ, остается достаточно большая группа пациенток с отрицательным PD-L1-статусом, для которых необходимо разрабатывать иные стратегии лечения. Один из подходов в лечении злокачественных опухолей предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли – ангиогенез. Антиангиогенные препараты положительно зарекомендовали себя при лечении большого количества злокачественных опухолей, но являются недооцененными для РМЖ (в том числе для тройного негативного фенотипа). Применение бевацизумаба в комбинации с цитостатиками на различных этапах лечения пациенток с РМЖ изучалось в многочисленных клинических исследованиях и продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе и для ТНРМЖ, однако из-за отозванной регистрации Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США было незаслуженно забыто в ряде стран. В данном обзоре представлена роль бевацизумаба в терапии пациенток с ТНРМЖ и предложены условия, при которых назначение этого препарата было бы оправданным и приводило к лучшим результатам.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, ангиогенез, бевацизумаб, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Ганьшина И.П., Иванова К.А., Гордеева О.О., Архипов А.В., Жукова Л.Г. Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 88–92.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200763

REVIEW

Antiangiogenic therapy for breast cancer with triple negative phenotype

Inna P. Ganshina^{✉1}, Kristina A. Ivanova¹, Olga O. Gordeeva¹, Aleksandr V. Arkhipov², Liudmila G. Zhukova³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Abstract

Triple-negative breast cancer is 10–24% of all cases of breast cancer and is characterized by the absence of estrogen, progesterone, and HER-2 receptors in the tumor. The therapy of this illness is a difficult clinical case. In contrast to hormone-positive and HER-2-positive phenotypes, in which we successfully use targeted drugs (antiestrogens and anti-HER-2 drugs), for triple-negative breast cancer we have not had such targets for a long time. Thus, despite the impressive results of immunotherapy of triple-negative breast cancer, there remains a fairly large group of patients with negative PD-L1 status, for whom it is necessary to develop other treatment strategies. One of the approaches in the treatment of malignant tumors includes not the impact on tumor

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №5 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Иванова Кристина Анатольевна – клин. ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №5 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Архипов Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии – химиотерапии и лучевой терапии ФГАУ «НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр"». E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

[✉]Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Kristina A. Ivanova – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Olga O. Gordeeva – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Aleksandr V. Arkhipov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center". E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

cells, but the process of angiogenesis. Antiangiogenic drugs have positively proven themselves in the treatment of a large number of malignant tumors but are underestimated for breast cancer (including triple-negative phenotype). The use of bevacizumab in combinations with cytostatic drugs in breast cancer therapy (including triple-negative breast cancer) has been studied in a large number of clinical trials but was undeservedly forgotten in some countries due to the revoked FDA registration. This review presents the role of bevacizumab in the treatment of patients with triple-negative breast cancer and suggests the conditions when the administration of this drug is justified and leads to better results.

Keywords: triple-negative breast cancer, angiogenesis, bevacizumab, antiangiogenic therapy

For citation: Ganshina IP, Ivanova KA, Gordeeva OO, Arkhipov AV, Zhukova LG. Antiangiogenic therapy for breast cancer with triple negative phenotype. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 88–92. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200763

Введение

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ) составляет 10–24% всех случаев рака молочной железы (РМЖ), характеризуется отсутствием в опухоли рецепторов к эстрогенам, прогестерону и HER-2.

Терапия метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ) является трудной клинической задачей. В отличие от гормоноположительного и HER-2-положительного РМЖ, при которых мы успешно применяем таргетные препараты (антиэстрогены и анти-HER-2-препараты), при ТНРМЖ мы долгое время не имели таких мишеней. Тем не менее благодаря внедрению иммунотерапии в комбинации с химиотерапией (ХТ) в клиническую практику впервые при мТНРМЖ удалось перешагнуть рубеж общей выживаемости (ОВ) в 24 мес. Так комбинация атезолизумаба и пав-паклитаксела в 1-й линии лечения мТНРМЖ в группе пациентов с PD-L1-положительными опухолями продемонстрировала увеличение медианы ОВ до 25,0 мес (по сравнению с 15,5 мес в группе плацебо).

Однако только около 40% больных мТНРМЖ имеют положительный PD-L1-статус и, следовательно, имеют дополнительные опции в лечении. В то время как подавляющее большинство больных мТНРМЖ до настоящего времени не имеют других, дополнительных возможностей лечения и ХТ является единственным возможным вариантом лечения. Следовательно, все еще существует потребность в разработке эффективных режимов ХТ для лечения мТНРМЖ, которые позволят улучшить отдаленные результаты терапии.

Один из подходов в лечении злокачественных опухолей предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли – ангиогенез.

Антиангиогенные препараты положительно зарекомендовали себя при лечении злокачественных новообразований ряда локализаций, но являются недооцененными для РМЖ (в том числе для тройного негативного фенотипа).

Опухолевый ангиогенез

Формирование новых кровеносных сосудов играет важнейшую роль в процессе метастазирования злокачественных опухолей, в том числе РМЖ. В 1971 г. J. Folkman опубликовал гипотезу о том, что по достижении опухолью нескольких миллиметров в диаметре в ее центре развивается гипоксия, являющаяся драйвером неоангиогенеза [1]. Гипоксия вызывает активацию сигнальных каскадов, которые регулируются гипоксия-индуцибельным фактором 1 (HIF1), что в дальнейшем ведет к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и факторы роста фибробластов (FGF). При этом снижается экспрессия антиангиогенных факторов, например тромбоспондина-1. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов начинает превышать влияние антиангиогенных, происходит так называемое включение ангиогенеза, приводящее к формированию сосудистой сети опухоли с нарушенной архитектурой. На микроскопическом уровне визуализируются выраженная извитость опухолевых сосудов, наличие шунтов, анастомозов и слепых петель. Подобная организация кровеносного русла опухоли оказывает негативное влияние на доставку лекарственных препаратов. VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза, а также важным фактором, способным усиливать проницаемость сосудистой стенки.

Согласно гипотезе R. Jain, ингибирование VEGF вызывает обратное развитие незрелых кровеносных сосудов, характерных для опухоли, в меньшей степени влияя на нормальные, зрелые сосуды. Также блокирование VEGF приводит к уменьшению проницаемости сосудистой стенки и тем самым снижает внутриопухолевое давление. Данные эффекты ингибиторов VEGF позволяют улучшить доставку цитостатиков к ткани опухоли, что усиливает противоопухолевый эффект ХТ и способствует преодолению химиорезистентности [2–4].

Применение антиангиогенных препаратов в терапии РМЖ

В настоящее время в Российской Федерации для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат из группы лекарственных средств, влияющих на опухолевый ангиогенез, – бевацизумаб. Бевацизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, селективно ингибирующим связывание VEGF с его рецепторами VEGFR1 (Flt-1) и VEGFR2 (Flk-1/KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли*.

В 2008 г. бевацизумаб в комбинации с паклитакселом был одобрен к применению в 1-й линии лечения HER-2-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ). Регистрация препарата в США, Европе и России проведена на основании результатов исследования E2100, продемонстрировавшего статистически достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (11,8 мес против 5,9 мес, отношение рисков – ОР 0,60; $p < 0,001$) и значимое увеличение общей эффективности (50% против 22%; $p < 0,0001$) у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом [5]. Одногодичная выживаемость также была статистически достоверно выше в группе комбинированного лечения (81,4% против 74%; $p = 0,017$). Статистически достоверных различий в ОВ не отмечено (26,5 мес против 24,8 мес, ОР 0,87; $p = 0,14$). Эффективность бевацизумаба в комбинации с ХТ в 1-й линии лечения HER-2-негативного мРМЖ в отношении непосредственной эффективности и времени до прогрессирования болезни подтверждена результатами еще 2 рандомизированных исследований (AVADO и RIBBON-1), а также результатами исследования ATHENA, подтвердившего безопасность применения бевацизумаба с таксаносодержащей ХТ.

В клиническом исследовании III фазы AVADO изучались эффективность и безопасность применения комбинации бевацизумаба с доцетакселом в 1-й линии лечения HER2-негативного метастатического рецидивирующего и мРМЖ. Авторы показали, что добавление бевацизумаба в дозе 15 мг/кг к доцетакселу приводит к статистически значимому увеличению медианы выживаемости без прогрессирования – ВБП (10,0 мес против 8,1 мес, ОР 0,67; $p = 0,0002$) и частоты объективных ответов – ЧОО (64,1% против 46,4%; $p = 0,0003$) в сравнении с монотерапией доцетакселом. При этом при использовании бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг также отмечалась тенденция к увеличению медианы ВБП (9,0 мес против 8,1 мес, ОР 0,8; $p = 0,045$) и ЧОО (55,2% против 46,4%; $p = 0,0739$), однако результаты не достигли статистической значимости [6].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы RIBBON-1 оценивались эффективность и безопасность при-

*Инструкция по медицинскому применению препарата АвастинR (РН ЛС-000533 от 07.04.2016).

Время до прогрессирования у больных ТНРМЖ Time to progression in triple negative breast cancer patients	
Исследование/рукав	Медиана времени до прогрессирования, мес
E2100	
Паклитаксел (n=110)	5,3
Паклитаксел + бевацизумаб (n=122)	10,6
AVADO	
Доцетаксел (n=52)	6,1
Доцетаксел + бевацизумаб 15 мг/кг (n=59)	8,1
RIBBON-1	
Таксаны/антрациклины (n=46)	6,2
Таксаны/антрациклины + бевацизумаб (n=96)	6,5
Капецитабин (n=50)	4,2
Капецитабин + бевацизумаб (n=87)	6,1
ATHENA	
Таксаносодержащие режимы + бевацизумаб (n=585)	7,2

менения бевацизумаба в комбинации с несколькими стандартными режимами ХТ у пациенток с HER2-негативным мРМЖ. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: в исследуемой группе пациентам проводилось комбинированное лечение бевацизумабом (15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед) и цитостатиками, в контрольной группе использовалась только ХТ. Из режимов ХТ использовались схемы с включением таксанов (паклитаксела или доцетаксела), антрациклинов (АС, ЕС, FEC, FAC) и капецитабина. Вариант цитостатической терапии выбирался на усмотрение врача. В данном исследовании также показано статистически значимое увеличение медианы ВБП и ЧОО у пациенток в исследуемой группе, независимо от режима ХТ. В подгруппе пациентов, получавших лечение бевацизумабом в комбинации с антрациклин- или таксаносодержащими режимами ХТ, медиана ВБП составила 9,2 мес и была статистически достоверно выше, чем при использовании только ХТ, – 8,0 мес (ОР 0,64; $p < 0,001$). При терапии в режиме бевацизумаб + капецитабин медиана ВБП составила 8,6 мес в сравнении с 5,7 мес в контрольной группе (ОР 0,69; $p < 0,001$) [7].

В 2010 г. был представлен метаанализ трех описанных исследований, в котором изучалась роль добавления бевацизумаба к ХТ в 1-й линии лечения метастатического HER2-негативного РМЖ. Результаты проведенного метаанализа подтвердили статистически достоверное увеличение медианы ВБП и частоты общего эффекта при применении химиотаргетной терапии в сравнении с лечением только цитостатиками. Частота общего эффекта, оцененная у больных с измеряемыми проявлениями заболевания, увеличилась практически в 1,5 раза (49% против 32%). Кроме того, был получен статистически значимый выигрыш в уровне одногодичной выживаемости при применении ХТ в комбинации с бевацизумабом (81,6% против 76,5%; $p = 0,003$). По результатам данного метаанализа была выявлена подгруппа больных РМЖ, которые получили максимальное преимущество от добавления бевацизумаба к режиму лечения, – это пациентки с ТНРМЖ. У данной когорты больных при применении бевацизумаба в комбинации с паклитакселом был получен абсолютный выигрыш в 5,3 мес в отношении медианы ВБП в сравнении с монотерапией паклитакселом. Однако статистически достоверных различий в ОВ получено не было (26,7 мес против 26,4 мес, ОР 0,97; 95% доверительный интервал – ДИ 0,86–1,08; $p = 0,56$). Также в данном исследовании были проанализированы нежелательные явления, связанные с применением бевацизумаба: показано, что добавление бевацизумаба увеличивает количество фебрильных нейтропений (6,5% против 3,5%), а также приводит к развитию таких специфических побочных эффектов, как артериальная гипертензия (9,0% против 1,2%) и протеинурия (2,3% против 0%) [8].

В 2011 г. были представлены результаты еще одного клинического исследования – ATHENA, в котором также изучалось применение комбинации бевацизумаба с таксанами в качестве 1-й линии лечения местно-рецидивирующего или мРМЖ. В исследование были включены 2264 больных люминальным

HER2-негативным мРМЖ или же люминальным HER2-позитивным мРМЖ с доказанным прогрессированием заболевания после адъювантной трастузумабсодержащей терапии. Все пациентки получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед или 15 мг/кг каждые 3 нед в основном в комбинации с таксаносодержащими режимами ХТ. Однако допускалось применение других цитостатиков (за исключением антрациклинов) при наличии противопоказаний к паклитакселу или доцетакселу. I. Smith и соавт. продемонстрировали, что медиана времени до прогрессирования составила 9,7 мес (95% ДИ 9,4–10,1 мес), а ЧОО и профиль безопасности соответствовали результатам проведенных ранее клинических исследований AVADO и E2100. Медиана ОВ составила 25,2 мес (95% ДИ 24,0–26,3 мес), а одногодичная ОВ составила 72,7% [9, 10].

Подгрупповой анализ уже 4 клинических исследований (E2100, AVADO, RIBBON-1 и ATHENA) подтвердил, что для больных ТНРМЖ применение комбинированной терапии бевацизумабом и цитостатиками в 1-й линии значительно эффективнее, чем только ХТ (см. таблицу).

Тем не менее отсутствие статистически значимых различий в ОВ, а также некоторое увеличение токсичности при применении химиотаргетной терапии послужило поводом для Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в 2011 г. отозвать разрешение на применение бевацизумаба для лечения РМЖ. Важно отметить, что в настоящее время спектр токсичности, возникающий на фоне применения бевацизумаба, является достаточно предсказуемым для химиотерапевтов и хорошо поддается коррекции. Также значимым является то, что оценка ОВ при мРМЖ является не до конца объективным параметром, так как зачастую после применения 2-й и последующих линий лечения эффект от 1-й линии нивелируется. Поэтому статистически достоверное увеличение медианы ВБП, продемонстрированное в исследованиях E2100, AVADO и RIBBON-1, является важным результатом, на который стоит обращать внимание.

Несмотря на отозванную регистрацию FDA, ученые продолжали изучать эффективность бевацизумаба для лечения РМЖ. Так, в 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы IMELDA, в которое включались пациентки с мРМЖ, ранее не получавшие специфической терапии по поводу диссеминированного процесса. Как инициирующую терапию все больные получали бевацизумаб в комбинации с доцетакселом 3–6 курсов; далее при условии достижения объективного ответа (стабилизации болезни, частичного или полного ответа) пациентки рандомизировались на 2 группы: в контрольной группе продолжалось применение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии, в исследуемой группе с этой целью бевацизумаб использовался в комбинации с капецитабином. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение медианы ВБП от начала 1-й линии лечения практически в 2 раза в группе комбинированной терапии в сравнении с другой группой (16,4 мес против 8,6 мес соответственно, ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,55; $p < 0,0001$). В плане ОВ было также получено

статистически достоверное увеличение медианы ОВ в исследуемой группе до 39,0 мес в сравнении с контрольной группой, где она составила 23,7 мес (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,69; $p=0,0003$). При подгрупповом анализе было показано, что подобный подход эффективен не только в отношении люминального РМЖ, но и ТНРМЖ, а также для пациенток с тремя и более зонами метастазирования. При оценке безопасности выявлено увеличение частоты нежелательных явлений 3–4-й степени в группе комбинированного лечения, однако капецитабин является широко используемым цитостатиком для терапии опухолей различных локализаций, поэтому спектр его токсичности хорошо знаком практикующему химиотерапевту и поддается коррекции [11].

Что касается 2-й линии лечения, то эффективность и безопасность бевацизумаба были оценены в III фазе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования RIBBON-2. В исследование были включены 684 пациентки с метастатическим или местно-рецидивирующим HER2-негативным РМЖ. Обязательным условием было наличие не более одной линии ХТ по поводу диссеминированной болезни в анамнезе, при этом без использования антиангиогенных препаратов. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1: пациенткам в исследуемой группе проводилось лечение бевацизумабом в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед или 10 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с ХТ, пациентки из контрольной группы получали только цитостатик по выбору врача. В качестве цитостатической терапии использовались паклитаксел, доцетаксел, nab-паклитаксел, капецитабин, гемцитабин и винорельбин. Первичной конечной точкой данного клинического исследования являлась ВБП, а вторичными конечными точками послужили ОВ и профиль безопасности. А. Вrugfsky и соавт. продемонстрировали, что добавление бевацизумаба во 2-й линии лечения способствует статистически значимому увеличению медианы ВБП, независимо от варианта ХТ (39,5 мес против 29,6 мес; $p=0,0072$). ЧОО была также статистически достоверно выше в исследуемой группе ($p=0,0193$). По результатам подгруппового анализа показано, что у пациенток с ТНРМЖ наблюдается максимальный выигрыш в ВБП (6,0 мес против 2,7 мес; $p=0,0006$) и непосредственной эффективности (41% против 18%; $p=0,0078$). Также у данной когорты больных наблюдалась тенденция к увеличению ОВ в сравнении с контрольной группой, однако результаты не достигли статистической значимости (17,9 мес против 12,6 мес; $p=0,0534$). При этом не было отмечено значимого усиления токсичности от добавления бевацизумаба к режиму ХТ [12, 13].

Следует упомянуть работы, в которых изучалось применение бевацизумаба и на неоадьювантном этапе. Достижение полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR) при проведении неоадьювантной ХТ (НАХТ) является наиболее значимым фактором, напрямую коррелирующим с безрецидивной выживаемостью (БРВ), а также ОВ. По данным метаанализа, опубликованного в 2019 г. и включавшего 5 крупных рандомизированных клинических исследований ($n=4546$), было продемонстрировано, что добавление бевацизумаба к НАХТ у пациенток с HER2-негативным РМЖ позволяет статистически достоверно увеличить частоту pCR. Так, в группе больных, получавших бевацизумаб, наблюдалось относительное увеличение частоты pCR на 26% в сравнении с контрольной группой (ОР 1,26, 95% ДИ 1,15–1,38; $p<0,001$). Особое внимание следует уделить результатам подгруппового анализа, где показано, что у пациенток с ТНРМЖ достигался выигрыш в 30% в частоте достижения pCR при добавлении бевацизумаба на неоадьювантном этапе в сравнении с группой сравнения. Из 5 проанализированных исследований в 4 имелись данные о БРВ и ОВ. В исследуемой группе, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении БРВ ($I^2=35,7\%$; ОР 0,97, 95% ДИ 0,85–1,11; $p=0,684$), наблюдалась тенденция к снижению риска прогрессирования или смерти по сравнению с больными, получавшими НАХТ без добавления бевацизумаба ($I^2=64\%$; ОР 0,90, 95% ДИ 0,76–1,06; $p=0,194$). Относительно профиля безопасности было продемонстрировано, что добавление бевацизумаба статистически значимо увеличивало частоту таких побочных эффектов, как артериальная гипертензия ($p<0,001$), мукозиты

($p<0,001$), нейтропения ($p=0,024$) [в том числе фебрильная ($p<0,001$)], периферическая нейропатия ($p=0,021$), ладонно-подошвенный синдром ($p=0,034$), а также развитие инфекционных осложнений ($p<0,001$) [14].

Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, продемонстрированные в указанных клинических исследованиях, вопрос назначения антиангиогенной терапии при РМЖ по-прежнему вызывает множество споров и остается открытым по сегодняшний день. Так, в РФ в настоящее время бевацизумаб разрешен для использования только в 1-й линии лечения при HER2-негативном мРМЖ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом. Европейские страны также оставили бевацизумаб в своих клинических рекомендациях по лечению РМЖ и продолжают проводить исследования с целью формирования максимально эффективных стратегий лечения данного заболевания. Во II фазе клинического исследования ESMEALDA, опубликованного в конце 2020 г., изучалось применение комбинации бевацизумаба и эрибулина в 1-й линии терапии пациенток с HER2-негативным мРМЖ. Следует упомянуть важную деталь: в данное исследование не включались больные, для которых применение таксан- или антрациклинсодержащей ХТ или же эндокринотерапии являлось бы более предпочтительной опцией. То есть выбранная группа больных обладала заведомо более плохим прогнозом в сравнении с пациентами, включенными в III фазы других описанных клинических исследований. Все пациентки ($n=62$) получали эрибулин в дозе 1,23 мг/м² в 1 и 8-й дни каждые 3 нед (до 6 циклов), а также бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Однолетняя ВБП составила 32% (95% ДИ 20–43%), ЧОО достигла 47% (95% ДИ 34–60%), включая полный ответ у 10% пациенток ($n=6$). Медиана ВБП была 8,3 мес (95% ДИ 7,0–9,6 мес), а медиана ОВ – 28,3 мес (95% ДИ 22,8–33,9 мес). Таким образом, несмотря на более низкие показатели выживаемости, продемонстрированные в ходе данного исследования в сравнении с работами других авторов, полученные результаты все же являются весьма значимыми, поскольку были достигнуты у когорты больных с более неблагоприятным прогнозом. Тем не менее применение комбинации бевацизумаба и эрибулина в 1-й линии терапии пациенток с мРМЖ еще требует дальнейшего изучения [15].

В другом европейском клиническом исследовании GIM11-BERGI, опубликованном в 2021 г., эффективность данной комбинации изучалась уже в отношении 2-й линии лечения больных HER2-негативным мРМЖ, получавших в 1-й линии ХТ с включением паклитаксела и бевацизумаба. Авторами были получены интересные результаты: при применении комбинации эрибулина и бевацизумаба во 2-й линии лечения ЧОО в среднем составила 32,8% (95% ДИ 21,3–46,0%), при этом у 20 пациенток из 61 эффект длился более 24 нед. Медиана ВБП составила 6,2 мес (95% ДИ 4,0–7,8 мес), а медиана ОВ – 14,8 мес (95% ДИ 12,6–22,8 мес). Профиль токсичности бевацизумаба был сопоставим с результатами, полученными в предыдущих клинических исследованиях [16].

Таким образом, применение бевацизумаба в комбинации с цитостатиками на различных этапах лечения пациенток с РМЖ (в том числе с тройным негативным фенотипом) продемонстрировало обнадеживающие результаты, однако из-за отозванной регистрации FDA было незаслуженно забыто в ряде стран.

Только в 2020 г. Т. Hirai и соавт. опубликовали метаанализ 14 РКИ с участием 3880 пациентов с гистологически подтвержденным мТНРМЖ [17]. Отмечалась значимая корреляция между медианами ВБП и ОВ, преимущественно в исследованиях 1-й линии мТНРМЖ, что еще раз подчеркивает значение показателя ВБП для пациентов с ТНРМЖ. Был сделан вывод, что использование ВБП в качестве первичной конечной точки увеличивает статистическую мощность исследования, а оценка ОВ может быть искажена назначением других лекарственных препаратов в случае неудачи экспериментального лечения (при оценке ВБП данный риск меньше). ВБП может рассматриваться в качестве суррогатного показателя ОВ. Для специалистов в условиях рутинной практики ориентация на ВБП может способствовать лучшему планированию тактики лечения.

Заключение

Бевацизумаб является эффективной опцией терапии мТНRMЖ. Токсичность препарата хорошо изучена и не представляет существенной угрозы для пациента при условии адекватного мониторинга нежелательных явлений.

На наш взгляд, с учетом представленных данных рандомизированных клинических исследований большим мТНRMЖ в условиях отсутствия PD-L1-экспрессии и мутаций в генах BRCA1/2 (или при неэффективности иммунотерапии/PARP-ингибиторов) применение бевацизумаба является желательным в следующих случаях:

- при диссеминированном процессе в 1-й линии лечения (без экспрессии PDL-1 и BRCA-мутаций) в комбинации с паклитакселом (по 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед);

- в качестве поддерживающей терапии (после прекращения приема таксанов) в комбинации с капецитабином;
- в комбинации с паклитакселом и карбоплатином – при необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- во 2-й и последующих линиях лечения, если бевацизумаб не использовался в 1-й линии.

Такой подход позволяет расширить диапазон возможных терапевтических опций для пациентов с мТНRMЖ, который в настоящий момент лимитирован.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med* 1971; 285 (21): 1182–6. DOI: 10.1056/nejm197111182852108
2. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7 (9): 987–9.
3. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307 (5706): 58–62.
4. Duda DG, Jain RK, Willett CG. Antiangiogenics: The potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol* 2007; 25 (26): 4033–42.
5. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4966–72.
6. Miles DW, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26 (43s).
7. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1252–60.
8. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 15): 1005.
9. Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L, et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: Safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients *Ann Oncol* [epub ahead of print on September 5, 2010].
10. Smith I, Pierga JY, Biganzoli L, et al. Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 133.
11. Gligorov J, Doval D, Bines J, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15 (12): 1351–60.
12. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (32): 4286–93. DOI: 10.1200/jco.2010.34.1255
13. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RIBBON 1 and RIBBON 2: Phase III Trials of Bevacizumab with Standard Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (4): 370–3. DOI: 10.3816/cbc.2008.n.045
14. Nahleh Z, Botrus G, Dwivedi A, et al. Bevacizumab in the neoadjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2019; 10: 357–65.
15. Hardy-Bessard AC, Brocard F, Clatot F, et al. First-line bevacizumab and eribulin combination therapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy and safety in the GINECO phase II ESMERALDA study. *Breast* 2020; 54: 256–63. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.011
16. De Angelis C, Bruzzese D, Bernardo A, et al. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERG). *ESMO Open* 2021; 6 (2): 100054. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054. PMID: 33601296.
17. Hirai T, Nemoto A, Ito Y, et al. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181: 189–98. DOI: 10.1007/s10549-020-05615-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU