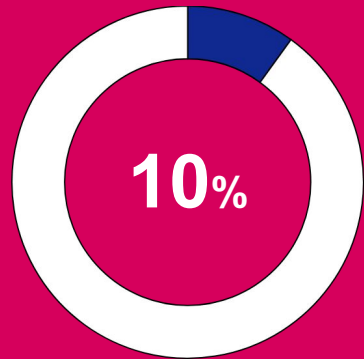


**МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ  
РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ: современные  
стандарты и новые  
перспективы**

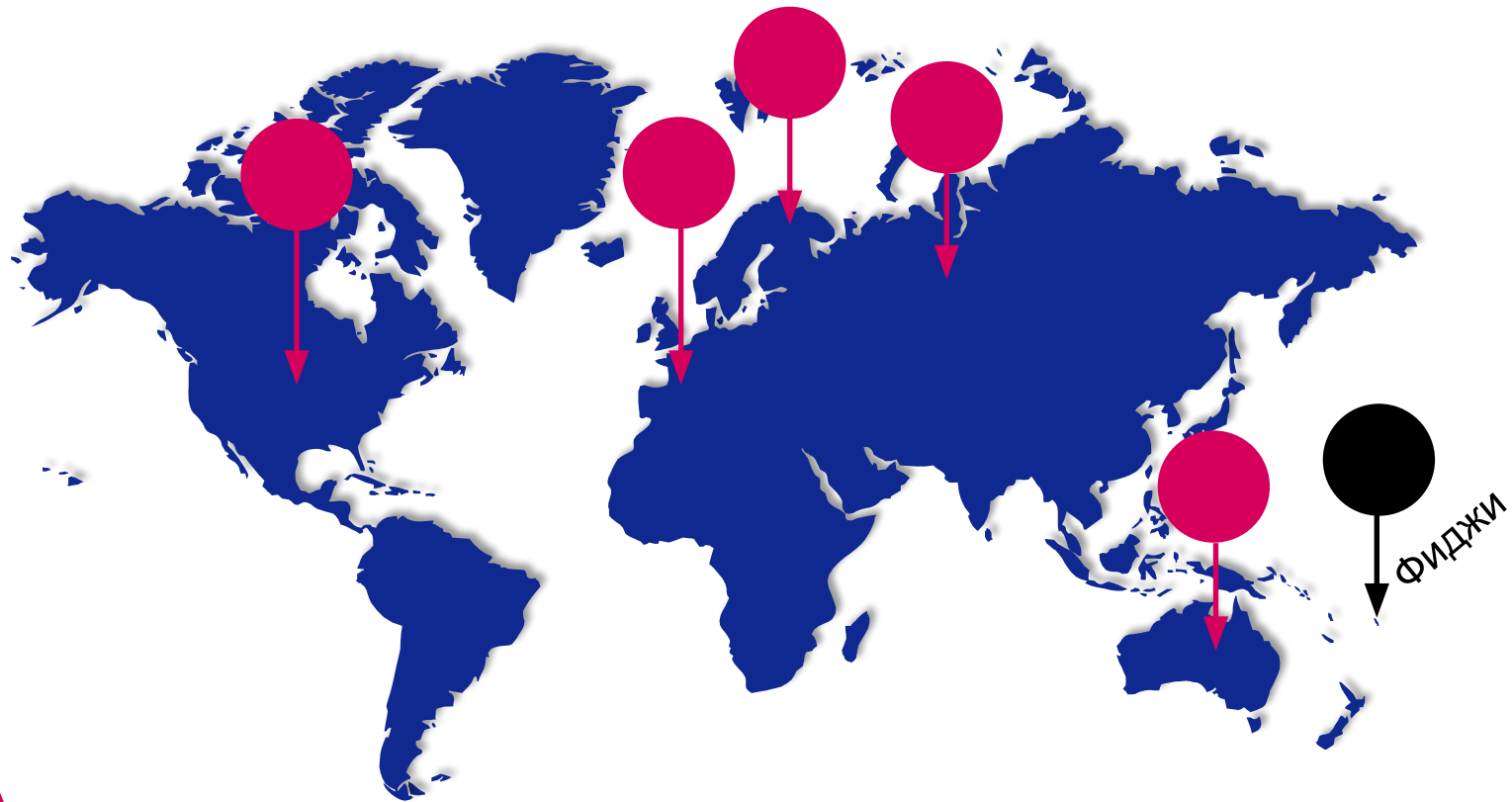


**Трушин Александр Юрьевич**

# РМЖ – распространённое заболевание



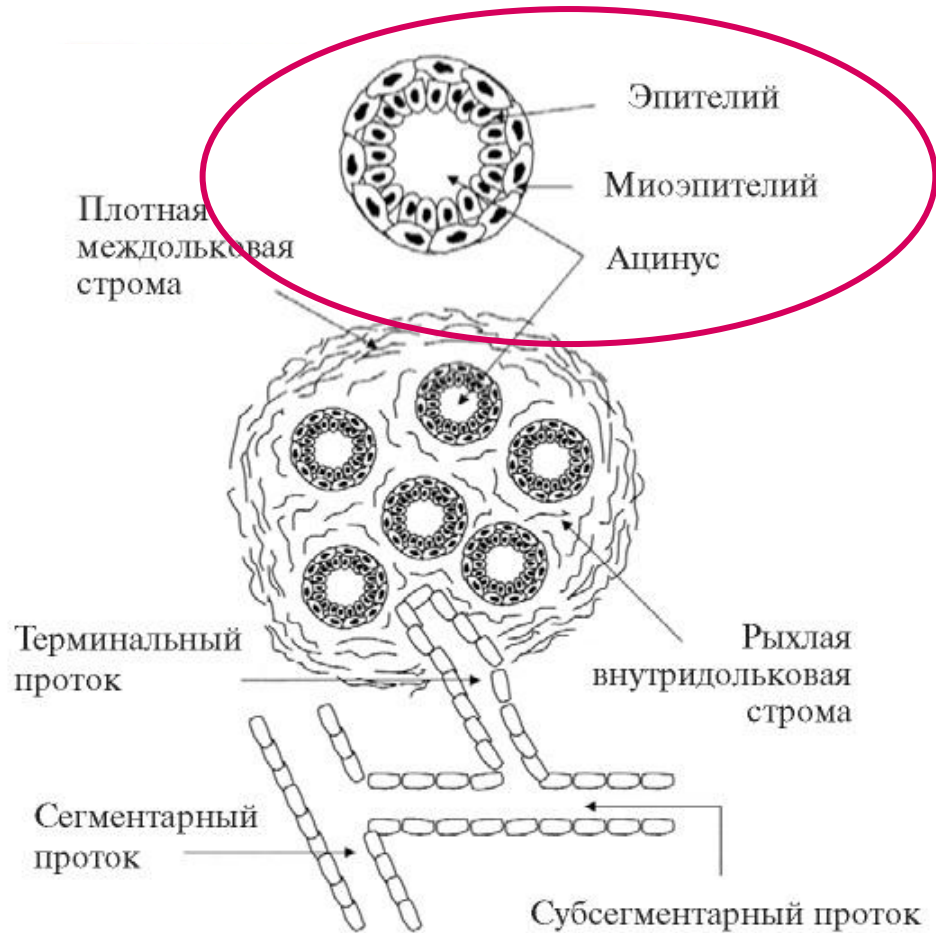
В 2018 году во всём мире наблюдалось около 2 млн новых случаев заболевания, но благодаря скрининговым программам впервые выявленный метастатический РМЖ составляет около 10%



- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. doi:10.3322/caac.21492.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(1), 7–30. doi:10.3322/caac.21442.

# Молочная железа

это парная сложная альвеолярно-  
трубчатая железа



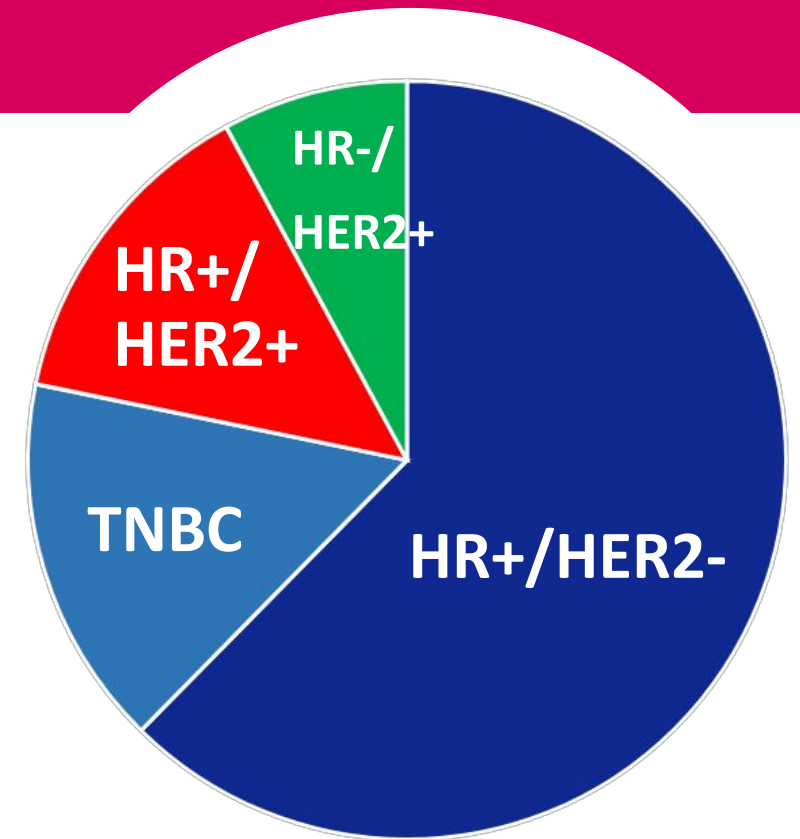
Ацинус имеет двухслойную  
выстилку:

1. Эпителий — люминальные клетки
2. Миоэпителий — базальные клетки

# Молекулярная классификация

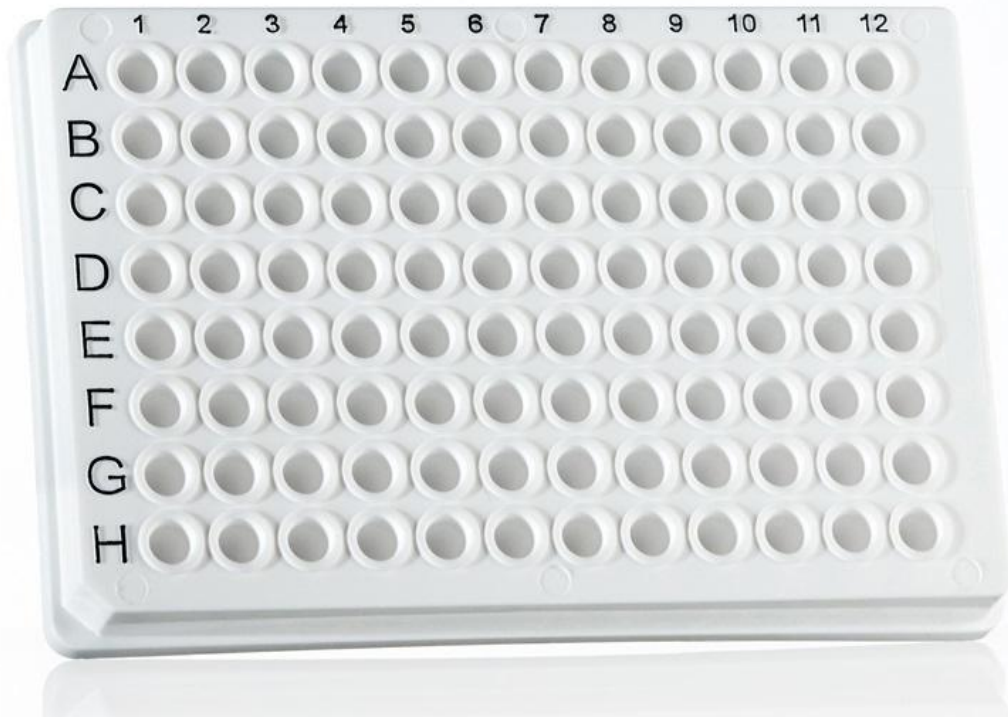
«...понимание биологии опухолей позволит максимально оптимизировать диагностический и лечебный алгоритм при раке молочной железы...»

Молекулярный подтип	ER	PR	HER2	Ki 67
Люминальный А	+	+	-	Низкий <20%
Люминальный В	+	+	+/-	Высокий >20%
HER2 позитивный	-	-	+	Любой
Трижды негативный	-	-	-	Любой



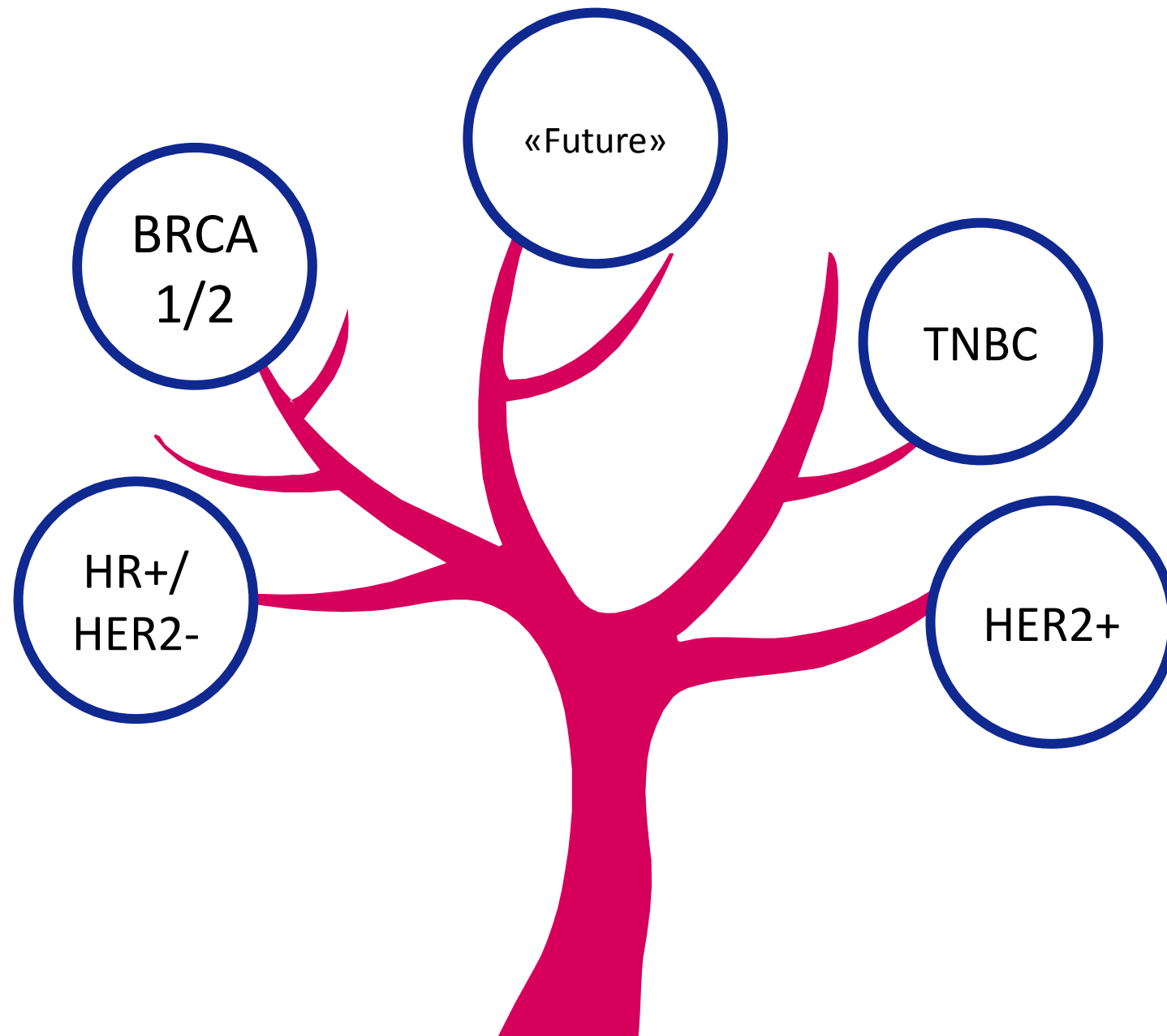
- Perou, C. M., ... Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 406(6797), 747–752. doi:10.1038/35021093.
- Catalanotti V, Bertaglia V, Tariq N, Califano R (2014) Treatment of Advanced Breast Cancer (ABC): The Expanding Landscape of Targeted Therapies. J Cancer Biol Res 2(1): 1036.
- Brufsky, A. M. (2017). Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. Cancer Treatment Reviews, 59, 22–32. doi:10.1016/j.ctrv.2017.06.004.

# Ki 67



- Ядерный антиген Ki-67
- Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы)
- Чем выше уровень Ki-67 тем агрессивнее опухоль

**Содержание  
доклада**

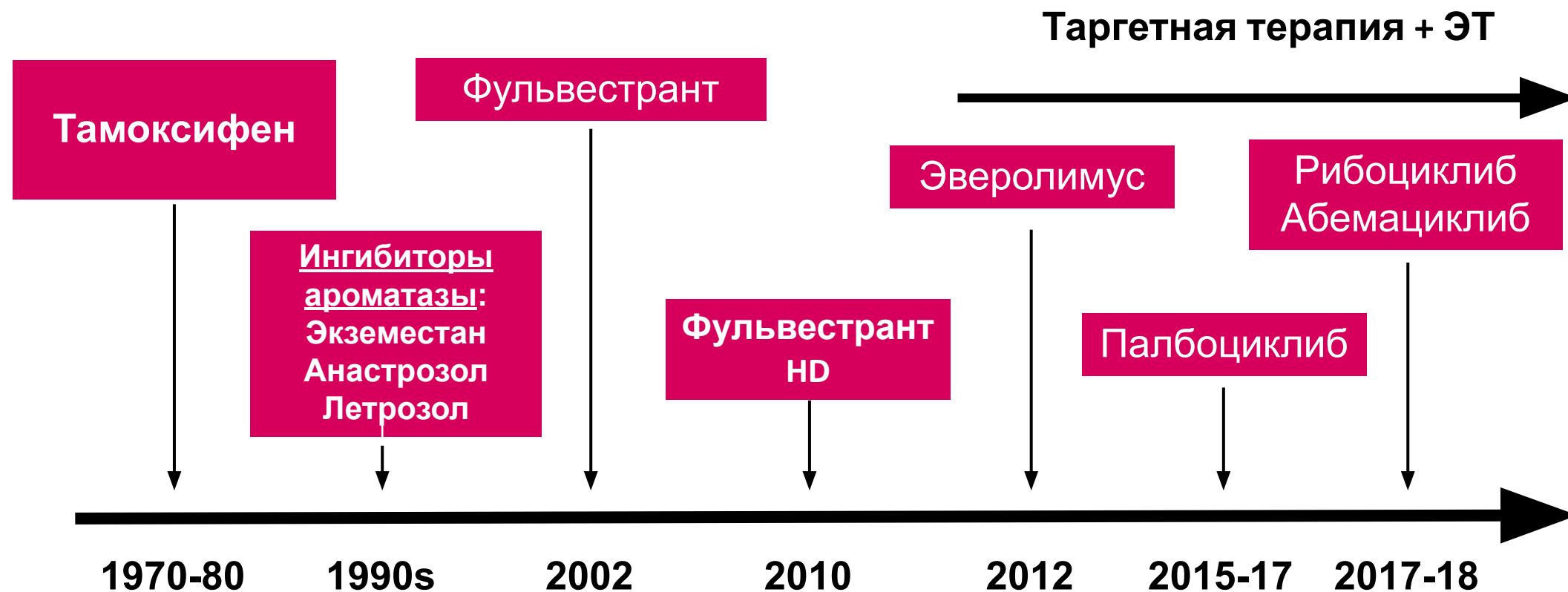




# HR+/HER2-

гормонзависимый рак молочной железы

# Эволюция лечения метастатического гормонозависимого РМЖ

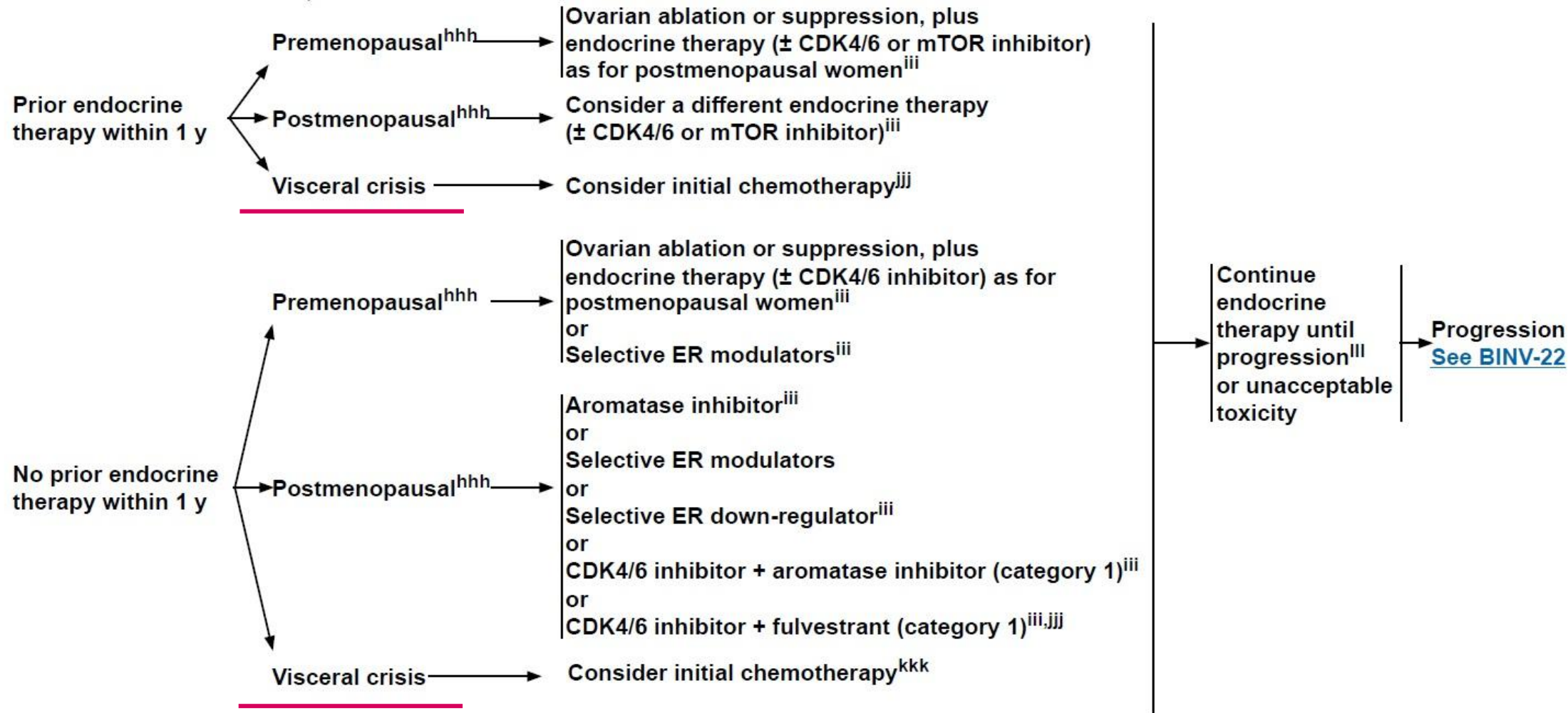




# NCCN Guidelines Version 3.2018

## Invasive Breast Cancer

### SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER AND/OR PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE<sup>c</sup>



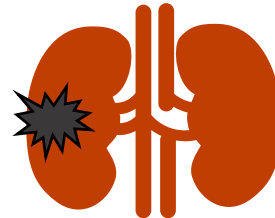
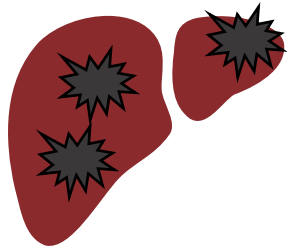
# Эндокринная терапия

В соответствии с международными рекомендациями, эндокринная терапия должна быть основным выбором для лечения HR+/HER2- метастатического РМЖ в качестве 1ой линии, в отсутствие висцерального криза.



- Jacquet, E., Lardy-Cléaud, A., Pistilli, B., Franck, S., Cottu, P., Delalogue, S., ... Bachelot, T. (2018). Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor–positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 95, 93–101. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.013.
- NCCN Guidelines Version 3.2018 Breast Cancer.

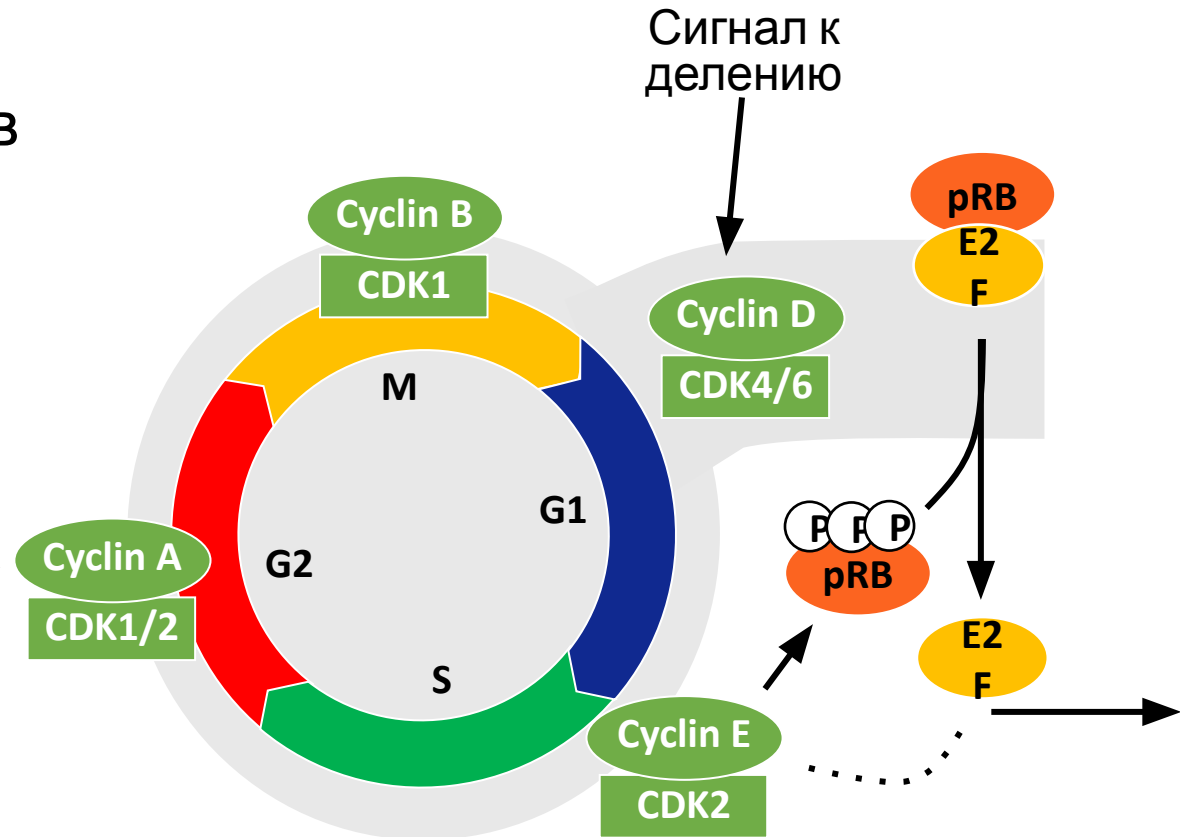
Висцеральный криз - это не просто наличие висцеральных метастазов, а серьёзное нарушение функции внутренних органов, при котором имеются клинические показания к терапии с быстрым эффектом и когда существует риск, что сменить терапию в случае прогрессирования будет невозможно.



ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ  
КРИЗ

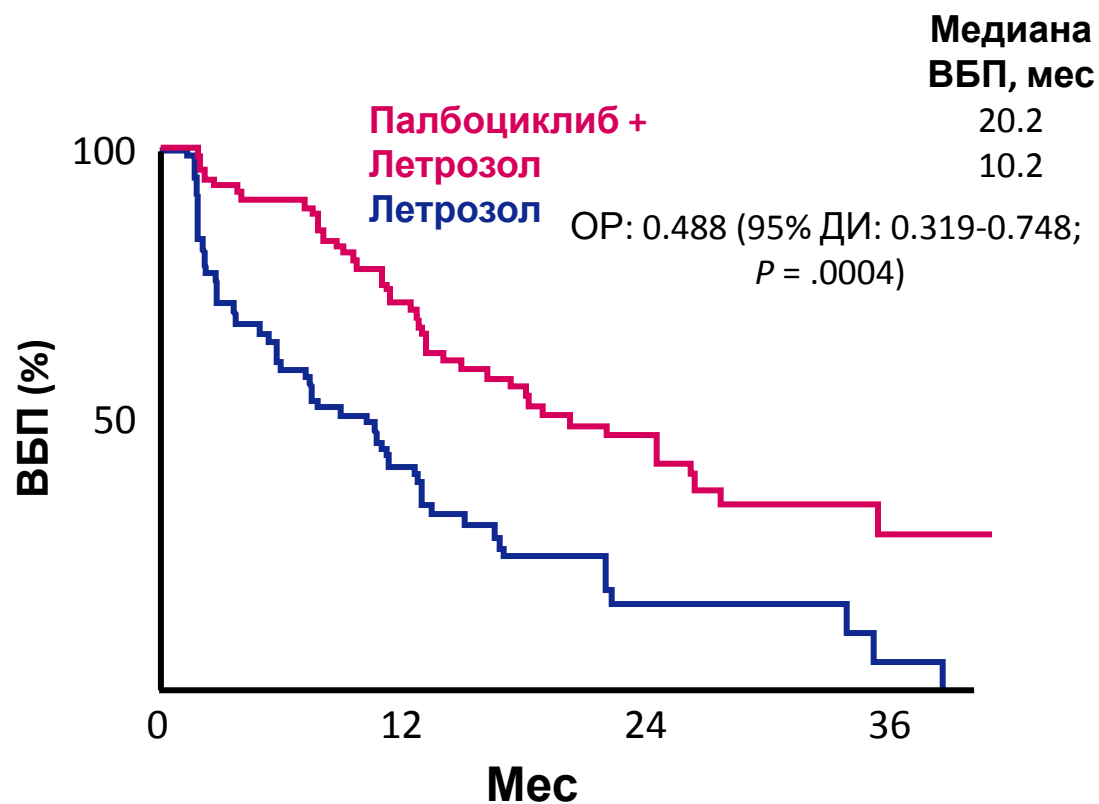
# Cyclin D1 и CDK4/6 управляют клеточной пролиферацией

- Циклинзависимые киназы и циклины играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла.
- Cyclin D1 активирует CDK4/6, что приводит к фазовому переходу G1-S и вступлению в клеточный цикл.
- Потеря ингибирующего эффекта над взаимодействием циклинзависимых киназ, ведёт к пролиферации клеток и прогрессированию заболевания.



- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 130–146. doi:10.1038/nrd4504.

# Палбоциклиб



PALOMA-1:  
открытое РКИ  
фазы II показало  
10-месячное  
улучшение  
медианы ВБП

- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., ... Slamon, D. J. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 16(1), 25–35. doi:10.1016/s1470-2045(14)71159-3.

# PALOMA-2: Палбоциклиб + Летрозол в 1 ЛИНИИ

- 666 пациенток в постменопаузе с метастатическим HR+/HER2-РМЖ
- ECOG 0-2
- Не получавшие предшествующего лечения
- Без резистентности к ингибиторам ароматазы

R  
2:1

Палбоциклиб 125 мг + Летрозол  
2.5 мг (n = 444)

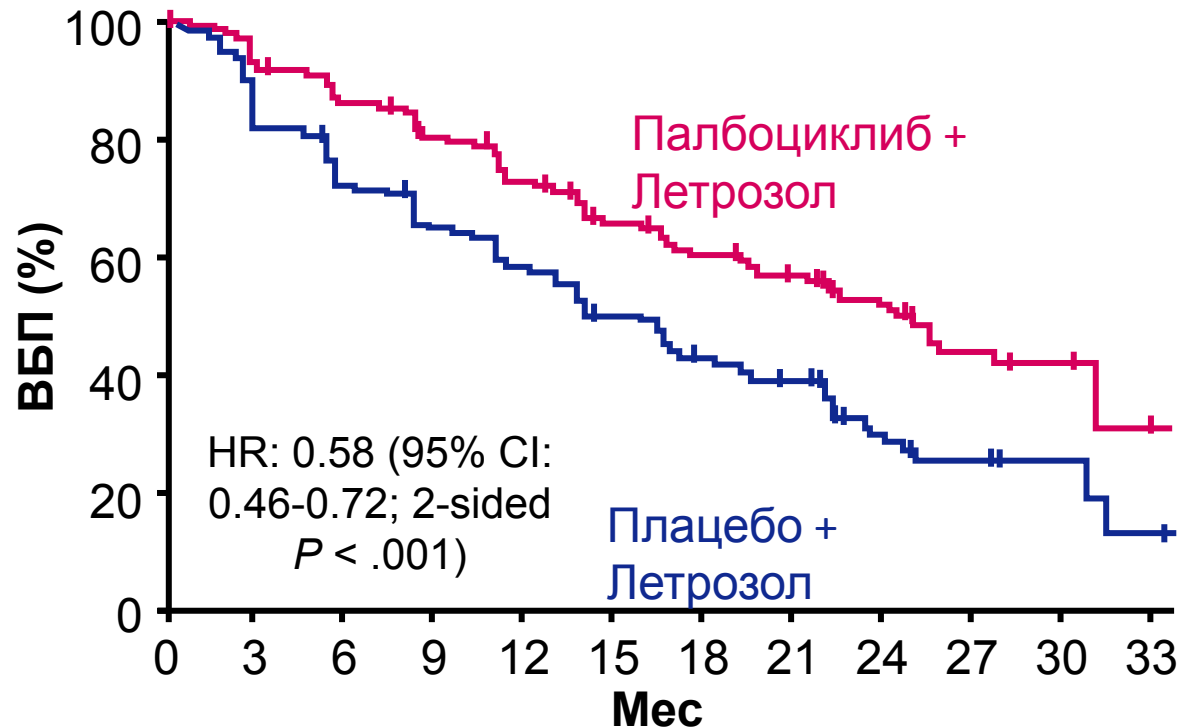
Конечные точки:  
ВБП, ОВ, ЧОО и др.

Плацебо + Летрозол 2.5 мг  
(n = 222)

- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., ... Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. doi:10.1056/nejmoa1607303.

# PALOMA-2: Результаты

## Оценка исследователей



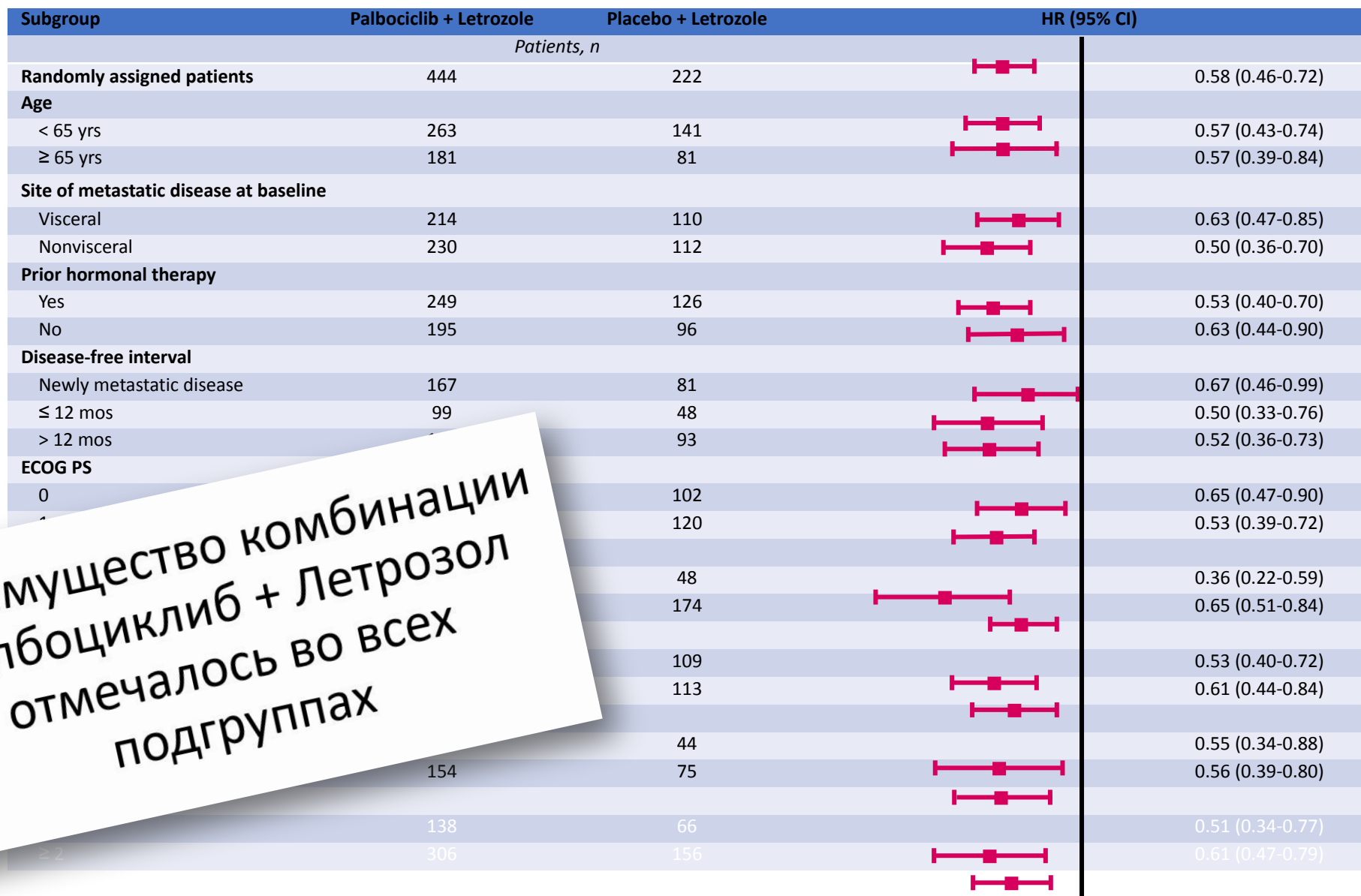
- Среди пациентов с ранее нелеченым HR+/ HER2 - метастатическим РМЖ, Палбоциклиб в сочетании с Летрозолом в значительной степени увеличил медиану ВБП, чем при использовании только Летрозола
- Хотя показатели миелотоксичности были выше при применении комбинации Палбоциклиб + Летрозол, она была одобрена FDA для 1 линии лечения

# PALOMA-2: Результаты

Результаты	Палбоциклиб + Летрозол (n = 444)	Плацебо + Летрозол (n = 222)	ОР (95% ДИ); P Value
Медиана ВБП Оценка исследователей	24.8 (22.1-NR)	14.7 (12.9-17.1)	0.58 (0.46-0.72); < 0.000001
Медиана ВБП Слепая оценка независимого комитета	30.5 (27.4-NR)	19.3 (16.4-30.6)	0.65 (0.51-0.84); 0.0005

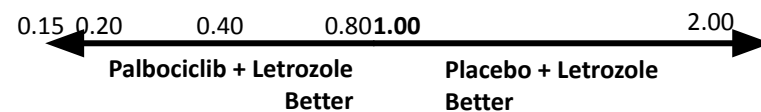
- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., ... Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 375(20), 1925–1936. doi:10.1056/nejmoa1607303.





Преимущество комбинации  
Палбоциклиб + Летрозол  
отмечалось во всех  
подгруппах

- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., ... Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. doi:10.1056/nejmoa1607303.



# PALOMA-3: Палбоциклиб + Фульвестрант

- 521 пациентка с HR+/HER2-метастатическим РМЖ
- ECOG 0-2
- Прогрессирование после эндокринной терапии (адъювант или 1 линия метастатического РМЖ)

R  
2:1

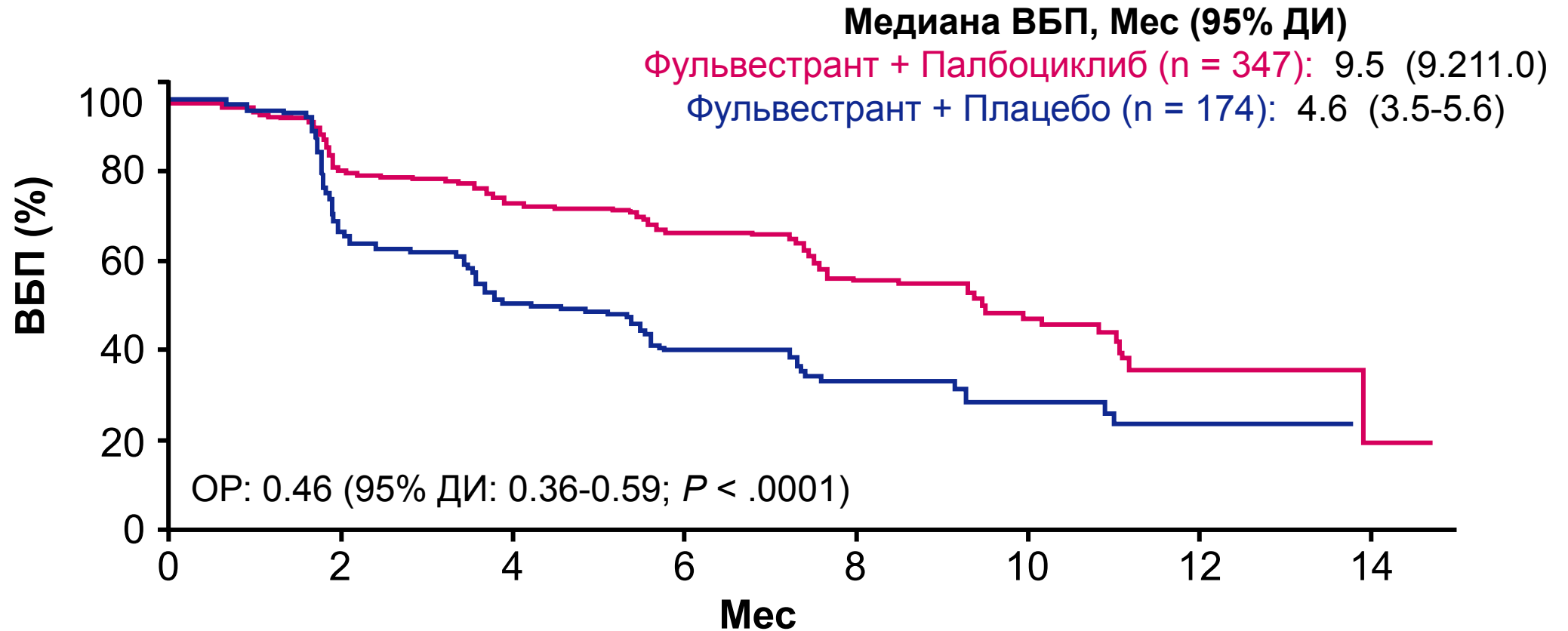
Палбоциклиб 125 мг +  
Фульвестрант 500 мг

Плацебо +  
Фульвестрант 500 мг

кроссовер  
не был разрешен

- Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., ... Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1810527.

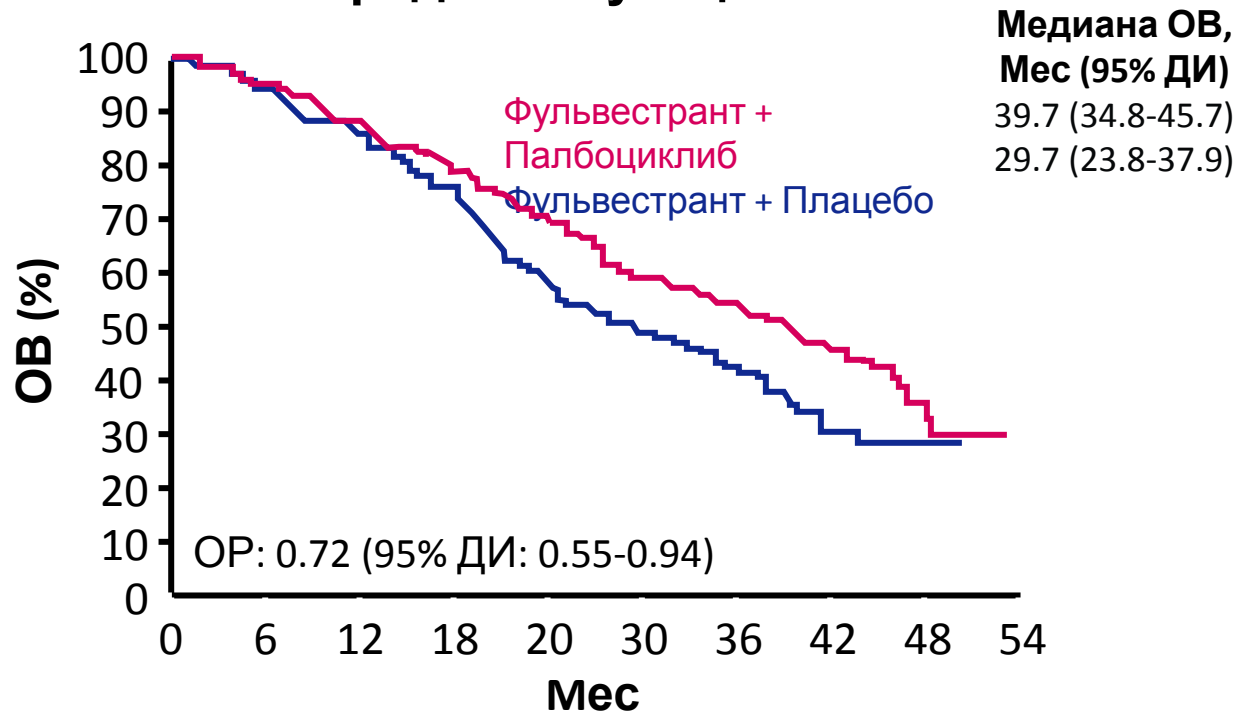
# РАЛОМА-3: Результаты



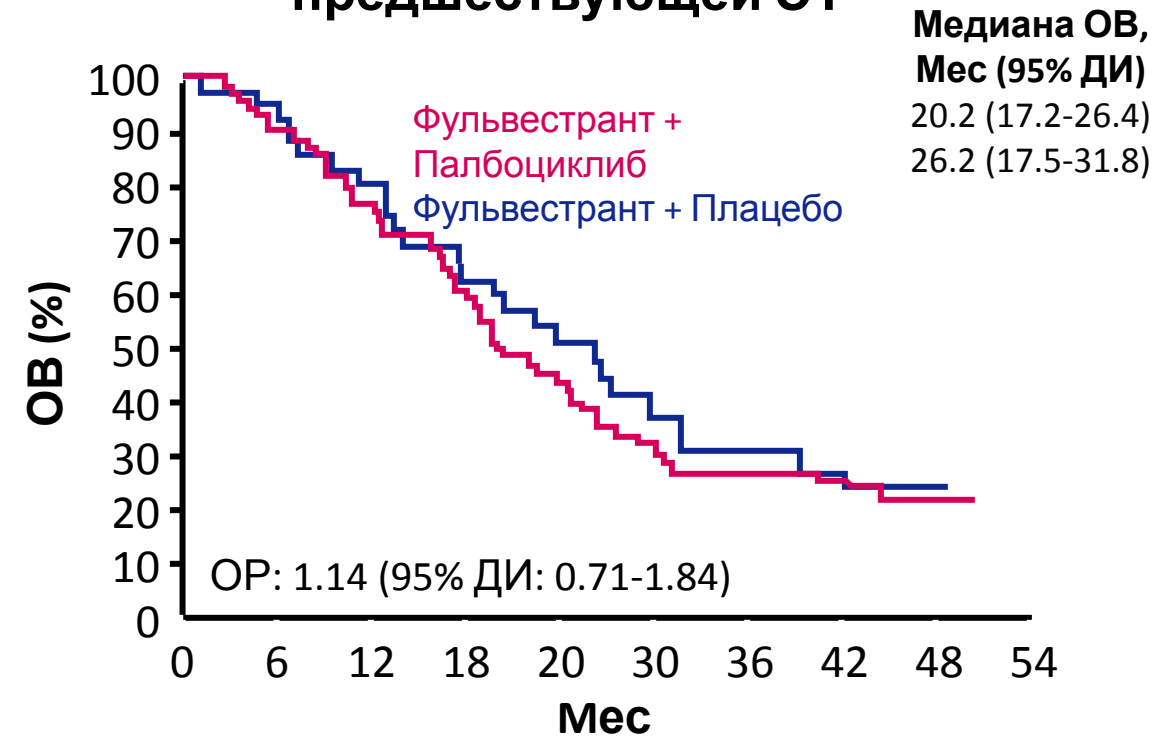
- Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., ... Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1810527.

# PALOMA-3: Результаты

## Чувствительные к предшествующей ЭТ



## Не чувствительные к предшествующей ЭТ



- Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., ... Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1810527.



# Палбоциклиб в «реальной практике»

Рандомизированные клинические исследования фазы 3 признаны золотым стандартом для предоставления доказательств эффективности новых лекарств

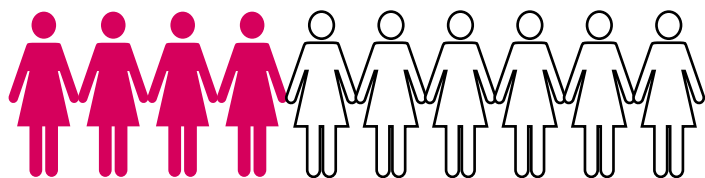
- Однако, РКИ не обязательно отражают «реальный» опыт
- В клинической практике пациенты часто имеют несколько сопутствующих заболеваний

(например: Гипертоническая болезнь, ИБС)

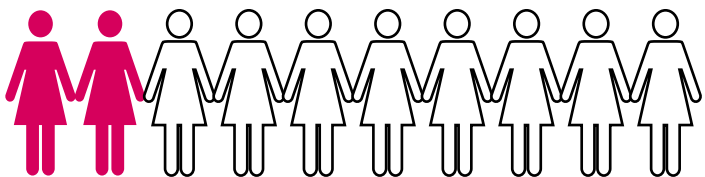


# Применение CDK4/6 ингибиторов в «реальной практике»

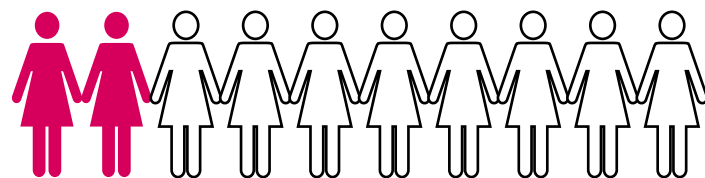
763 пациента



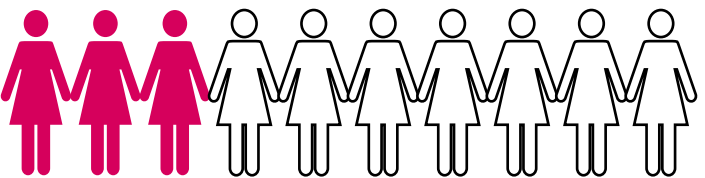
1 линия



2 линия



3 линия



4 линия

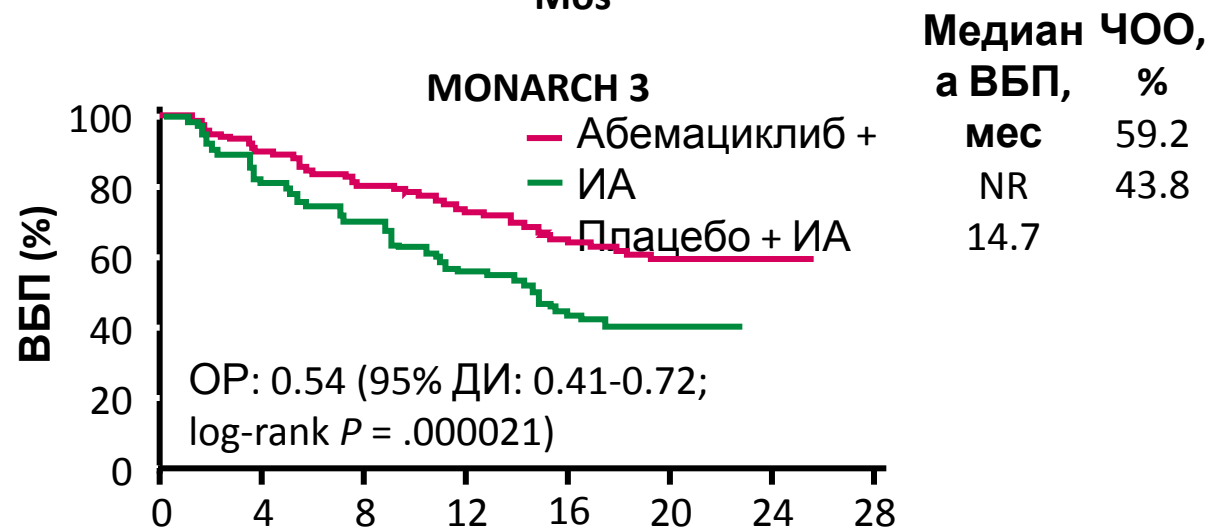
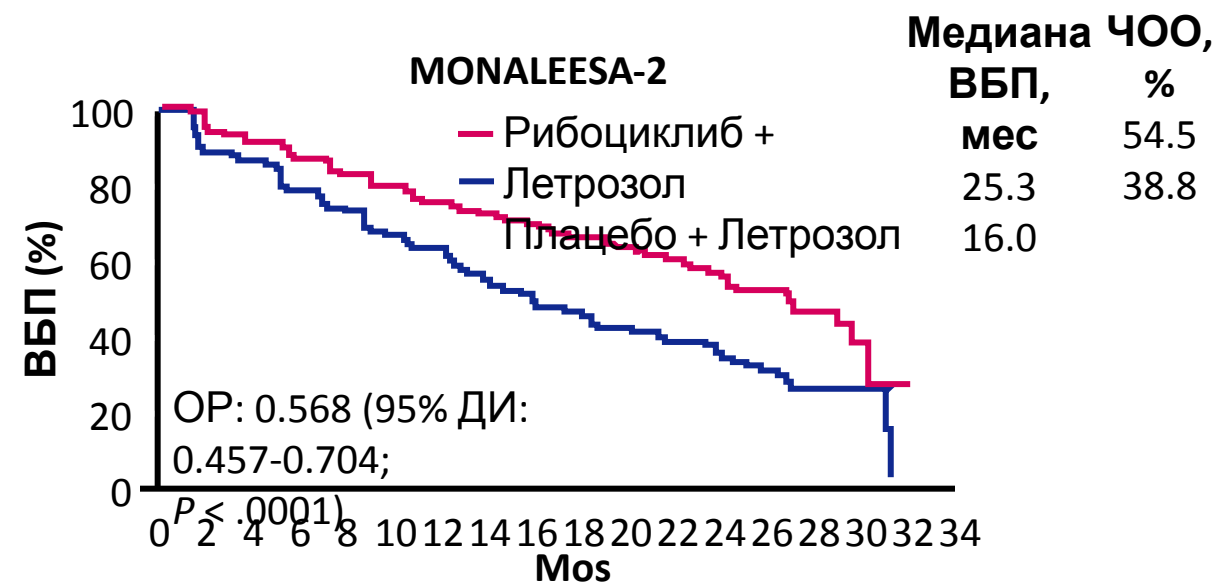
- Палбоциклиб хорошо переносился пациентами
- Наиболее распространённое нежелательное явление - нейтропения, обычно обратима.
- Фебрильная нейтропения встречалась редко.
- ЧОО = 45.9 %
- ВБП: 80,0% через 6 месяцев, 67,1% - через 12 месяцев и 54,7% - через 18 месяцев.



# CDK4/6 ингибиторы

- Ингибиторы CDK 4/6 никогда не сравнивались напрямую, но в значительной степени похожи по эффективности
- Профили безопасности несколько отличаются
- Если удлинен интервал QTc, Палбоциклиб или Абемациклиб предпочтительнее Рибоциклиба

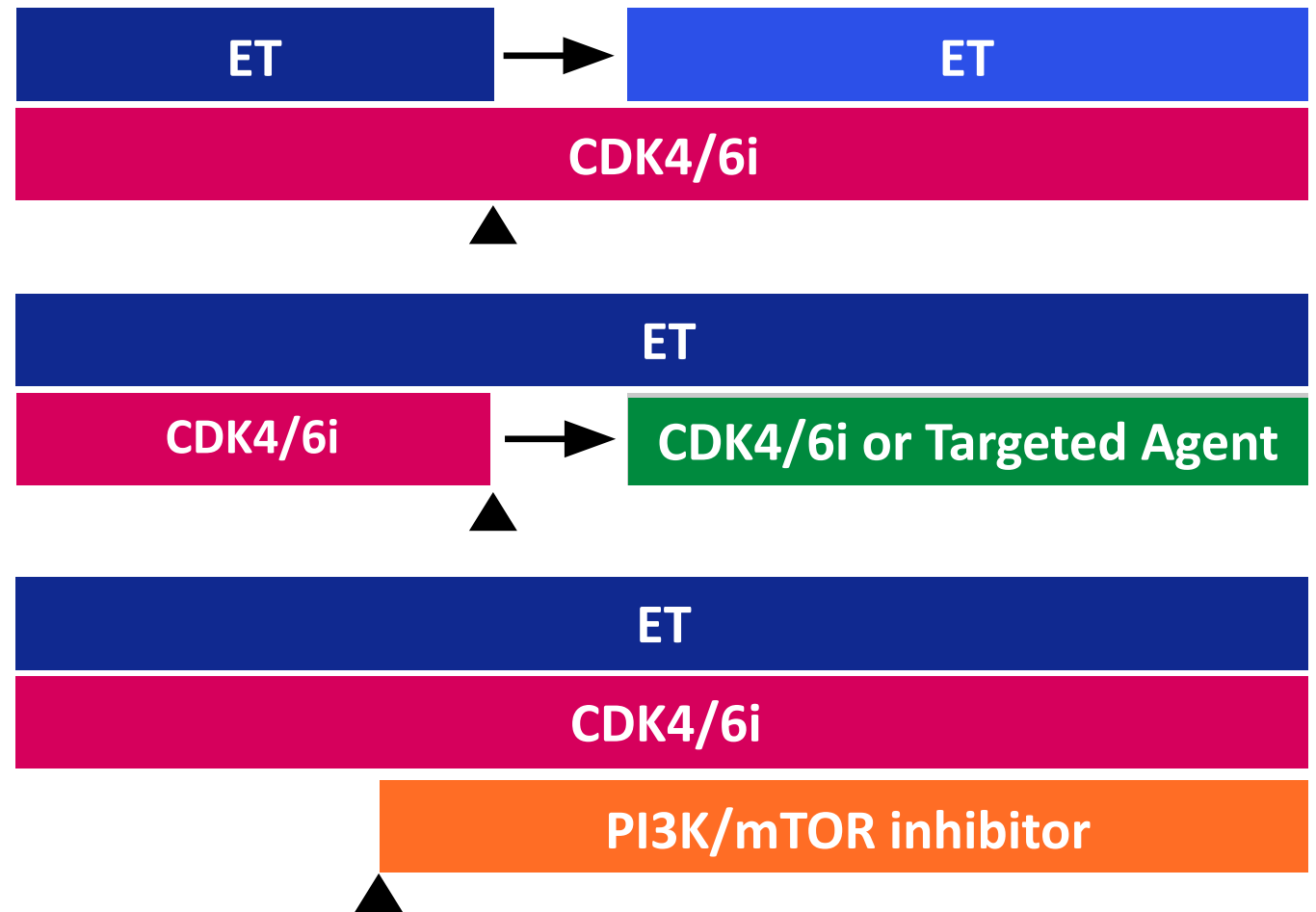
- Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. 2017 Oct 2.
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., ... O'Shaughnessy, J. (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology. doi:10.1093/annonc/mdy155.



# CDK4/6 ингибиторы: Тактика лечения

- Определённой стратегии лечения пациентов с HR+/HER2-метастатическим РМЖ нет
- Этот вопрос должен быть решён в будущих РКИ

▲ — Прогрессирование заболевания

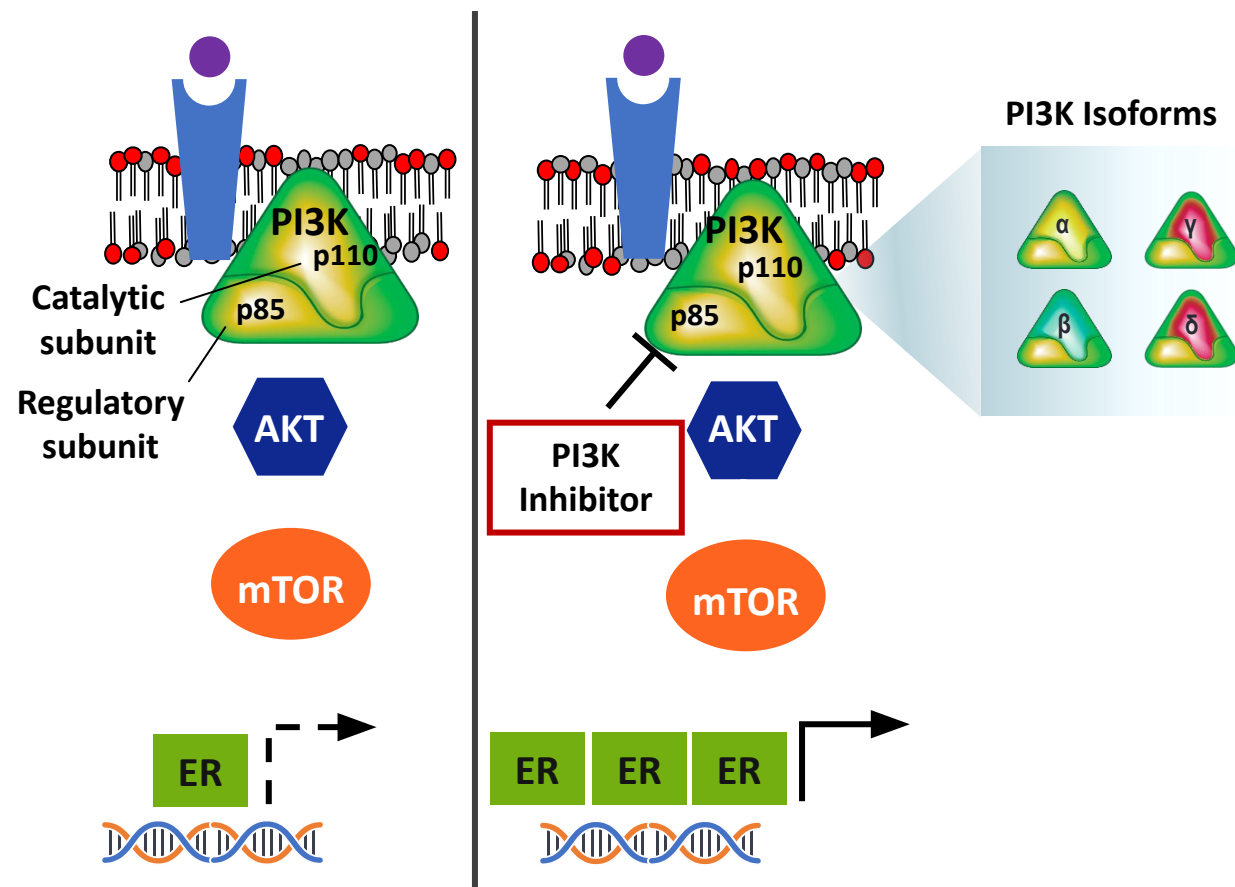


- Angela DeMichele Present and Future of CDK inhibitors. 2018 ASCO Annual Meeting
- Erica Mayer, MD, MPH, Dana-Farber Cancer Institute. Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). NCT03147287



# Сигнальный путь PI3K / АКТ / mTOR

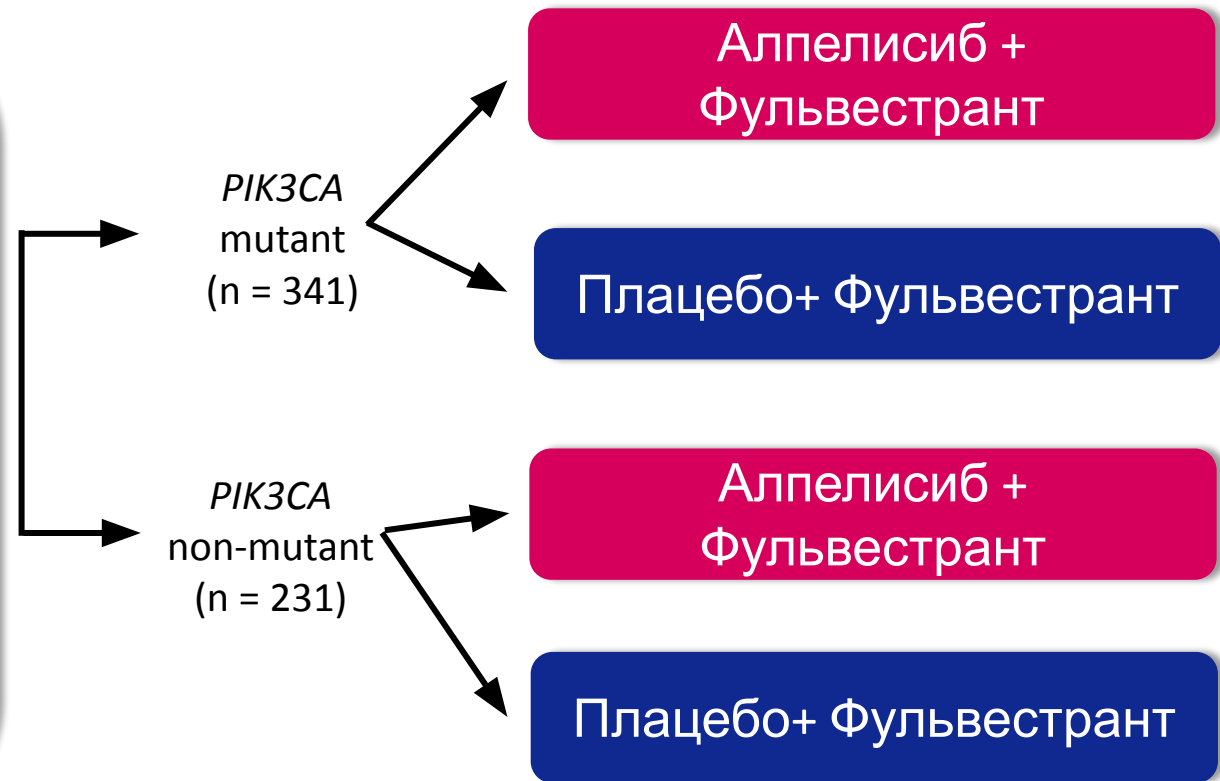
- Мутация -> постоянный сигнал приводит к росту опухоли, её пролиферации и выживанию клеточной популяции
- Около 40% HR+/HER2- имеют мутацию
- Существуют перекрёстные пути PI3K / АКТ / mTOR и ER-пути
- Использование ингибиторов PI3K, mTOR может помочь при мутации



- Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C., & Abraham, R. T. (2017). The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, 170(4), 605–635. doi:10.1016/j.cell.2017.07.029.
- Arthur, L. M., Turnbull, A. K., Renshaw, L., Keys, J., Thomas, J. S., Wilson, T. R., ... Dixon, J. M. (2014). Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147(1), 211–219. doi:10.1007/s10549-014-3080-x.

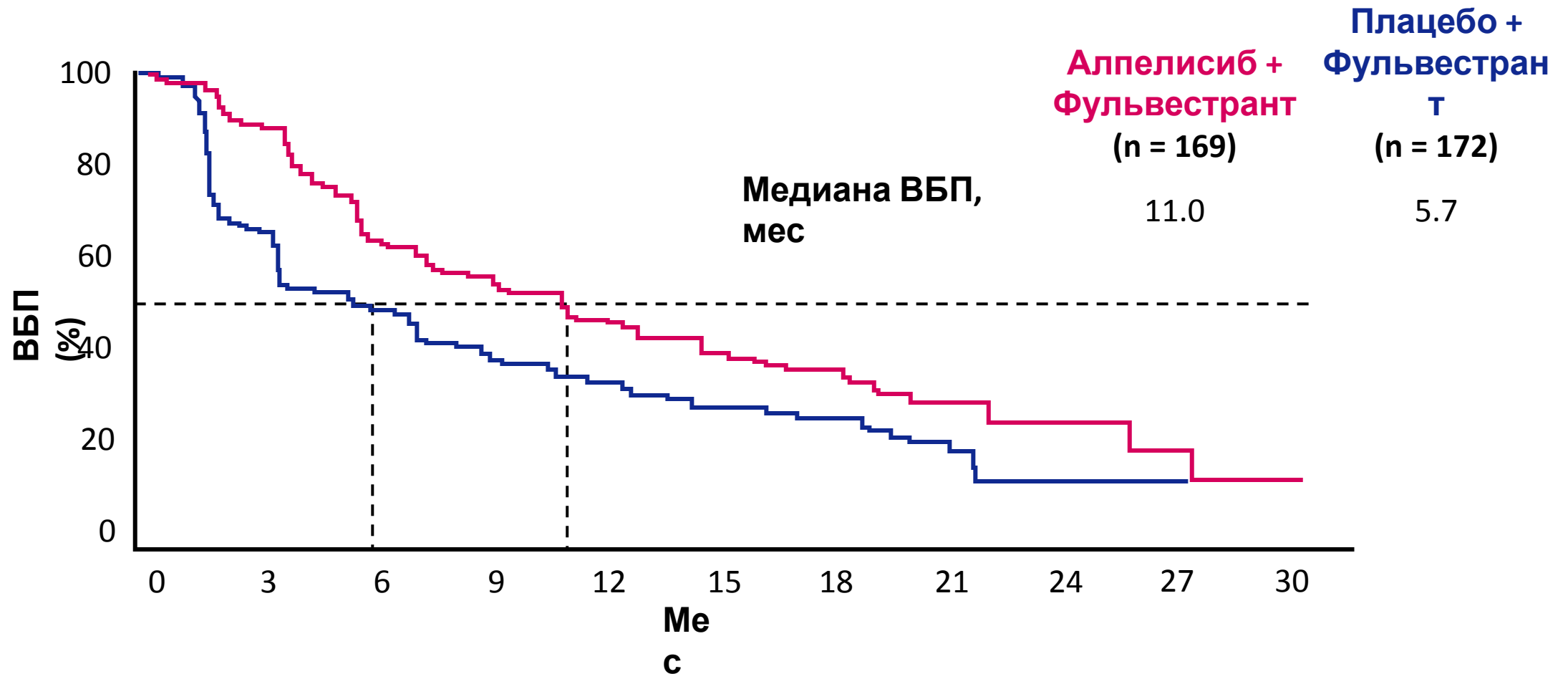
# SOLAR-1: Алпелисиб + Фульвестрант

- 572 пациента
- Мужчины и женщины в постменопаузе с метастатическим РМЖ HR +/-HER2-
- ECOG 0-1
- Рецидив после приёма ингибиторов ароматазы в 1ой линии +/- CDK4/6 ингибиторы
- Измеримые очаги заболевания,  $\geq 1$  литического поражения кости



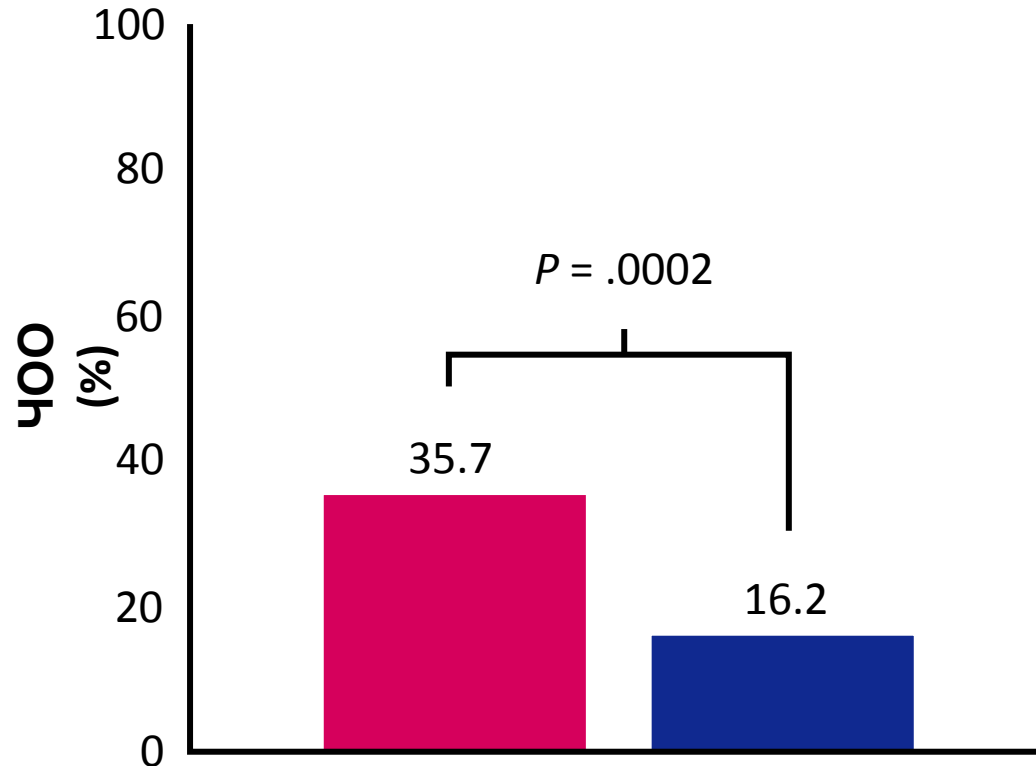
- F. André et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018. Abs LBA3\_PR.

# SOLAR-1: Результаты ВБП (группа PIK3CAm)



- F. André et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018. Abs LBA3\_PR.

# SOLAR-1: ЧОО(%) и ОВ



Результаты	Алпелисиб + Фульвестрант	Плацебо + Фульвестрант
Медиана ОВ, мес	NE	26.9
ОР: 0.73 (95% ДИ: 0.48 - 1.10), P=0.06		

- F. André et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018. Abs LBA3\_PR.
- D. Juric et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Phase 3 SOLAR-1 trial results. SABCS, December 4-8, 2018.(Abstract GS3-08).

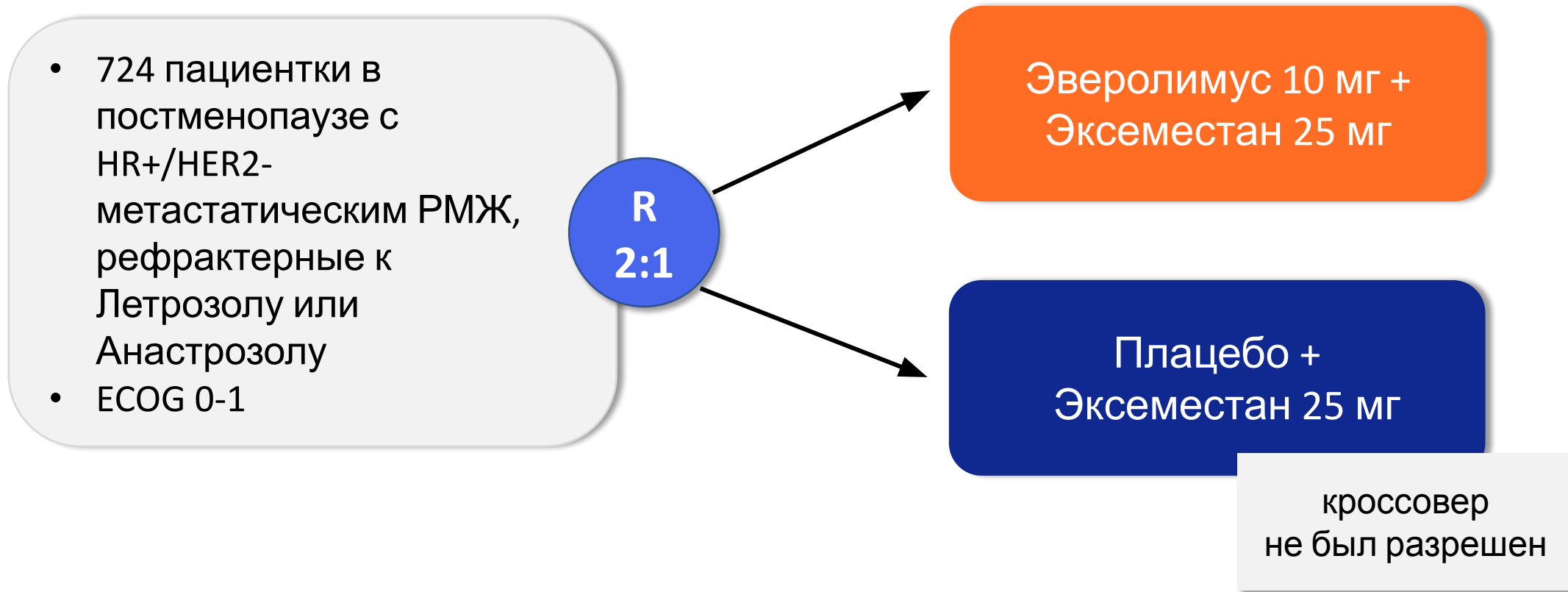
# SOLAR-1: нежелательные явления

≥ 20% в любой группе, n (%)	Апеллисиб + Фульвестрант (n = 284)			Плацебо + Фульвестрант (n = 287)		
	Все (%)	Степень 3	Степень 4	Все (%)	Степень 3	Степень 4
Любые нежелательные явления	282 (99.3)	183 (64.4)	33 (11.6)	264 (92.0)	87 (30.3)	2 (0.7)
Гипергликемия	181 (63.7)	93 (32.7)	11 (3.9)	10 (3.5)	0	0
Диарея	164 (57.7)	19 (6.7)	0	0	0	0
Тошнота	127 (44.7)	7 (2.5)	0	0	0	0
Снижение аппетита	101 (35.6)	2 (0.7)	0	0	0	0
Сыпь	101 (35.6)	28 (9.9)	0	0	0	0
Рвота	77 (27.1)	2 (0.7)	0	0	0	0
Снижение веса	76 (26.8)	11 (3.9)	0	0	0	0
Стоматит	70 (24.6)	7 (2.5)	0	0	0	0
Усталость	69 (24.3)	10 (3.5)	0	0	0	0
Астения	58 (20.4)	5 (1.8)	0	0	0	0

• Глюкоза > 160 мг/дл (8,82 ммоль/л) обычно наблюдалась к 15 дню  
 • Средняя продолжительность: 10 дней  
 • В группе Апеллисиба у 4% пациентов был диабет или преддиабет - 56%  
 • 87% с гипергликемией получали противодиабетические препараты, обычно метформин

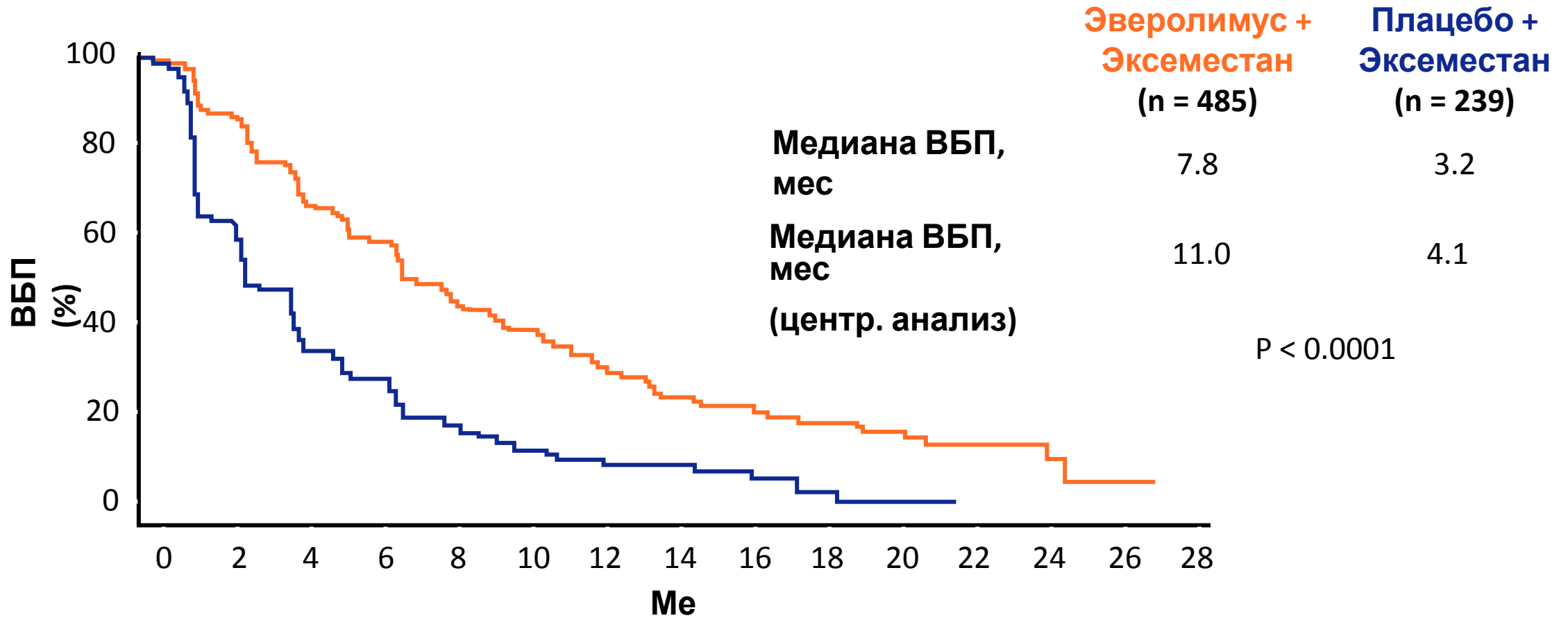
• F. André et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018. Abs LBA3\_PR.

# BOLERO-2: Эверолимус (mTOR) + Эксеместан



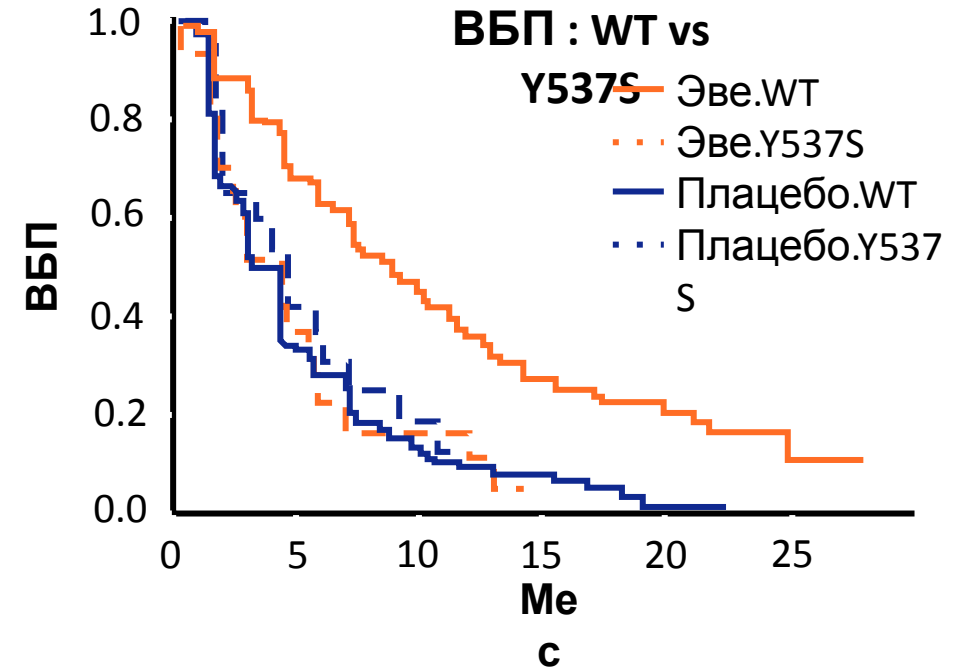
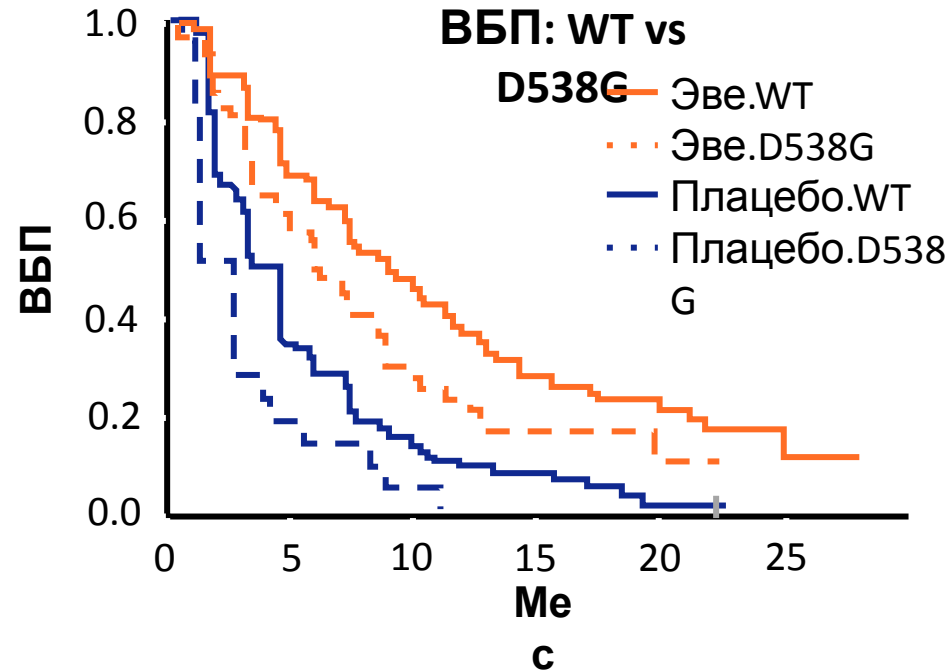
- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H. A., Rugo, H. S., Sahmoud, T., ... Hortobagyi, G. N. (2012). Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520–529. doi:10.1056/nejmoa110965.
- Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., ... Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of Oncology*, 25(12), 2357–2362. doi:10.1093/annonc/mdu456.

# BOLERO-2: Результаты



- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H. A., Rugo, H. S., Sahmoud, T. ... Hortobagyi, G. N. (2012). Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520–529. doi:10.1056/nejmoa110965.
- Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., ... Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of Oncology*, 25(12), 2357–2362. doi:10.1093/annonc/mdu456.

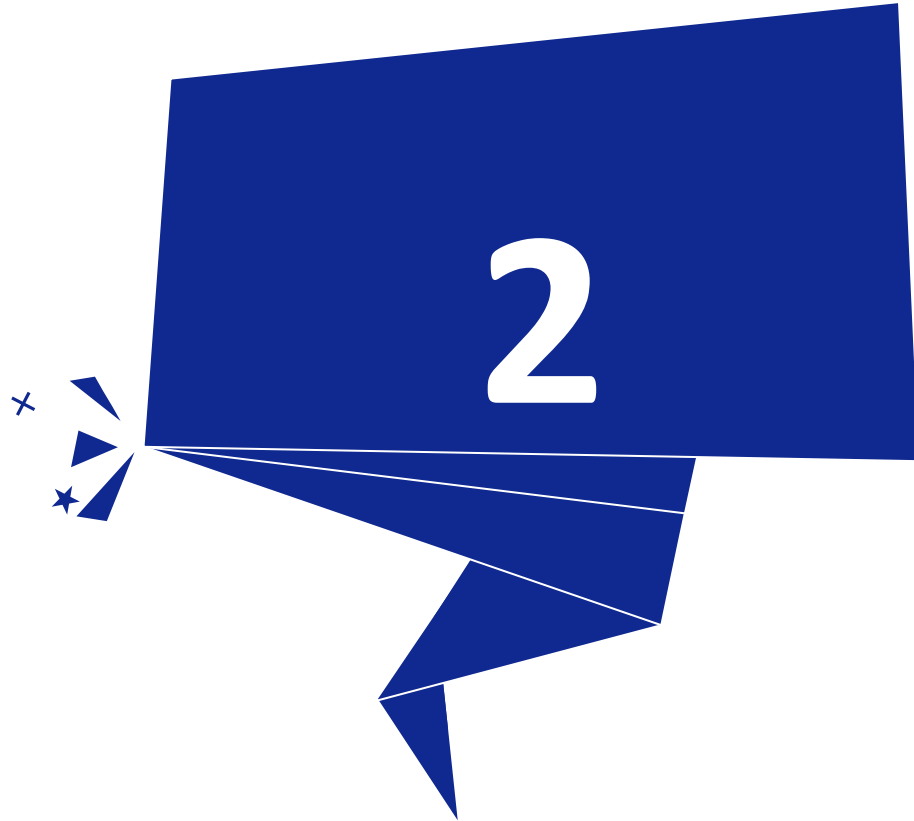
# VOLERO-2: мутации ESR1



Эверолимус улучшает ВБП с ESR1 D538G, но не с мутациями ESR1 Y537S

- Chandarlapaty, S., Chen, D., He, W., Sung, P., Samoila, A., You, D., ... Moynahan, M. E. (2016). Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 2(10), 1310. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1279.



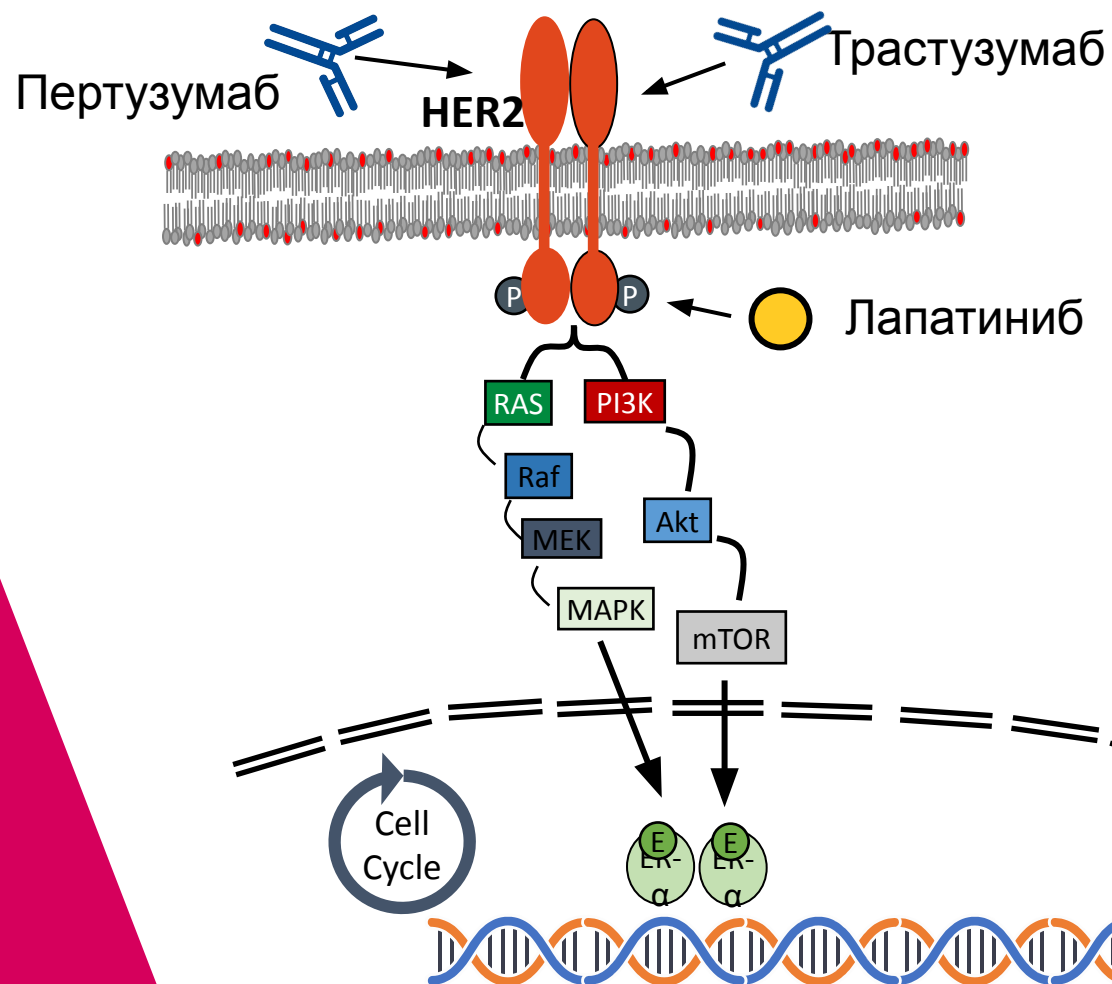


# HR-/HER2+

HER2 позитивный рак молочной железы



# Рецептор HER2



- HER2 амплификация наблюдается в 20% случаев рака молочной железы и связано с агрессивным фенотипом
- Создание антитела к рецептору HER2 - революция в лечении РМЖ
- Трастузумаб - первый препарат для HER2 позитивного РМЖ

- Gajria, D., & Chandarlapaty, S. (2011). HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11(2), 263–275. doi:10.1586/era.10.226.



# NCCN Guidelines Version 3.2018

## Invasive Breast Cancer

### CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE<sup>1</sup>

#### HER2-Negative

##### Single agent<sup>2</sup>

##### Preferred regimens:

- Anthracyclines
  - Doxorubicin
  - Liposomal doxorubicin
- Taxanes
  - Paclitaxel
- Anti-metabolites
  - Capecitabine
  - Gemcitabine
- Microtubule inhibitors
  - Vinorelbine
  - Eribulin
- PARP inhibitors (options for patients with HER2-negative tumors and germline *BRCA1/2*-mutation)<sup>3</sup>
  - Olaparib<sup>3</sup> (category 1)
  - Talazoparib<sup>3</sup> (category 1)

##### Other recommended regimens:

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin

#### HER2-Negative

##### Combination regimens<sup>2</sup>

##### Preferred regimens:

- None<sup>2</sup>

##### Useful in certain circumstances<sup>2</sup>:

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab<sup>4</sup>

#### HER2-Positive

##### Preferred regimens:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)<sup>5</sup>
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel<sup>5</sup>

##### Other recommended regimens:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel<sup>5</sup> ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel<sup>5</sup>
- Trastuzumab + vinorelbine<sup>5</sup>
- Trastuzumab + capecitabine
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents<sup>5,6,7</sup>

<sup>3</sup>Patients with HER2-negative disease eligible for single-agent therapy, strongly consider for germline *BRCA 1/2* testing.

<sup>4</sup>Randomized clinical trials in metastatic breast cancer document that the addition of bevacizumab to some first- or second-line chemotherapy agents modestly improves time to progression and response rates but does not improve overall survival. The time-to-progression impact may vary among cytotoxic agents and appears greatest with bevacizumab in combination with weekly paclitaxel.

<sup>5</sup>Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence

# CLEOPATRA: Пертузумаб + Трастузумаб

- 808 пациентов с метастатическим HER2+ РМЖ, которые не получали химиотерапию
- ECOG 0-1
- Исходная ФВЛЖ 50% и более
- Не более одного препарата эндокринной терапии по поводу метастатического рака
- Допускался приём трастузумаба в качестве нео-/адьювантной терапии

R 1:1

Пертузумаб + Трастузумаб

PD

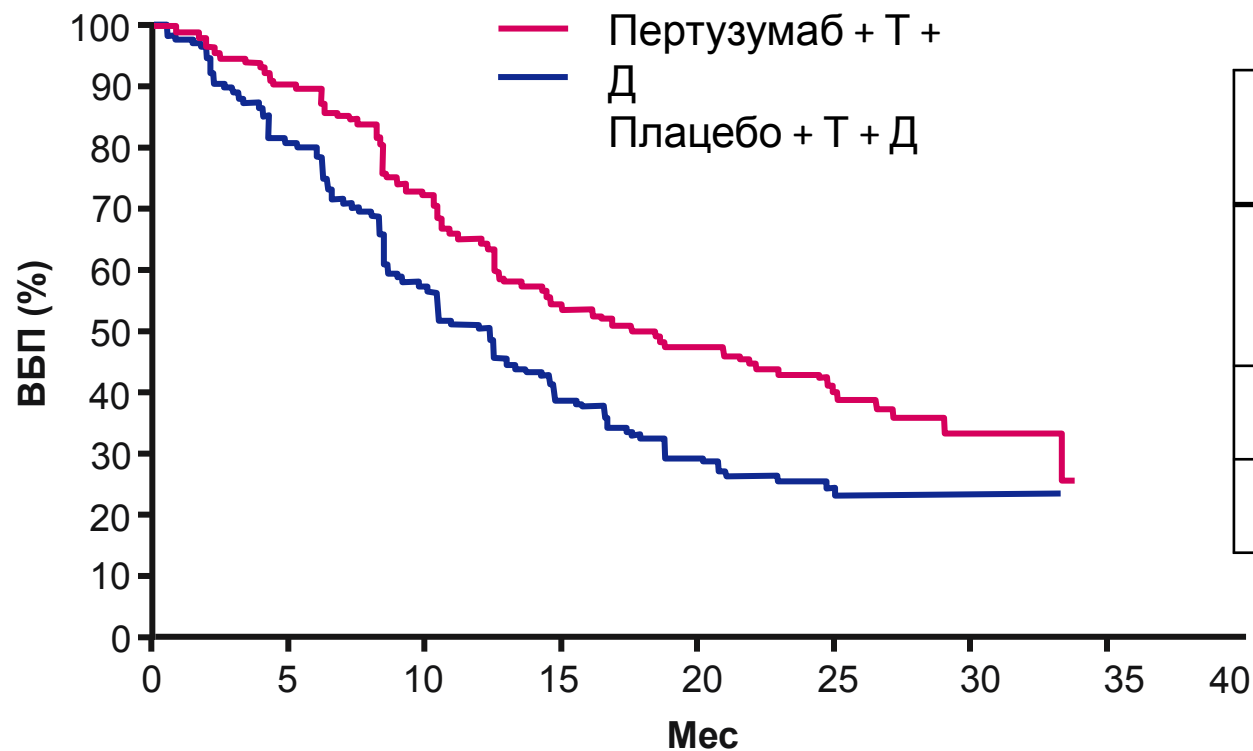
Доцетаксел ≥6  
ЦИКЛОВ

Плацебо + Трастузумаб

PD

Доцетаксел ≥6  
ЦИКЛОВ

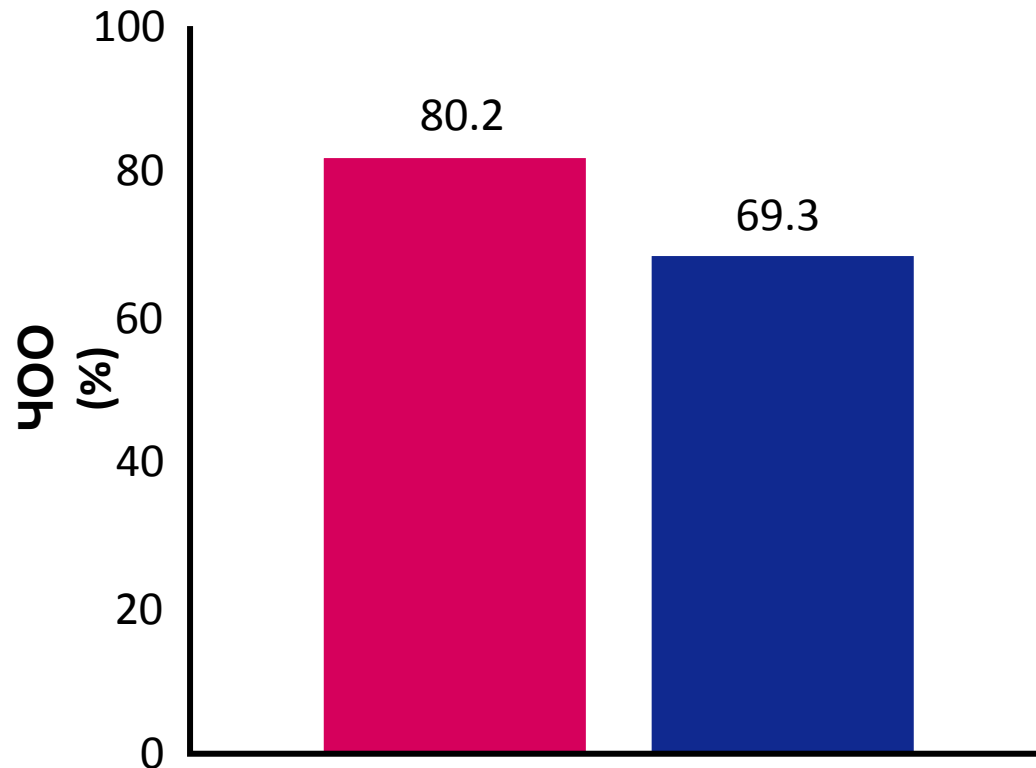
# СЛЕОРАТРА: Результаты



Результаты	Пертузумаб + Т + Д	Плацебо + Т + Д
Медиана ВБП, мес	18.7	12.4
Δ, мес	6.3	
ОР (95% ДИ)	0.68; (0.58 - 0.80); P <0.001	

- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., ... Cortés, J. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734. doi:10.1056/nejmoa1413513.

# CLEOPATRA: Результаты



Результаты	Пертузумаб + Т + Д	Плацебо + Т + Д
Медиана ОВ, мес	56.5	40.8

ОР: 0.68 (95% ДИ: 0.56 - 0.84), P <0,001

- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., ... Cortés, J. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734. doi:10.1056/nejmoa1413513.

# Большинство неблагоприятных событий произошло во время введения Доцетаксела

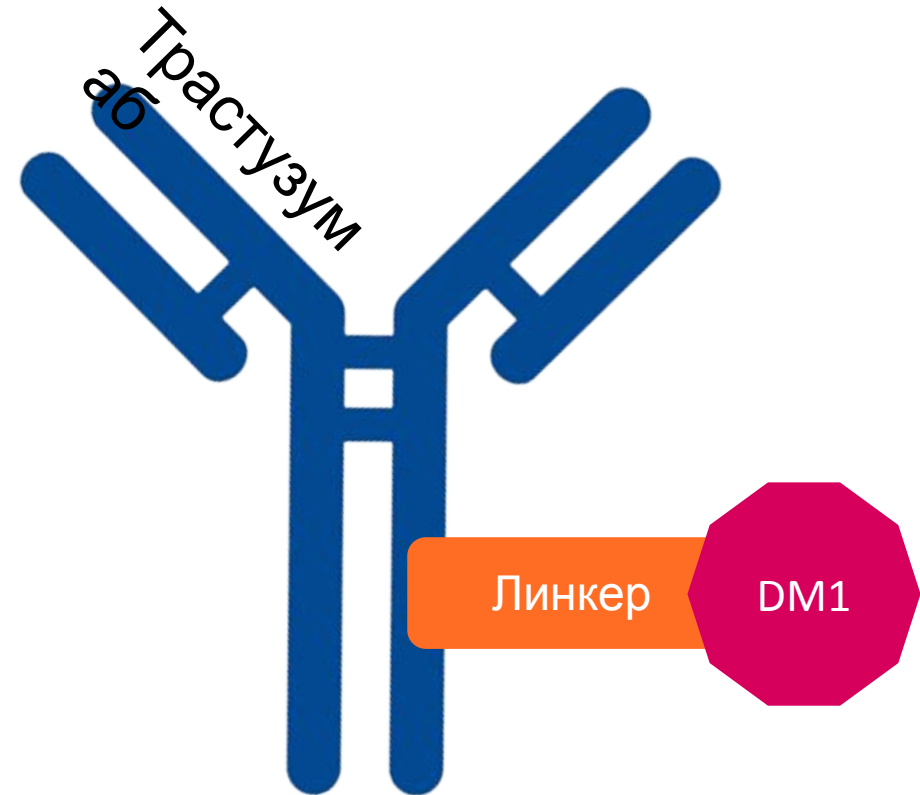
Нежелательные явления, %	Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел (n = 407)		Плацебо + Трастузумаб + Доцетаксел (n = 397)	
	Все	Степень 3/4	Все	Степень 3/4
Диарея	66.8	7.9	46.3	5.0
Алопеция	60.9	NR	60.5	NR
Нейтропения	52.8	48.9	49.6	45.8
Тошнота	42.3	NR	41.6	NR
Усталость	37.6	2.2	36.8	3.3
Сыпь	33.7	NR	24.2	NR
Снижение аппетита	29.2	NR	26.4	NR
Воспаление слизистой оболочки	27.8	NR	19.9	NR
Астения	26.0	2.5	30.2	1.5
Периф. отёки	23.1	NR	30.0	NR
Запоры	15.0	NR	24.9	NR
Фебрильная нейтропения	13.8	13.8	7.6	7.6

- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., ... Cortés, J. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734. doi:10.1056/nejmoa1413513.



# Трастузумаб эмтанзин (Т-DM1)

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизированного моноклонального антитела к рецептору HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера



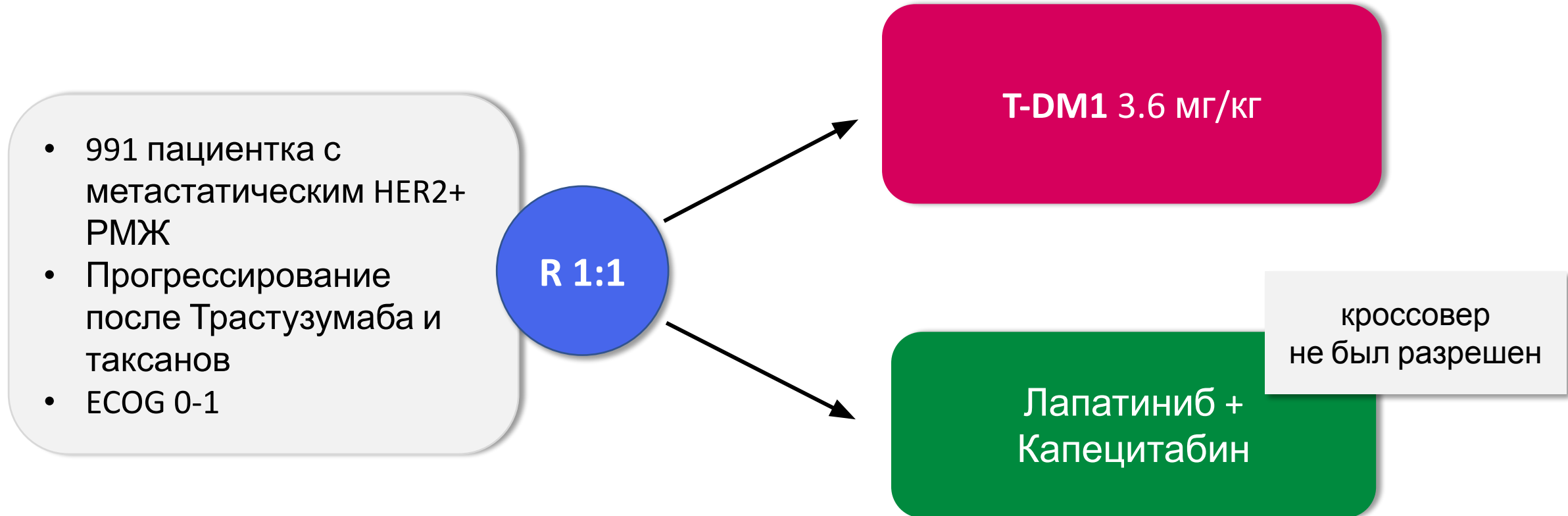
- Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Research*, 16(2). doi:10.1186/bcr3621.





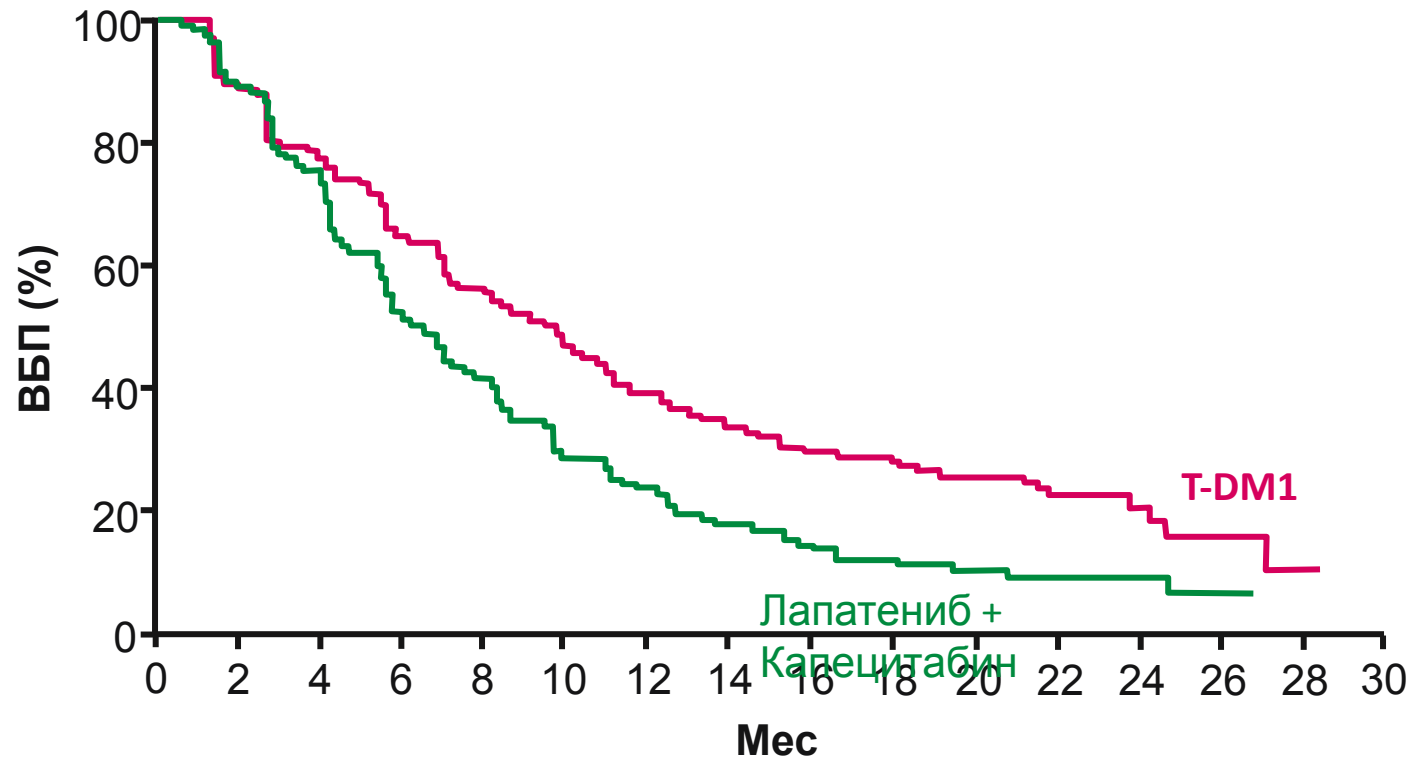
- Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Research*, 16(2). doi:10.1186/bcr3621.
- <https://www.kadcyla.com/hcp/about-kadcyla/proposed-moa.html>.

# EMILIA: Трастузумаб эмтанзин (T-DM1)



- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... Blackwell, K. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. doi:10.1056/nejmoa1209124.

# EMILIA: Результаты



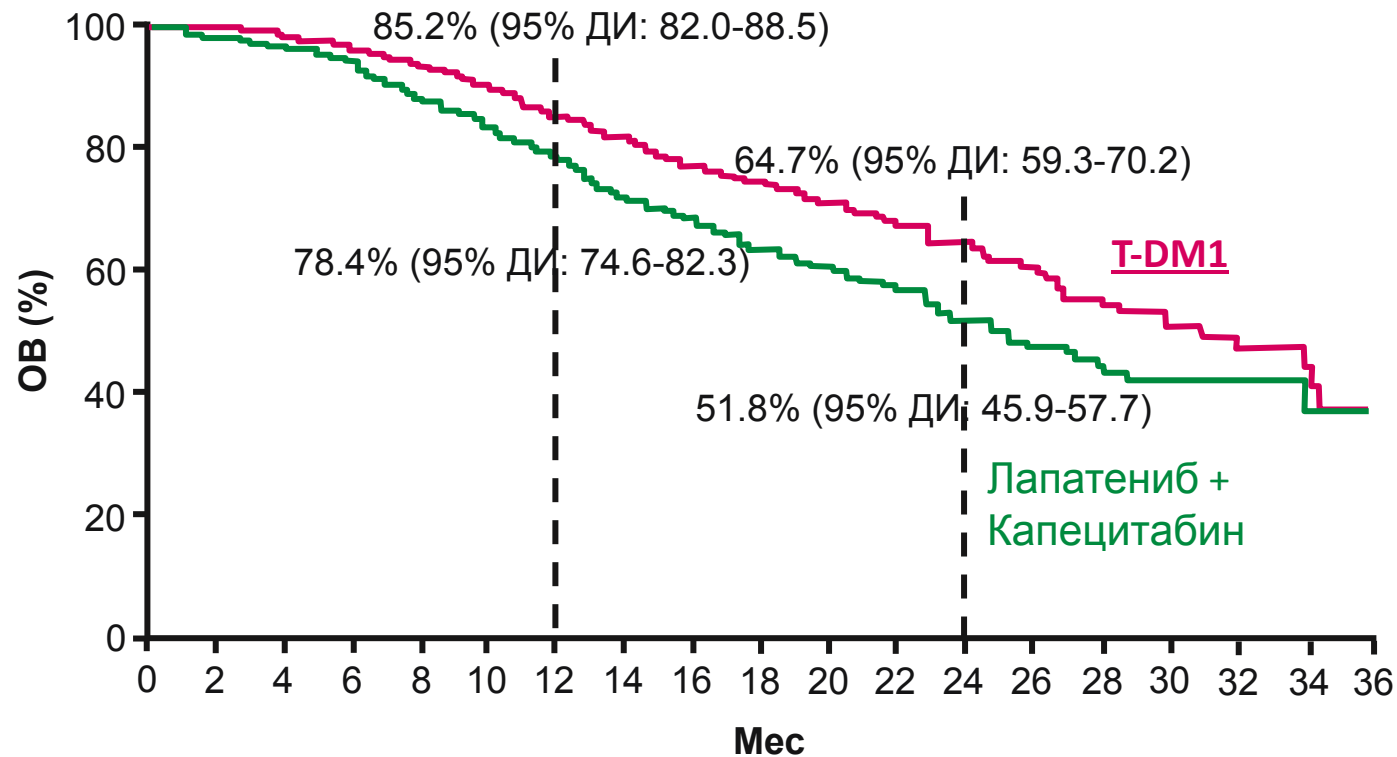
Медиана ВБП,  
мес

T-DM1	9.6
Лапатиниб + Капецитабин	6.4

ОР: 0.65 (95% ДИ: 0.55-0.77; P < 0.001)

- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... Blackwell, K. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. doi:10.1056/nejmoa1209124.

# EMILIA: Результаты

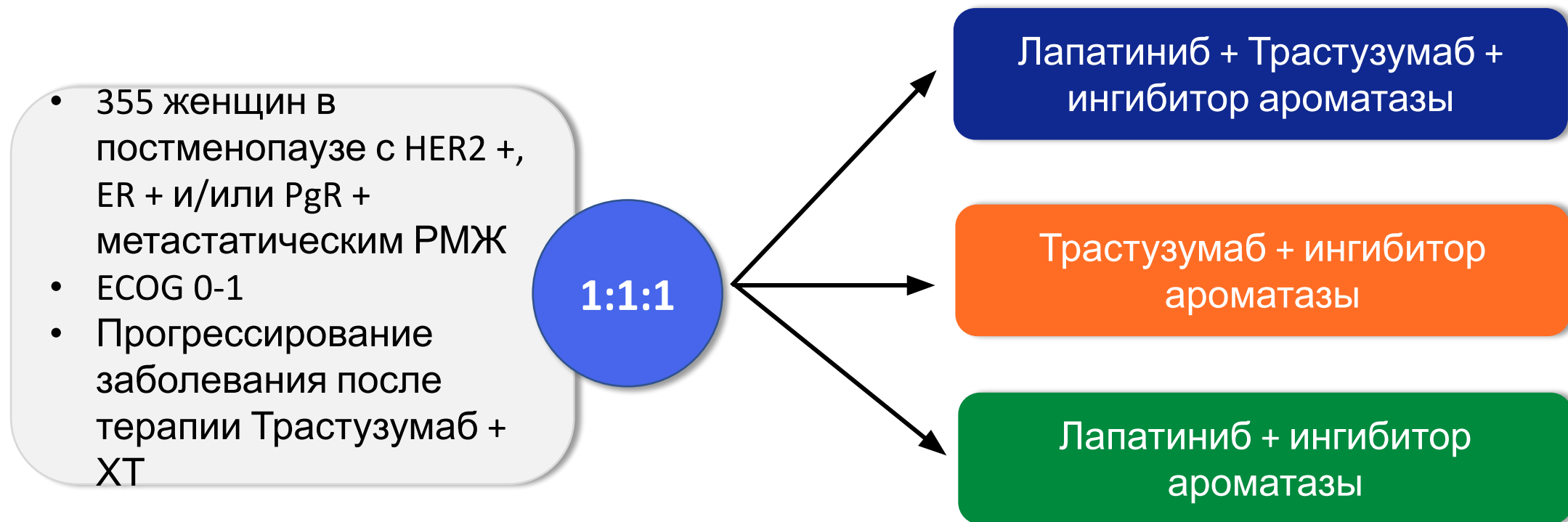


	Медиана ОВ, мес
T-DM1	30.9
Лапатениб + Капецитабин	25.1

ОР: 0.68 (95% ДИ: 0.55-0.85; P < 0.001)

- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... Blackwell, K. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. doi:10.1056/nejmoa1209124.

# ALTERNATIVE: Дизайн исследования



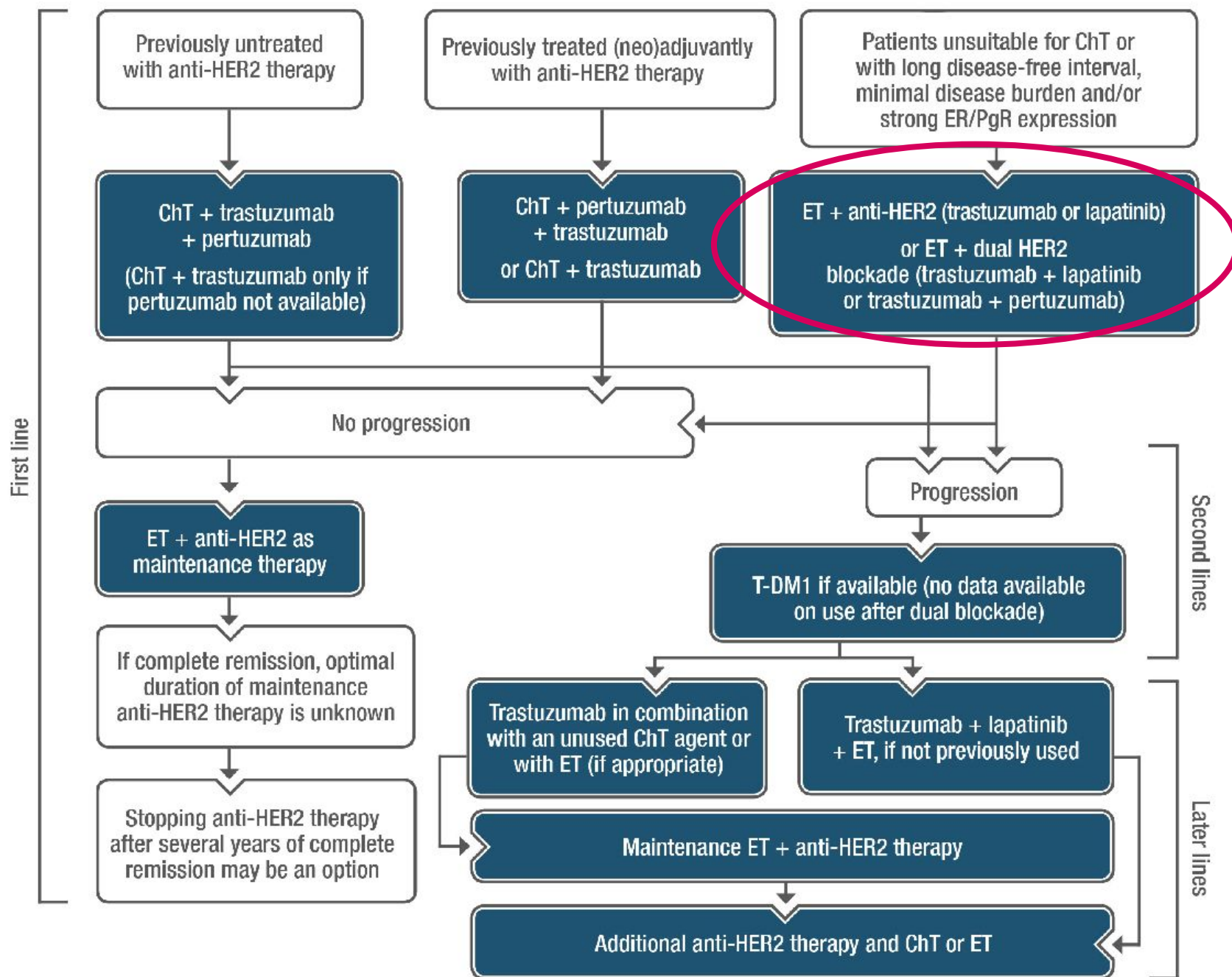
- Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, Press MF, Tjulandin S et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):741-748. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7824.

# ALTERNATIVE: Результаты

Результаты	Показатели	Лапатиниб + Трастузумаб + ингибитор ароматазы	Трастузумаб + ингибитор ароматазы	Лапатиниб + ингибитор ароматазы
ВБП	Медиана ВБП, мес	11.0	5.7	8.3
	ОР (95% ДИ) vs Трастузумаб + ИА	0.62 (0.45-0.88) <i>P</i> = 0.0064	—	0.71 (0.51-0.98) <i>P</i> = 0.0361
ОВ	Медиана ОВ, мес	46.0	40.0	45.1
	ОР (95% ДИ) vs Трастузумаб + ИА	0.60 (0.35-1.04) <i>P</i> = 0.070	—	0.82 (0.49-1.36) <i>P</i> = 0.440

- Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, Press MF, Tjulandin S et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):741-748. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7824.

# HR+/HER2+ метастатическ ий РМЖ





# HR-/HER2-

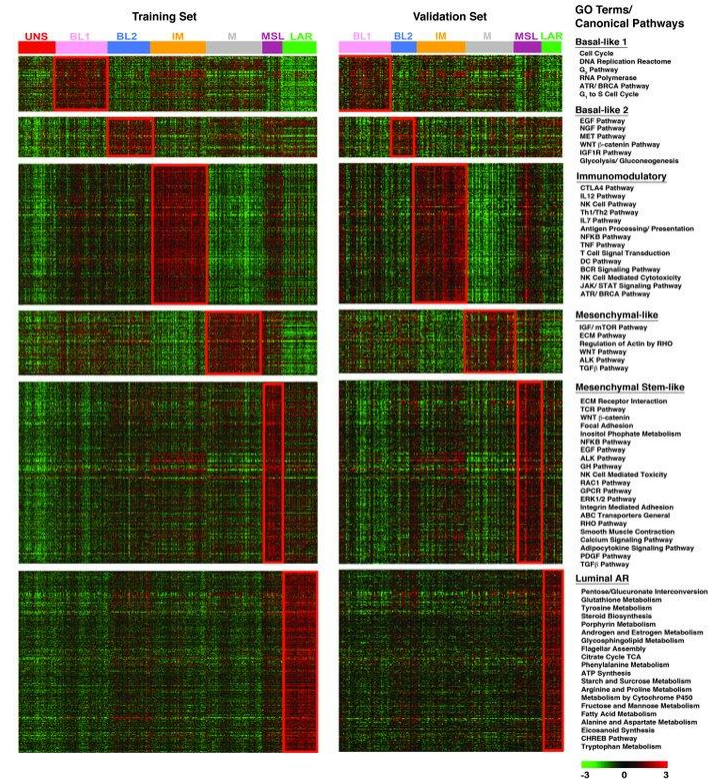
трижды-негативный рак молочной железы





# Трижды-негативный РМЖ (TNBC) – группа заболеваний

- Базально-подобный тип 1
- Базально-подобный тип 2
- Иммуномодуляторный
- Мезенхимальный
- Мезенхимально-стволовоподобный
- Люминально – андрогенный рецептор позитивный
- Не классифицируемый

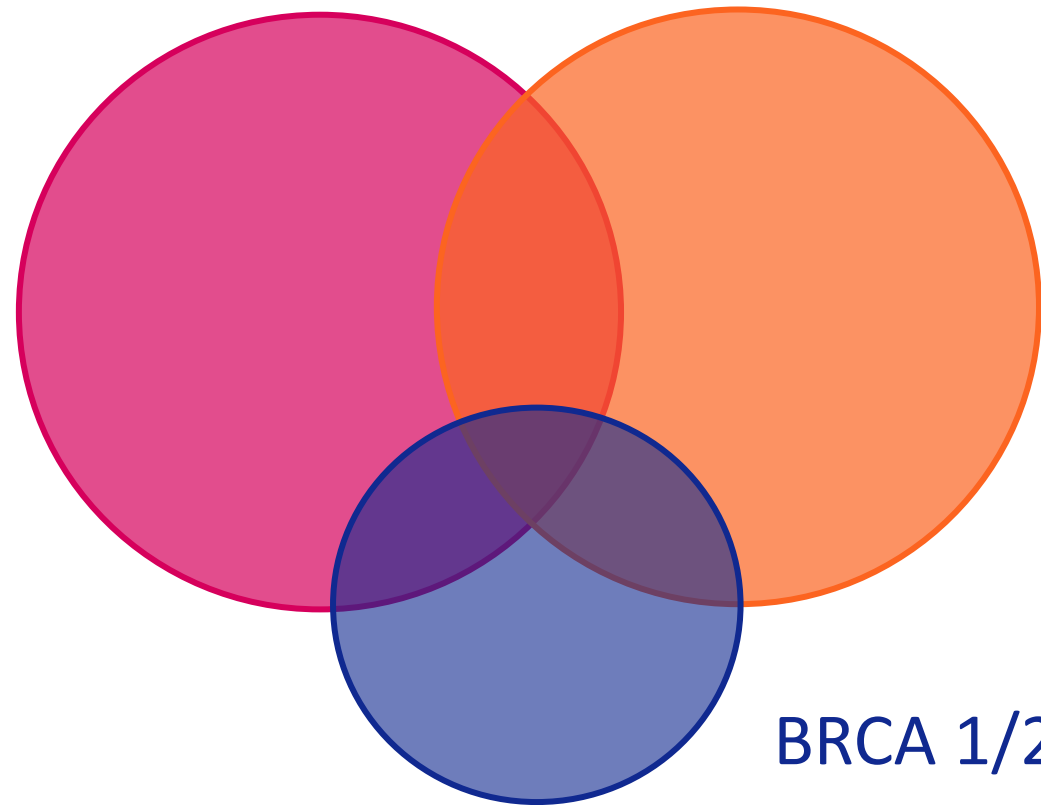


Lehmann, B. D., Bauer, J. A, et al. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*, 121(7), 2750–2767. doi:10.1172/jci45014.

# Трижды-негативный РМЖ

- ER –
- PR –
- HER2 –

Трижды-  
негативны  
й



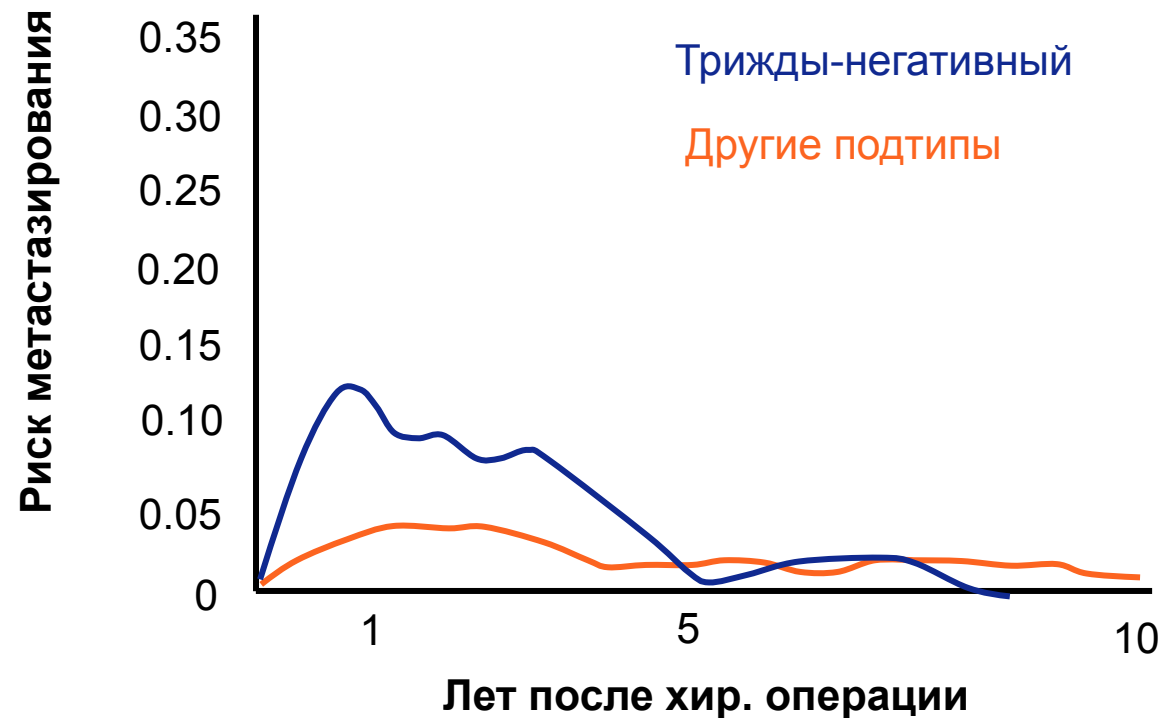
Базально-  
подобный

BRCA 1/2

Трижды негативный РМЖ имеет агрессивное течение:

- Высокий риск метастазирования в первый год после хирургического вмешательства
- Часто метастазирует в висцеральные органы и в ЦНС
- Медиана ОВ от времени метастазирования в среднем составляет 10-13 месяцев

# TNBC



- Dent, R., ... Narod, S. A. (2007). Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, 13(15), 4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-3045.
- Lin, N. U., Claus, E., Sohl, J., Razzak, A. R., Arnaout, A., & Winer, E. P. (2008). Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*, 113(10), 2638–2645. doi:10.1002/cncr.23930.

# Варианты лечения метастатического TNBC

- Монохимиотерапия является предпочтительным подходом для большинства пациентов
- Комбинированная химиотерапия может использоваться для пациентов, нуждающихся в более быстром ответе, но не улучшает общую выживаемость

## Таксаны

- Доцетаксел
- Паклитаксел
- Nab-паклитаксел

## Антрациклины

- Доксорубицин
- Пегилированный липосомальный доксорубицин
- Эпирубицин

## Антиметаболиты

- Капецитабин
- Гемцитабин

## Препараты платины

- Карбоплатин
- Цисплатин

## Ингибиторы динамики микротрубочек

- Эрибулин
- Винорелбин

- NCCN Guidelines Version 3.2018 Breast Cancer.
- Wahba HA, El-Hadaad HA. (2015) Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. Cancer Biol Med. 2015 Jun;12(2):106-16. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030.

# Карбоплатин VS Доцетаксел в 1 линии лечения

TNT

Трижды-негативный  
или  
BRCA 1/2 позитивный  
метастатический РМЖ

R

Карбоплатин (AUC 6) (n=188)

Доцетаксел (100 мг/м<sup>2</sup>) (n=188)

Для обеих групп после  
прогрессирования допустим  
кроссовер

# Результаты

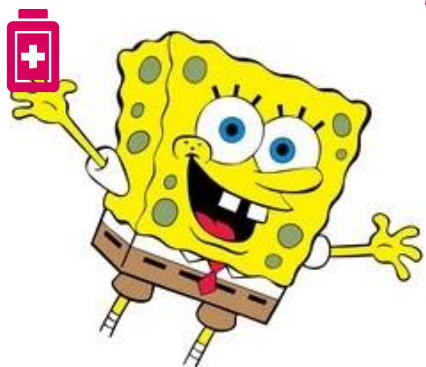
- Только в группе с BRCA мутацией Карбоплатин оказался лучше
- Но данный факт доказан на очень незначительном количестве пациентов

На мой взгляд, результаты данного исследования (группа с BRCA мутацией) не позволяют сделать правильный выбор в лечении пациентов!

TNT trial	Карбоплатин (AUC 6)	Доцетаксел 100мг/м2
Пациенты	188	188
BRCA 1/2	9%	6.4%
Фебрильная нейтропения	2%	25%
Нефропатия (3-4)	1%	6%
ЧОП	31.4%	35.6%
ВБП	3.1 месяца	4.5 месяца
В	12.4 месяца	12.3 месяца
Для BRCA 1/2		
	68%	33.3%
	6.8 месяца	3.1 месяца

- Tutt a et al. SABCS 2014. abstract s3-01
- Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., Kernaghan, S., Kilburn, L., Gazinska, P., ... Bliss, J. M. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine, 24(5), 628–637. doi:10.1038/s41591-018-0009-7.

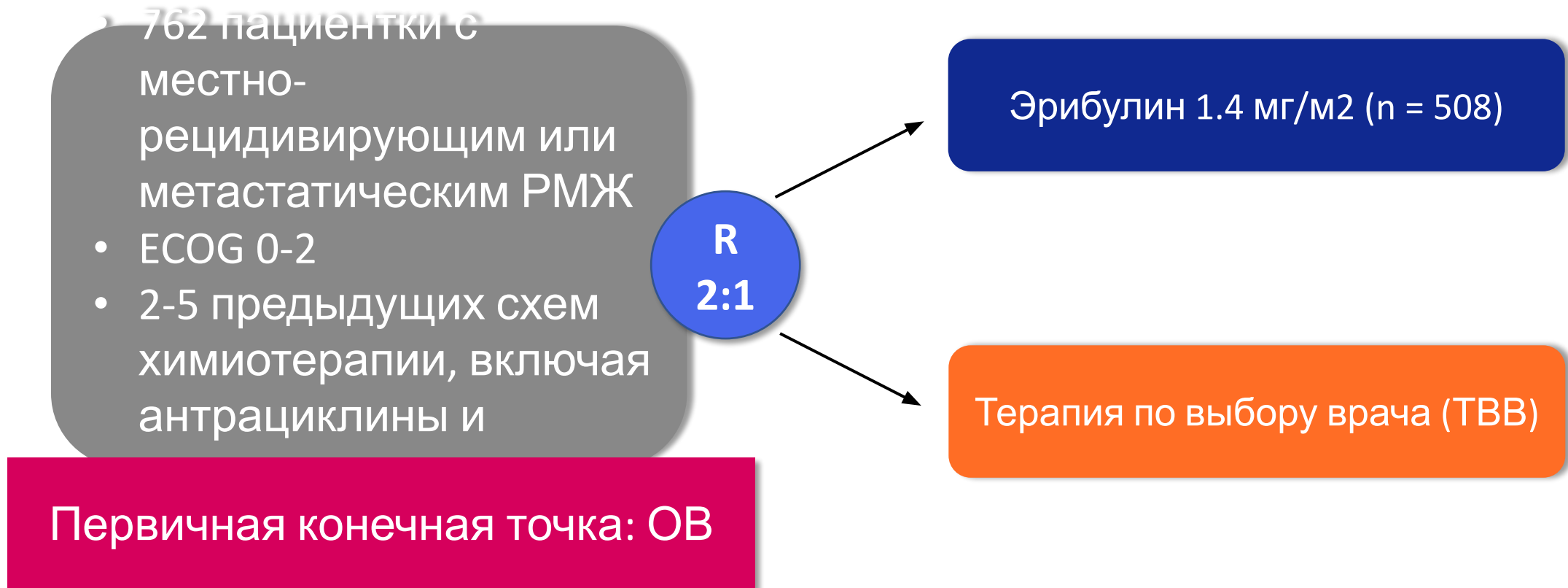
# Эрибулин



Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулинопосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования митотических веретен, что в итоге приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки

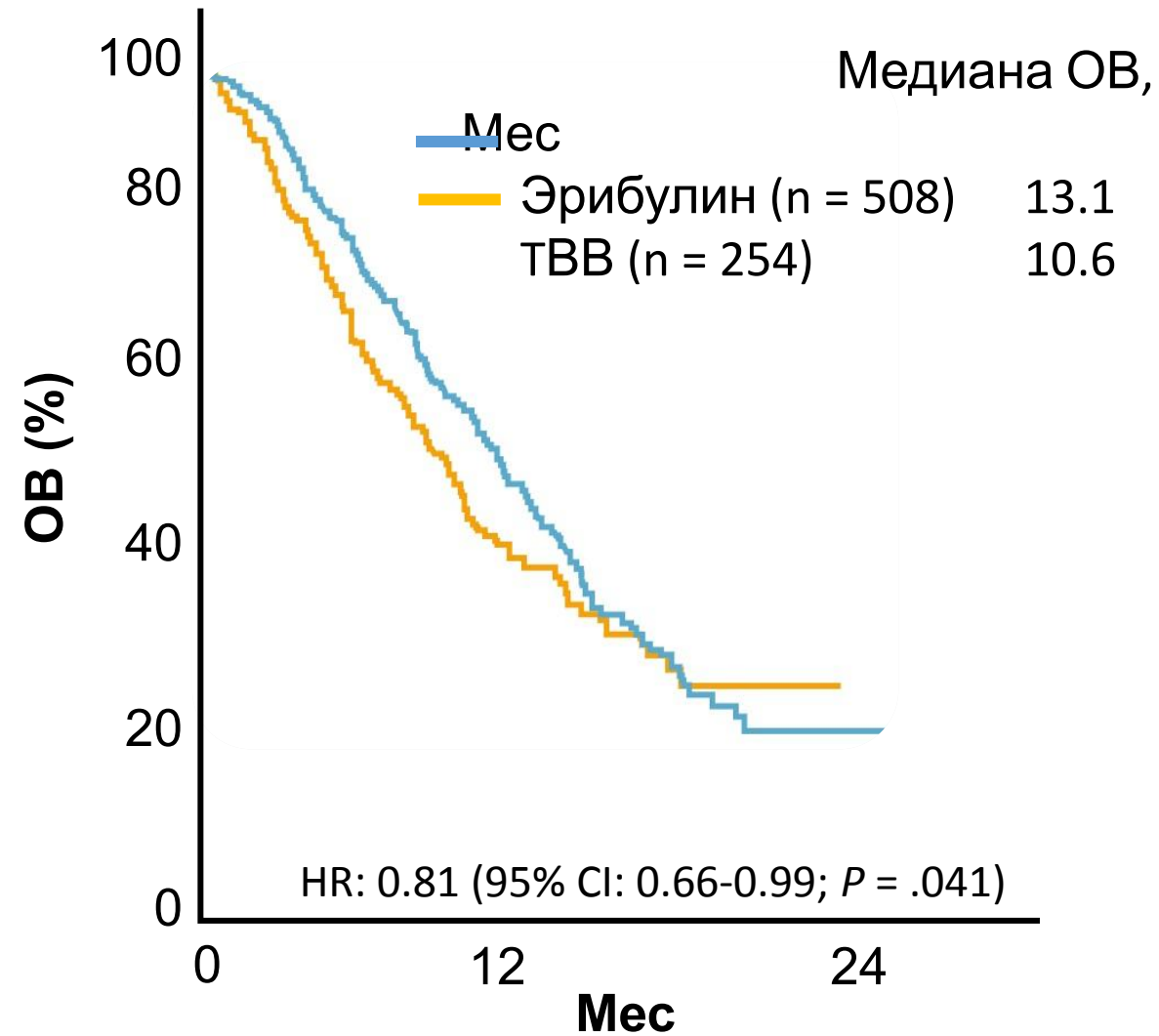
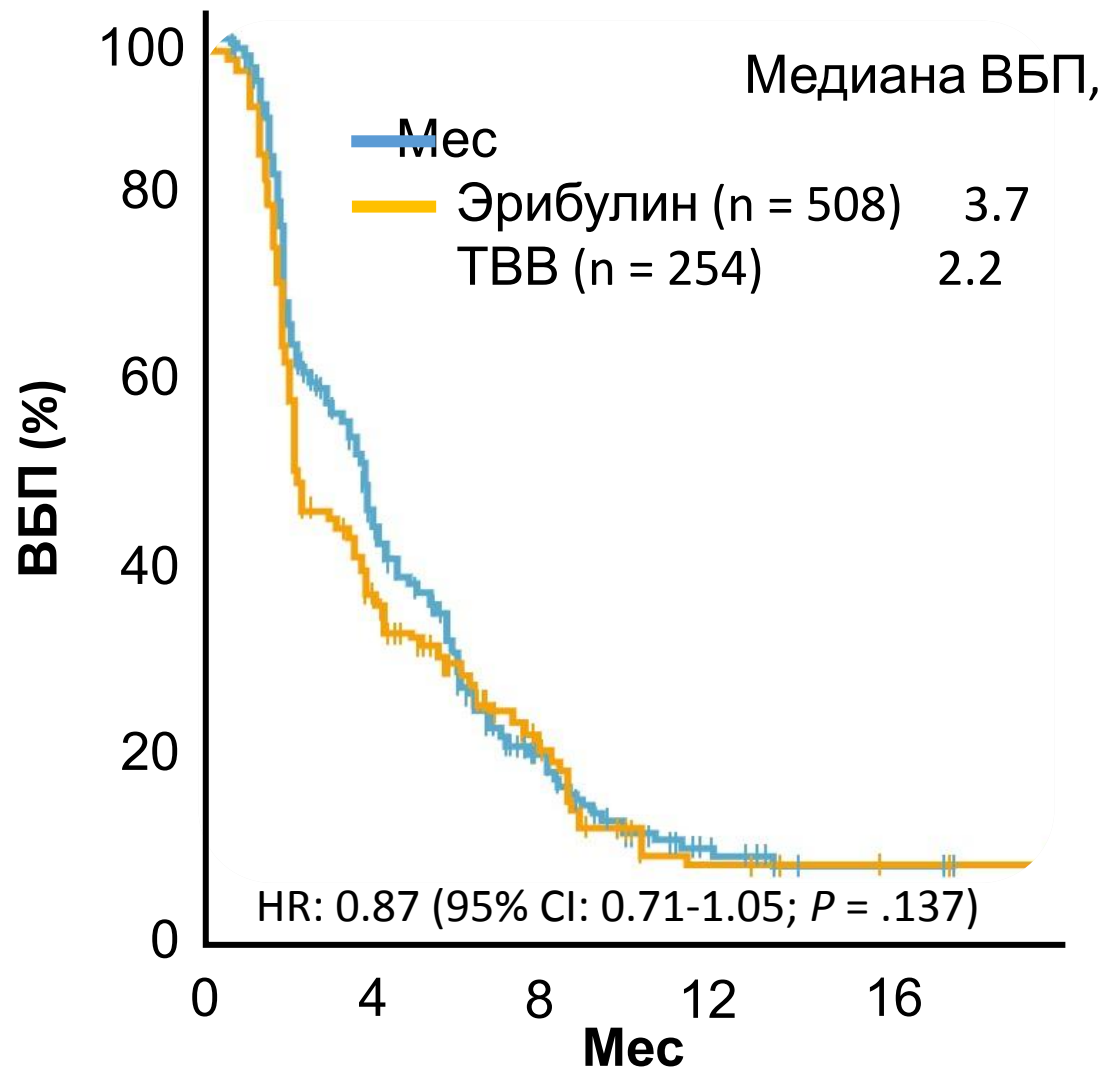
- Eribulin mesylate (Halaven®) Reference ID: 3878725 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/201532s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/201532s015lbl.pdf)
- [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_52475.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_52475.htm)

# Клиническое исследование фазы 3 EMBRACE

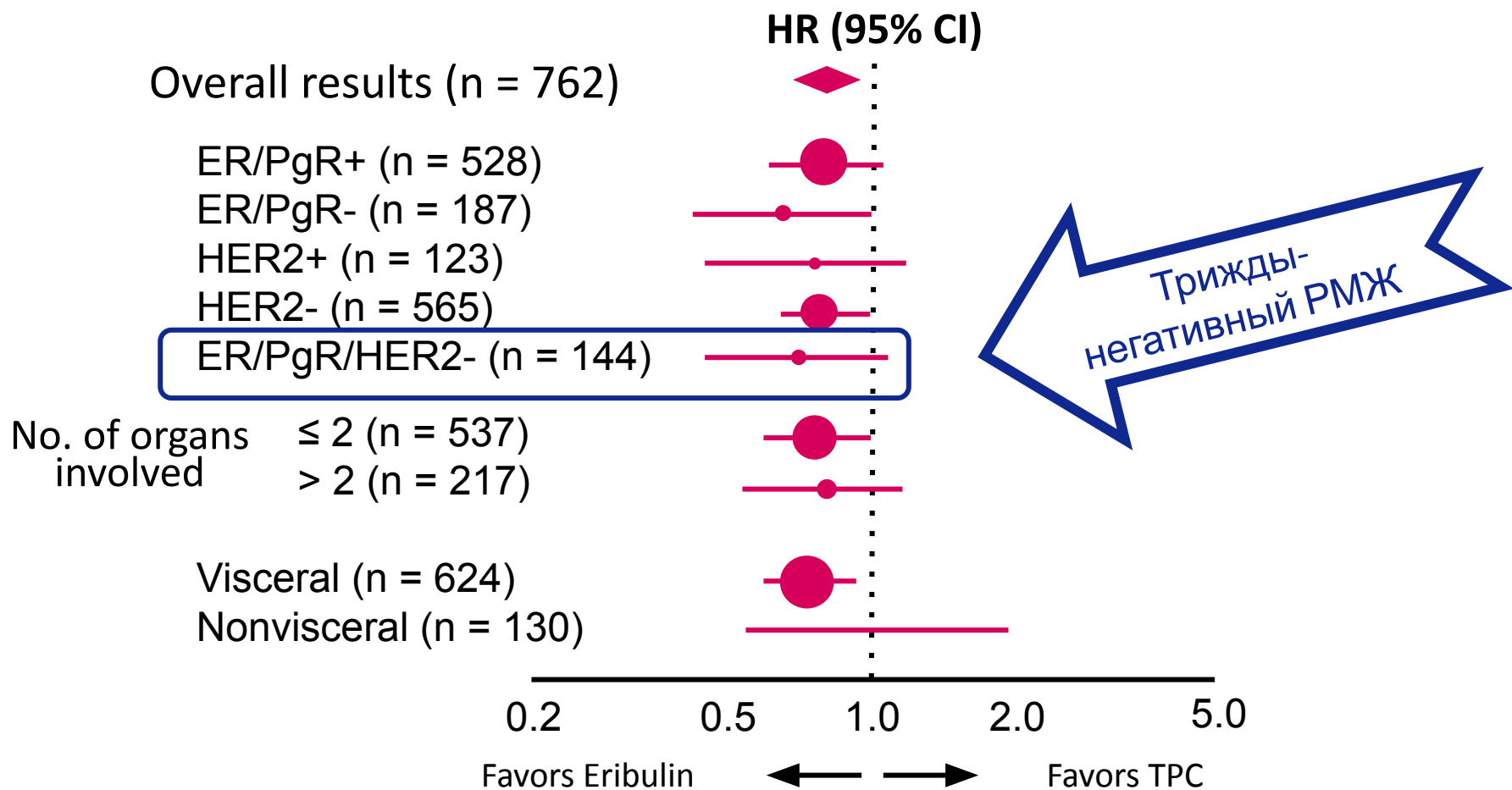




# EMBRACE: результаты



# Подгрупповой анализ ОВ



• Twelves C, et al. SABCS 2010. Abstract P6-14-18

• Sara Hurvitz, MD, FACP. Redefining Triple-Negative Breast Cancer: Understanding the Clinical Evidence That Will Transform Practice. Clinical care options oncology.

# IMpassion130: дизайн исследования

- 902 пациентки с нелеченым метастатическим или неоперабельным местнораспространённым TNBC
- ECOG 0-1
- Лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности

R 1:1

Стратификация по статусу PD-L1: позитивный  $\geq 1$ , негативный  $< 1$

Атезолизумаб 840 мг  
+  
Nab-паклитаксел 100мг/м<sup>2</sup>  
(n = 451)

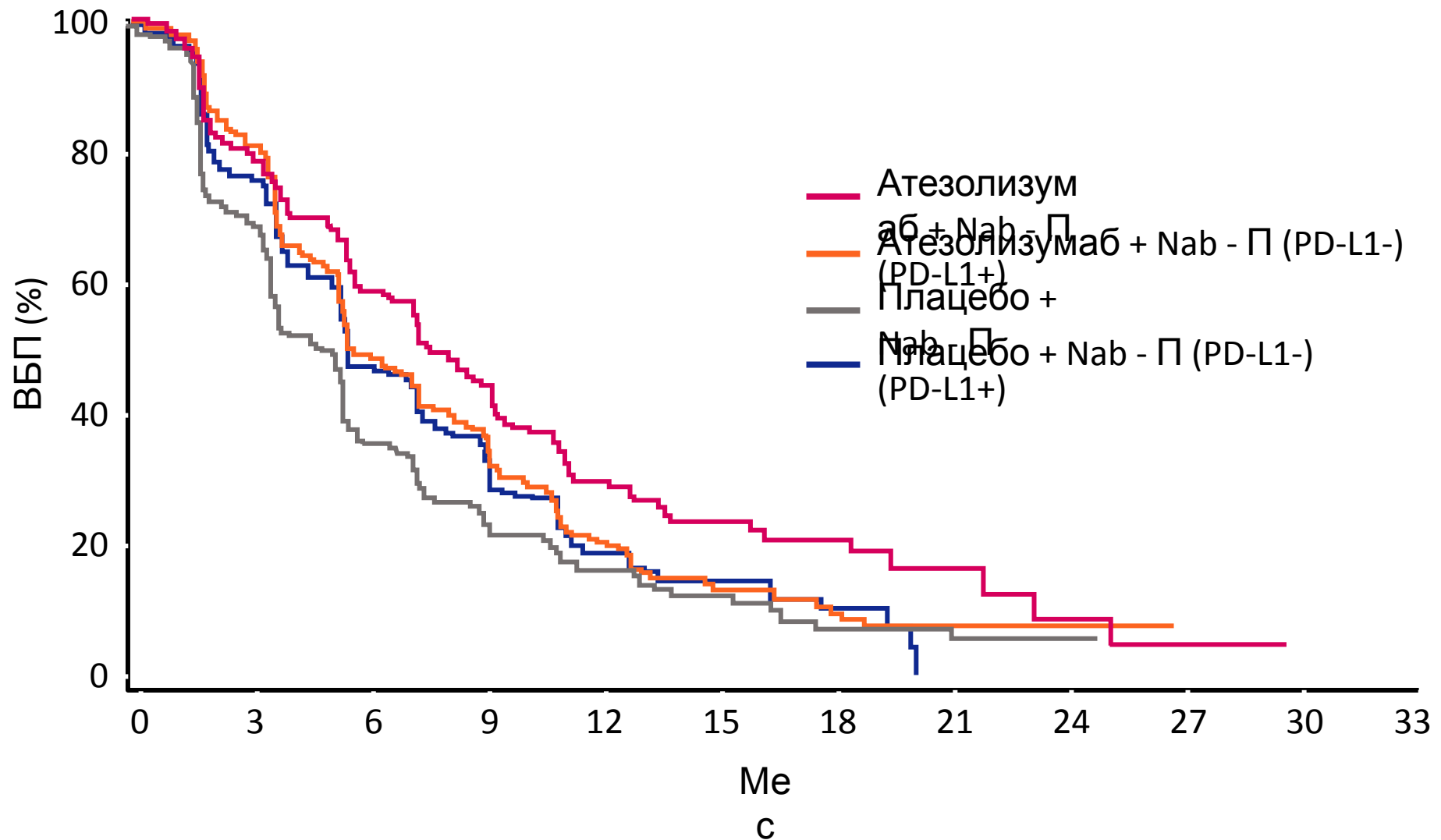
Плацебо  
+  
Nab-паклитаксел 100мг/м<sup>2</sup>  
(n = 451)

кроссовер  
не был разрешен

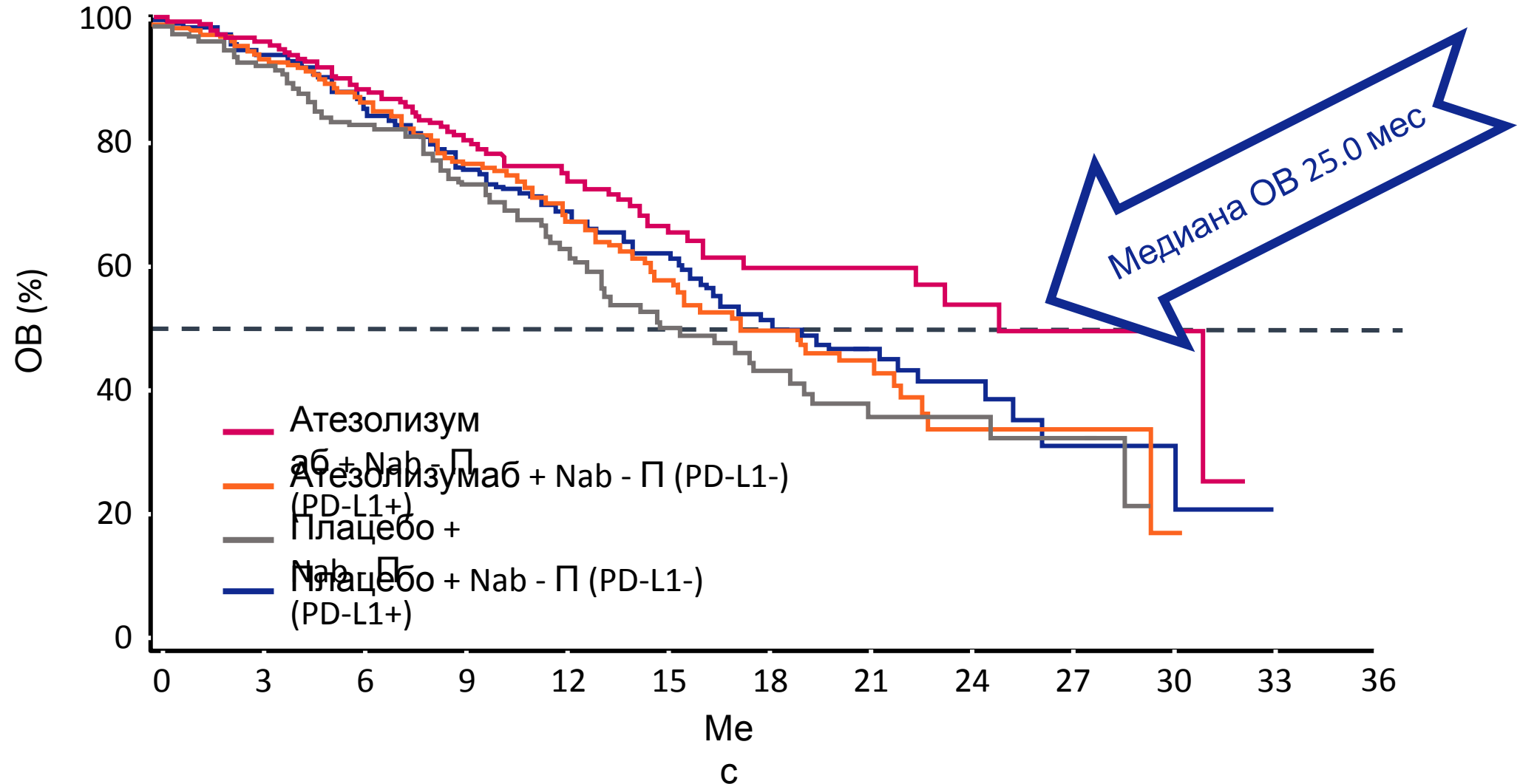
# IMpassion130: Результаты

Статус PD - L1	PD - L1 ≥ 1%		PD - L1 < 1%	
Подгруппы	Атезолизумаб + Nab-Паклитаксел (n=185)	Плацебо + Nab-Паклитаксел (n=184)	Атезолизумаб + Nab-Паклитаксел (n=266)	Плацебо + Nab-Паклитаксел (n=267)
Медиана ВБП, мес	7.5	5.0	5.6	5.6
ОР (95% ДИ)	0.62 (0.49-0.78); P<0.0001		0.94 (0.78-1.13); P=0.5152	
P value			0.0055	
Медиана ОВ, мес	25.0	15.5	18.9	18.4
ОР (95% ДИ)	0.62 (0.45-0.86); P=0.0035		1.02 (0.79-1.31); P=0.9068	
P value			0.0178	

# IMpassion130: ВБП



# IMpassion130: OB



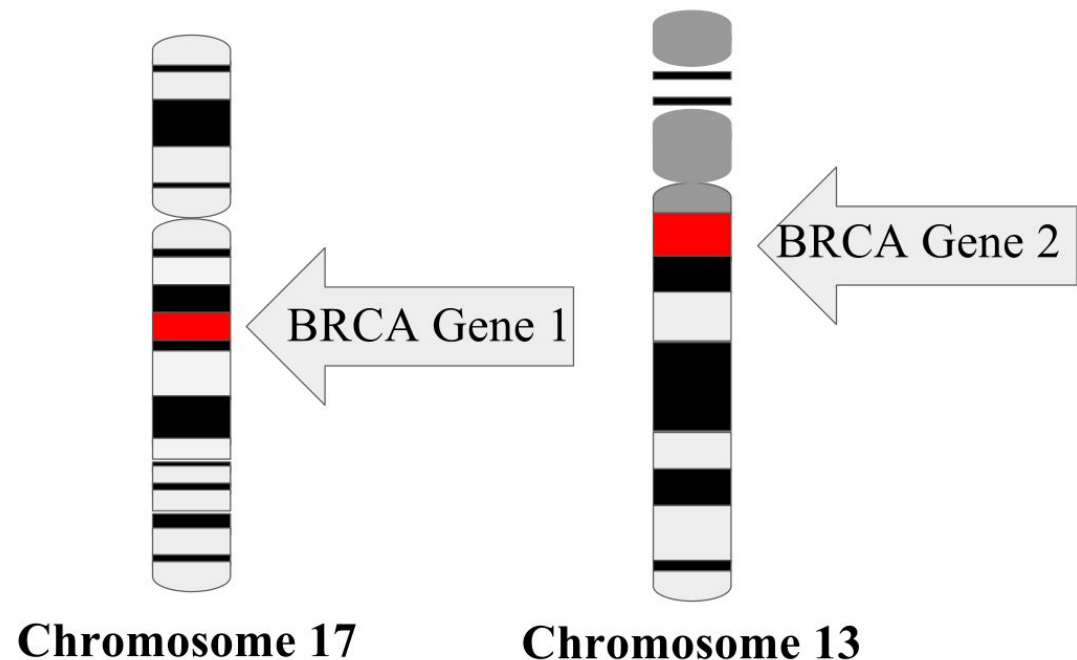


# BRCA 1/2

наследственный рак молочной железы

# Гены BRCA1/2

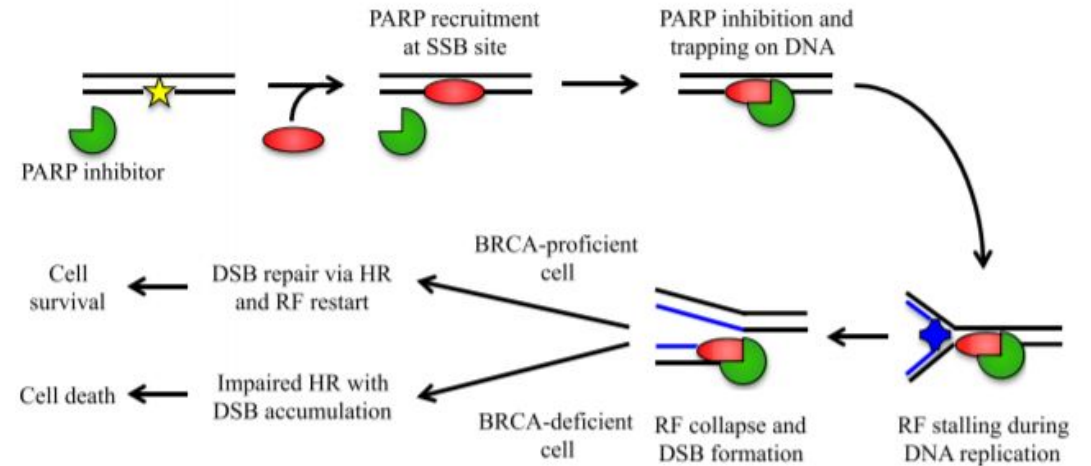
- Гены BRCA1 и BRCA2 -> белки-супрессоры опухоли
- Эти белки отвечают за репарацию поврежденной ДНК и, следовательно, играют роль в обеспечении стабильности генетического материала каждой клетки.





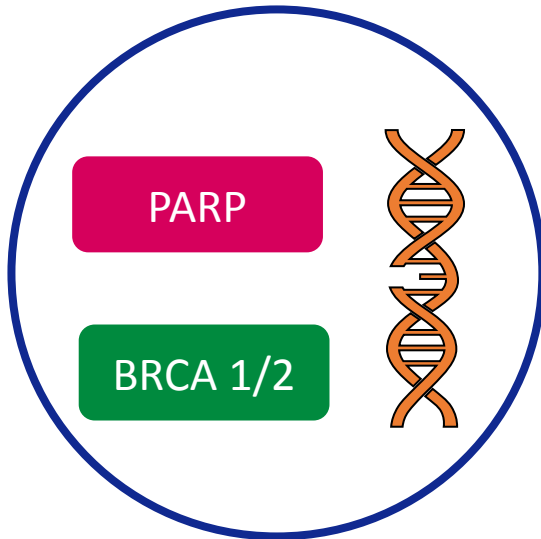
# Белки PARP

- В клетке часто происходят генетические поломки
- PARP1 и PARP2 – это белки репарации ДНК
- В норме эти белки после устранения повреждений отсоединяются от ДНК
- При использовании PARP-ингибиторов, PARP1 и PARP2 остаются связанными с ДНК



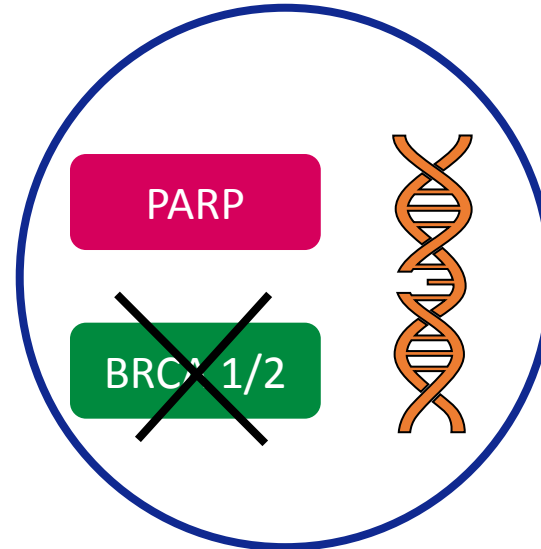
# Механизмы синтетической летальности

Нормальная клетка



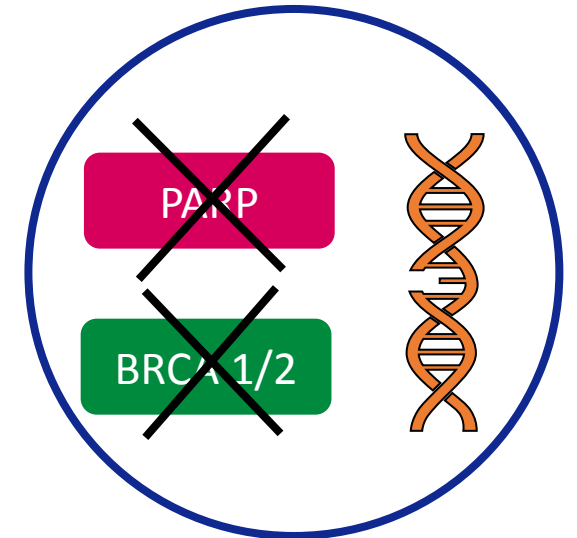
Выживание

Опухолевая клетка без лечения



Выживание

PARP-ингибиторы действуют на опухолевую клетку



Смерть

- Nijman, S. M. B. (2010). Synthetic lethality: General principles, utility and detection using genetic screens in human cells. FEBS Letters, 585(1), 1–6. doi:10.1016/j.febslet.2010.11.024.

# OlympiAD: Олапариб vs ХТ для gBRCA1/2 РМЖ

- 302 пациентки с HER2 отрицательным метастатическим РМЖ
- BRCA 1/2
- ECOG 0-1
- TNBC или HR+
- ≤ 2 линий предыдущей ХТ или прогрессирование после ≥ 1 линии ЭТ

R  
2:1

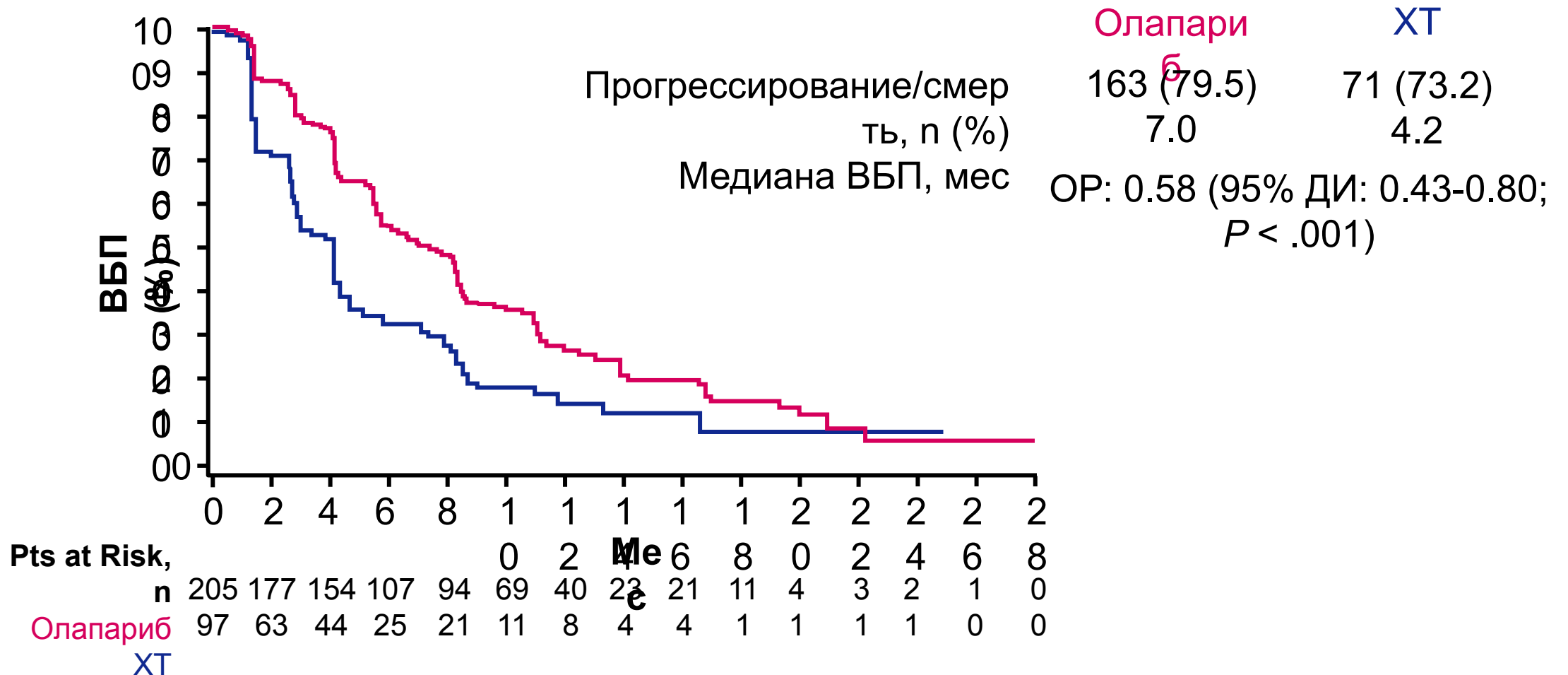
Олапариб 300 мг  
дважды в день  
(n = 205)

Химиотерапия на выбор врача  
Капецитабин  
Эрибулин  
Винорельбин  
(n = 97)

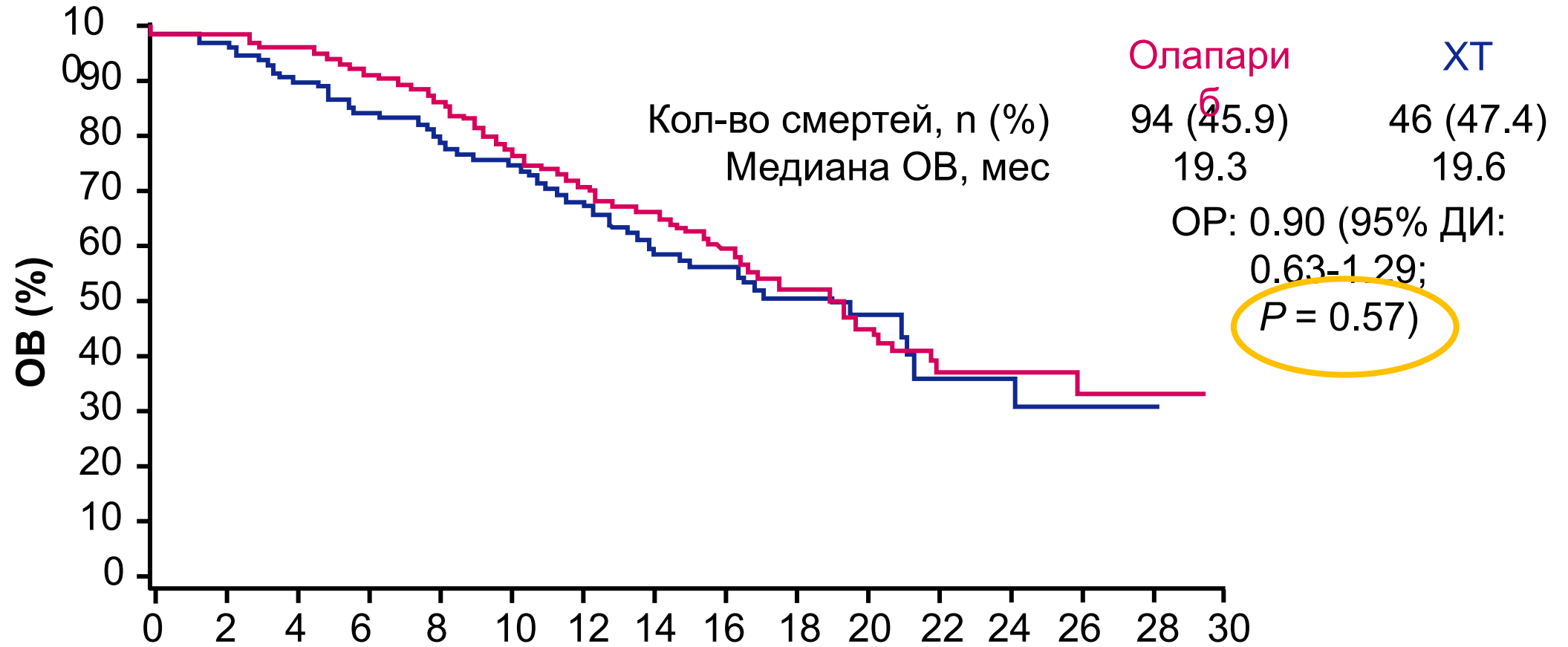
кроссовер на  
Олапариб  
не был разрешен

- Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533. doi:10.1056/nejmoa1706450.

# OlymriAD: результаты



# OlymriAD: результаты



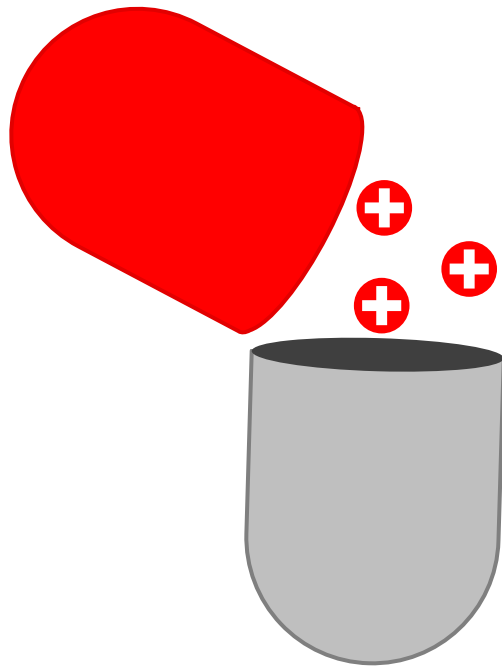
Pts at Risk, n

Олапари

ХТ

Мес	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Олапари	205	205	199	189	178	159	146	109	78	46	30	18	14	8	4	0
ХТ	97	92	85	79	74	69	62	50	34	24	13	9	7	4	2	0

# OlympriAD: Результаты ОВ

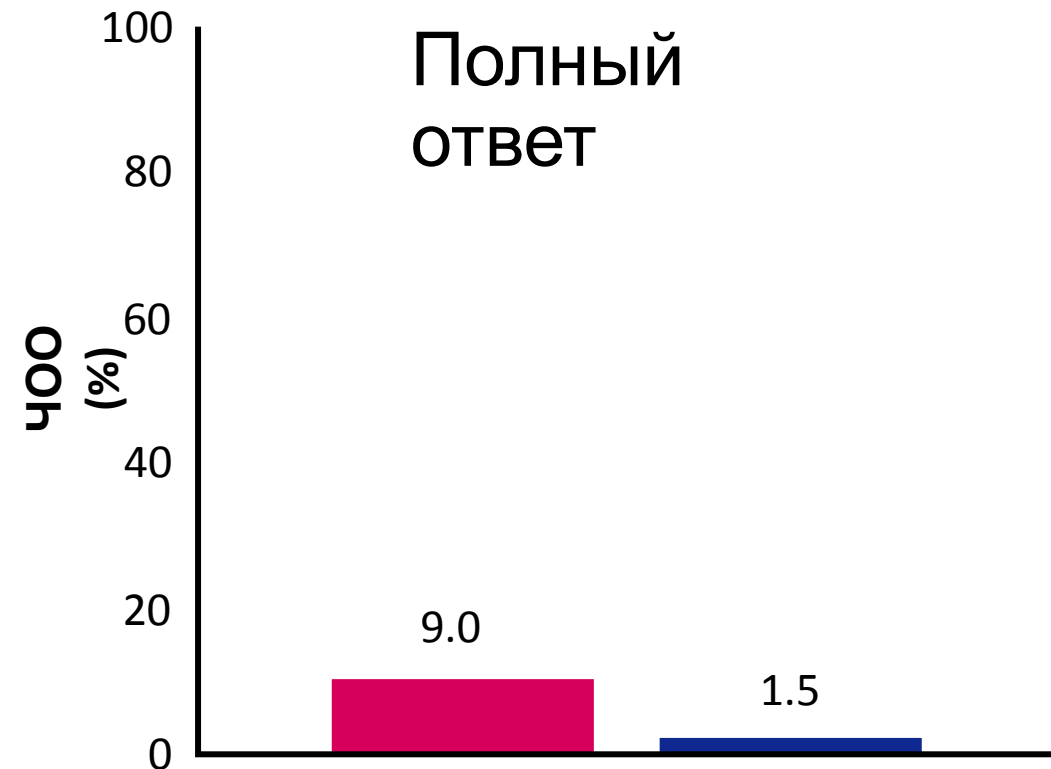
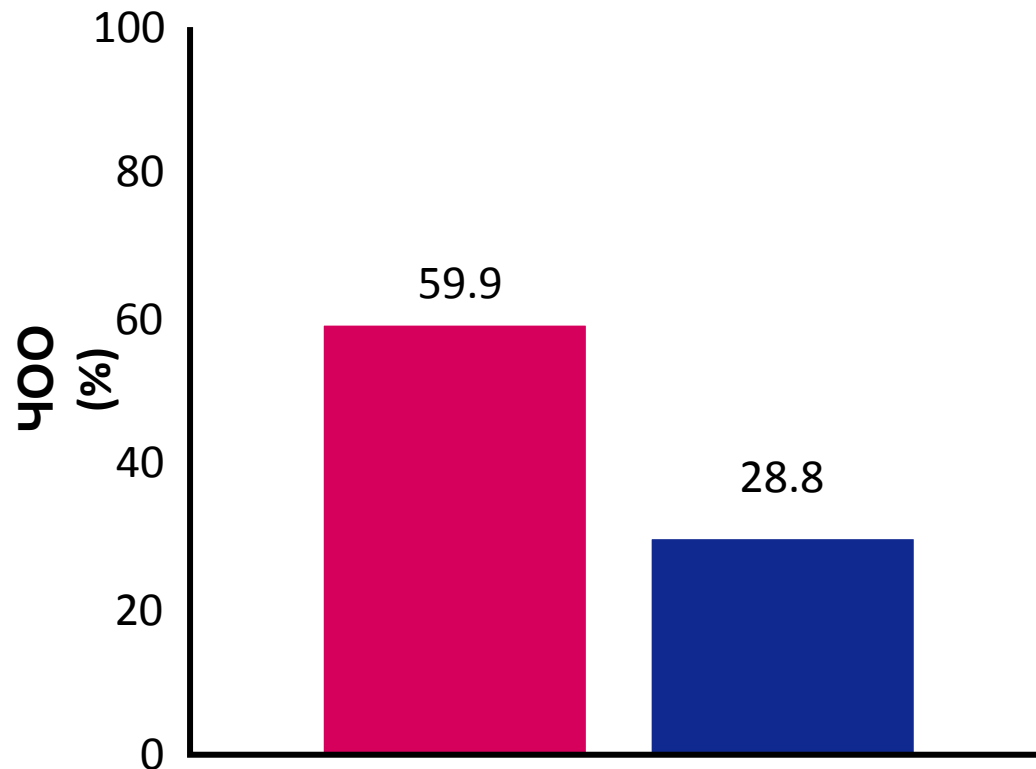


Рецептор	Олапариб	ХТ	ОР, 95% ДИ
HR+	21.8 мес	21.3 мес	0.86, 0.55-1.36
TNBC	17.4 мес	14.9 мес	0.93, 0.62-1.43

Олапариб в подгруппе с трижды-негативным РМЖ был эффективнее, т.к. медиана ОВ была на 2.5 мес больше, чем при назначении ХТ

- Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533. doi:10.1056/nejmoa1706450.
- <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/updated-overall-survival-data-for-lynparza-in-brca-mutated-her2-negative-metastatic-breast-cancer-presented-at-aacr-16042018.html>.

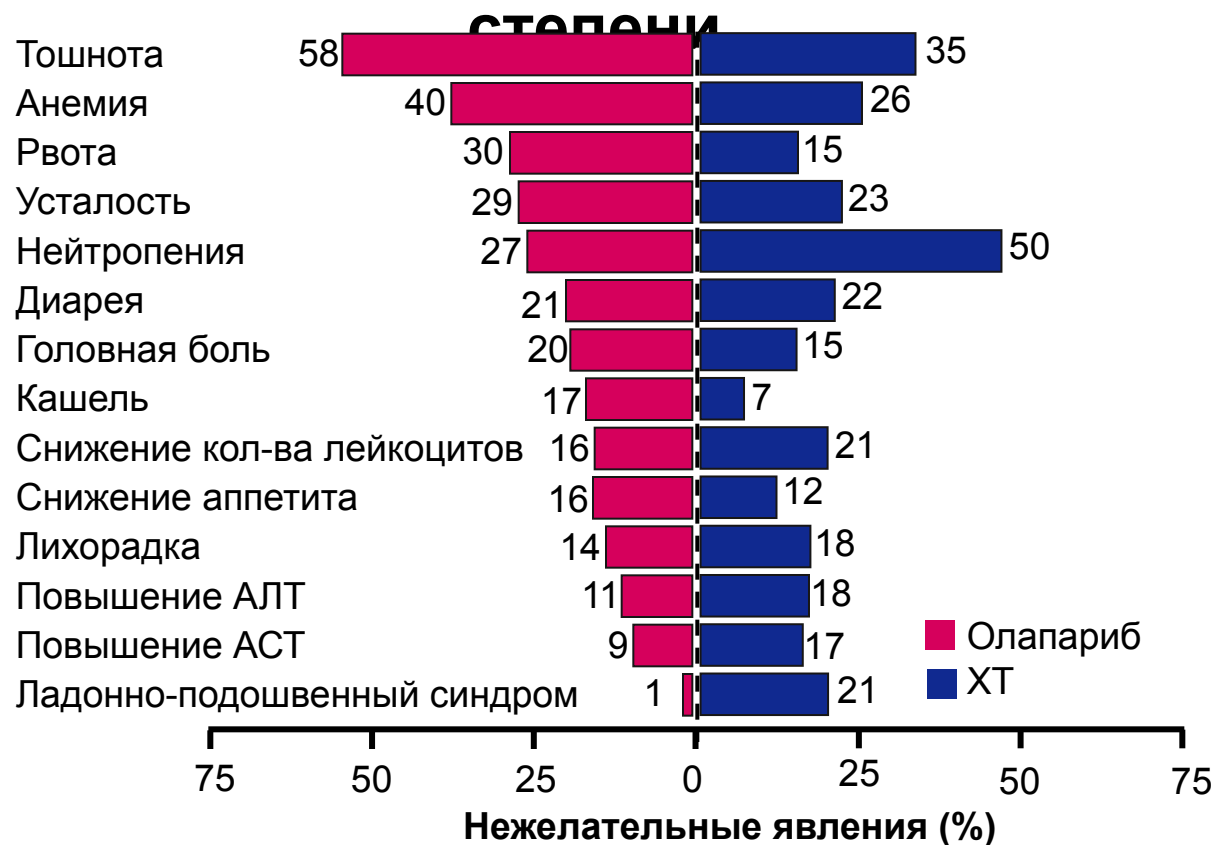
# OlympriAD: Частота объективного ответа



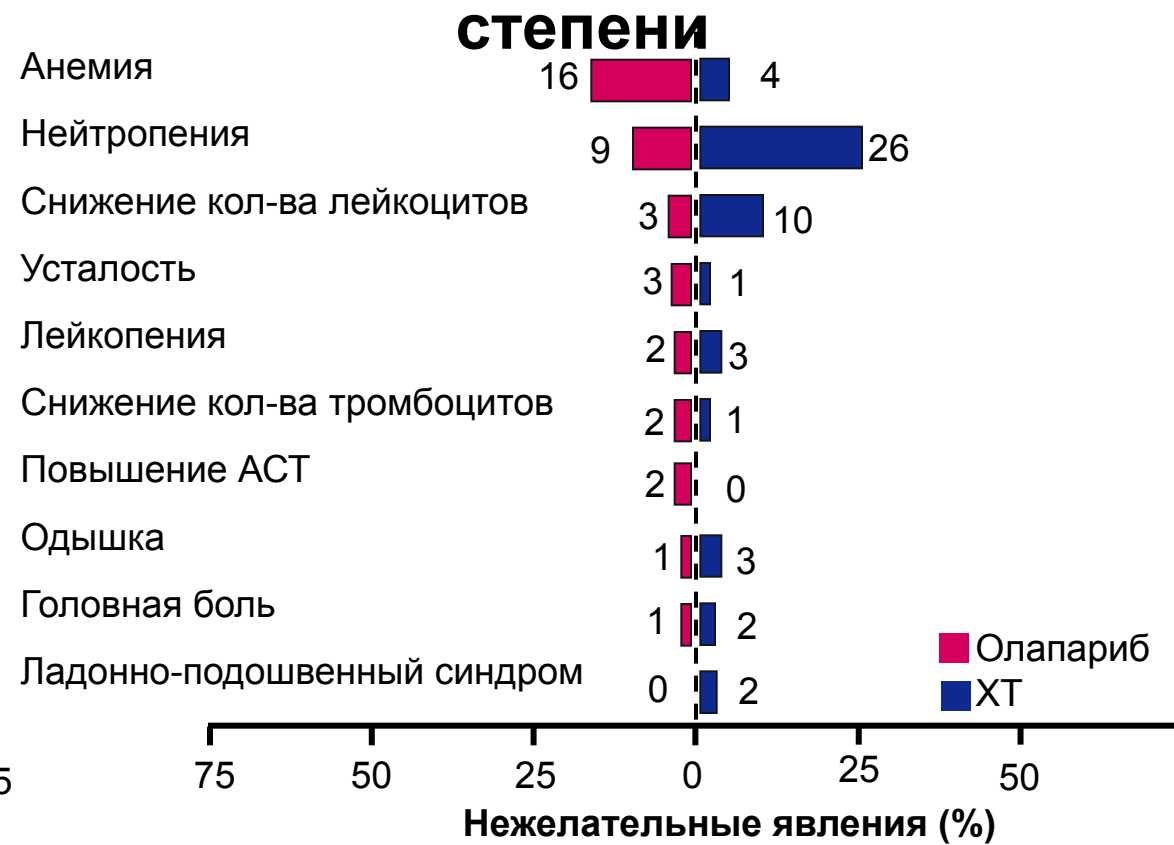
- Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533. doi:10.1056/nejmoa1706450.

# OlymriAD: Нежелательные явления

## Нежелательные явления любой степени



## Нежелательные явления ≥ 3 степени



- Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533. doi:10.1056/nejmoa1706450.



# PARP ингибиторы

- Олапариб
- Талазопариб
- Нирапариб
- Велипариб
- Рукапариб

- gBRCAm – прогностический биомаркер для ответа на PARP-ингибиторы
- Мутации в генах PALB2 и CHEK2 также нуждаются в дополнительных клинических исследованиях для PARP-ингибиторов в условиях лечения РМЖ

- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., ... Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa1802905.
- Zimmer, A. S., Gillard, M., Lipkowitz, S., & Lee, J.-M. (2018). Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 19(5). doi:10.1007/s11864-018-0540-2.
- NCCN Guidelines Version 3.2018 Breast Cancer.
- Griguolo, G., Dieci, M. V., Guarneri, V., & Conte, P. (2018). Olaparib for the treatment of breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(6), 519–530. doi:10.1080/14737140.2018.1458613.

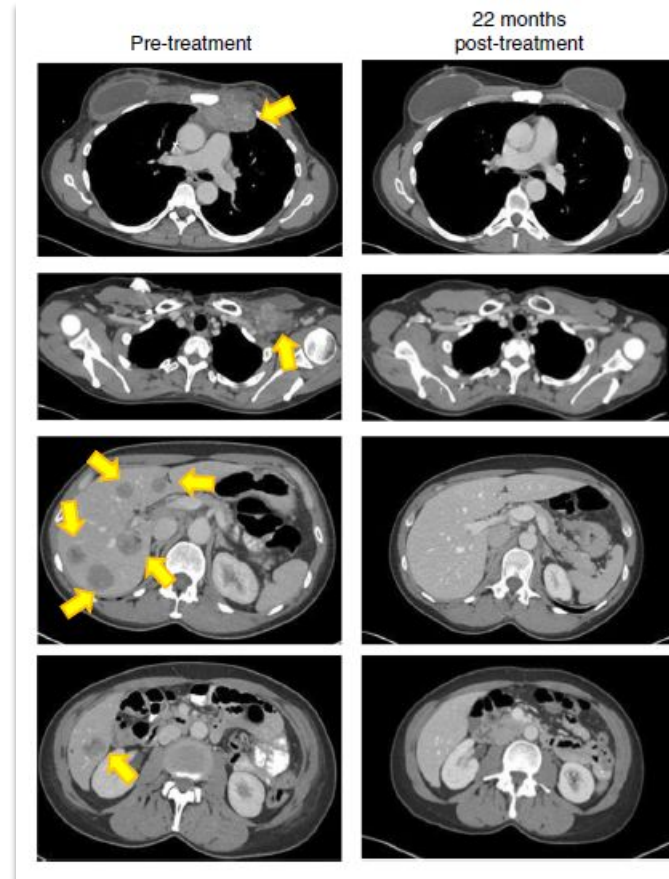


# «Future»

перспективы в лечении рака молочной  
железы



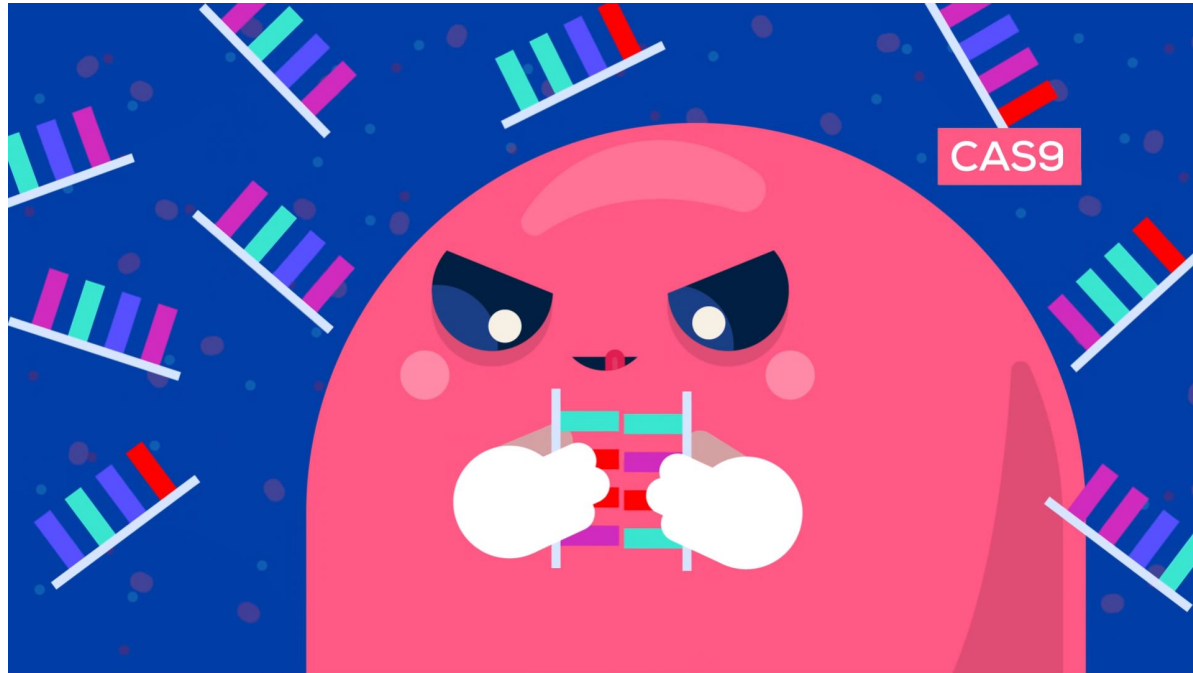
# Каждому пациенту - своё лекарство (TILs)



- Из инфильтрирующей опухоли лимфоцитов (TILs) создан индивидуальный препарат
- CR >22 месяцев

- Zacharakis, N., Chinnasamy, H., Black, M., Xu, H., Lu, Y.-C., Zheng, Z., ... Feldman, S. A. (2018). Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nature Medicine*, 24(6), 724–730. doi:10.1038/s41591-018-0040-8.

# CRISPR CAS 9 как профилактика и лечение РМЖ с BRCA мутацией



- Замена повреждённого участка ДНК, на новый синтезированный, содержащий правильную последовательность нуклеотидов
- Вирусы, как способ доставки

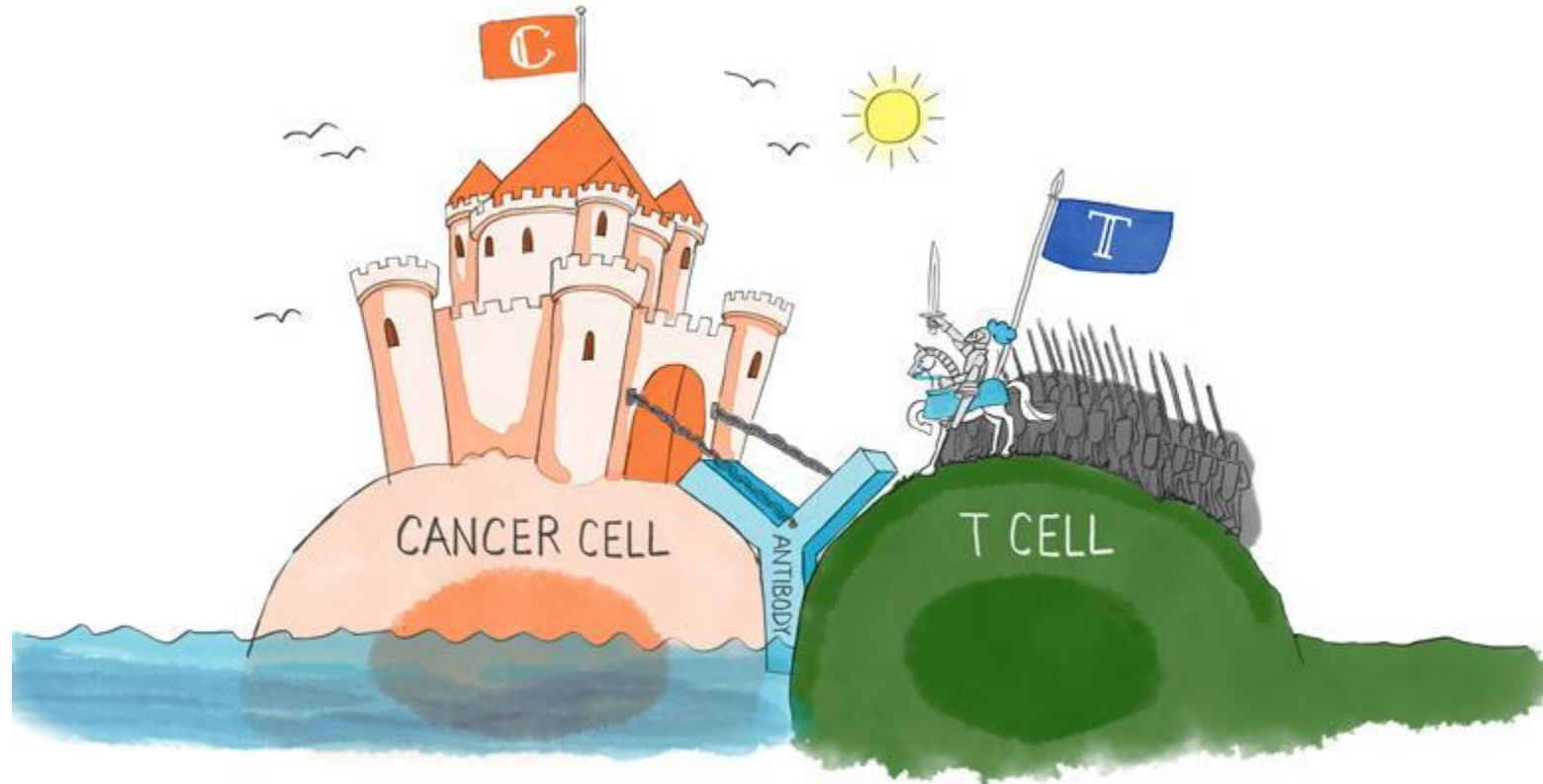
- Yang, H., Jaeger, M., Walker, A., Wei, D., Leiker, K., & Weitaο, T. (2018). Break Breast Cancer Addiction by CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Journal of Cancer*, 9(2), 219–231. doi:10.7150/jca.22554.
- <https://www.youtube.com/watch?v=jAhjPd4uNFY&index=28&t=0s&list=LLOIBeOPF0pbzmSoRzcYzjRQ>



# Выводы

1. Рак молочной железы яркий пример злокачественного онкологического заболевания, лечение которого основано на молекулярно-генетической классификации, что в свою очередь позволило добиться определённых успехов, увеличив продолжительность и качество жизни
2. Таргетная терапия занимает прочные позиции в лечении метастатического РМЖ
3. Мутации, приводящие к резистентности современных видов терапии, активно изучаются
4. Иммуноонкология может помочь в лечении TNBC

# Благодарю за внимание!



iundead1996@gmail.com