ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы эффективности и безопасности режимов доксорубицин/циклофосфамид (АС) и доксорубицин/цисплатин (АР) в качестве индукционной терапии у больных местно-распространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТН МРРМЖ).

Оглавление

Синопсис протокола 3
ОБОСНОВАНИЕ 4
Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом 4
Местно-распространенный рак молочной железы 4
Индукционная терапия при МРРМЖ 5
Достижение полной патоморфологической ремиссии 5
Препараты платины при ТН РМЖ 6
Обоснование выбора экспериментального режима 6
ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ 6
Первичные цели 7
Вторичные цели 7
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 7
Обзор дизайна исследования и режима дозирования 7
Центры 9
ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ 9
Критерии включения 9
Критерии исключения 10
ГРАФИК ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 11

СИНОПСИС ПРОТОКОЛА

Цели	Основные цели 1. Частота достижения полных морфологических ремиссий 2. Переносимость и безопасность лечения Дополнительные цели 1. Выживаемость без прогрессирования 2. Безрецидивная выживаемость 3. Достижение операбельного состояния 4. Частота клинических ремиссий
Рандомизация	1:1 со стратификацией в зависимости от наличия/отсутствия поражения лимфатических узлов.
Плановый размер выборки	Включению подлежат 262 пациентки
Основные критерии отбора больных	Впервые выявленный морфологически подтвержденный ТН МРРМЖ (T4a-c,N0-2,M0).
Сравниваемые режимы	Режим I (АС): доксорубицин 60 мг/м^2, циклофосфамид 600 мг/м^2, каждые 3 недели Режим II (АР): доксорубицин 60 мг/м^2, цисплатин 60 мг/м^2, каждые 3 недели
Посещение клиники в период лечения	Посещения клиники планируется для каждого введения химиотерапии.
Период наблюдения после исключения из исследования.	До регистрации прогрессирования заболевания или смерти от любых причин (что наступит раньше).

ОБОСНОВАНИЕ

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТН РМЖ) составляет около 20% от всех случаев РМЖ. С учетом того, что по данным МНИОИ им. П.А. Герцена в РФ ежегодно регистрируется около 50.000 новых больных РМЖ, до 10.000 из них могут иметь ТН подтип.

В настоящее время ТН РМЖ является наиболее прогностически неблагоприятным подтипом заболевания, что обусловлено биологическими характеристиками ТН опухолей и невозможностью проведения этим больным эндокринотерапии и анти-HER2-терапии. Единственным методом лечения ТН РМЖ является химиотерапия в связи с чем выбор оптимального ее режима является критичным.

Согласно данным предварительных исследований препараты платины позволяют добиться высокой частоты полных морфологических ремиссий у больных ТН РМЖ [1, 2,3]. Однако до настоящего времени не проведено проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность режимов, содержащих препараты платины, со стандартными режимами, применяемыми в качестве индукционной терапии при МРРМЖ.

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом

Исходя из клинической целесообразности, наиболее приемлемым определением тройного негативного фенотипа является следующий: уровень экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, не позволяющий назначить эндокринотерапию и анти-HER2-терапию.

Местно-распространенный рак молочной железы

Точное определение МРРМЖ так же отсутствует. Чаще всего под МРРМЖ понимают опухоли, не имеющие отдаленных метастазов, однако в силу местной распространенности не подлежащие локальному лечению на момент первичного диагноза.

С целью обеспечения оценки основной задачи исследования (частота полных патоморфологических ремиссий) в данном протоколе планируется участие лишь больных, отнесение которых к категории имеющих МРРМЖ обусловлено наличием Т4а-с распространенности опухоли (с или без поражения регионарных лимфатических узлов – N0-N2). Больные, имеющие отечно-инфильтративную форму РМЖ, поражение не удаляемых лимфатических узлов, относящихся к категории N3, а так же пациентки, критерием местной распространенности у которых являются только лимфатические узлы категории N2 или опухоли категории Т3, в исследование включаться не будут.

Индукционная терапия при МРРМЖ

В случае ТН МРРМЖ единственным возможным вариантом индукционной терапии является химиотерапия. В большинстве случаев в качестве режимов индукционной терапии используются режимы, показавшие свою эффективность и рекомендованные для адъювантного лечения РМЖ. К подобным режимам относится и режим АС (доксорубицин 60 мг/м^2, циклофосфамид 600 мг/м^2, каждые 3 недели), который будет использоваться в данном исследовании в качестве контрольного. Выбор данного режима в качестве контрольного обусловлен простотой выполнения и доступностью входящих в него препаратов. Оптимальное число циклов, необходимых для проведения перед операцией не определено, однако с учетом основной конечной цели исследования (частота достижения полной патоморфологической ремиссии) в исследовании планируется проведение всем больным фиксированного числа курсов (6 циклов индукционной химиотерапии).

Достижение полной патоморфологической ремиссии

Согласно данным многочисленных исследований достижение полной патоморфологической ремиссии (полного лечебного патоморфоза) является суррогатным маркером отдаленных результатов лечения (выживаемость).

В связи с этим частота достижения полного лечебного патоморфоза выбрана в качестве основной цели данного исследования, как адекватный суррогатный маркер отдаленных результатов лечения (выживаемость). В соответствии с существующей в настоящее время классификацией под полным лечебным патоморфозом будет пониматься отсутствие опухолевых клеток (как инвазивного, так и in situ компонента) в молочной железе и в лимфатических узлах (yT0, yN0).

Препараты платины при ТН РМЖ

Препараты платины (цисплатин и карбоплатин) исследовались при раке молочной железы и имеют регистрацию по данному показанию в РФ, однако в связи с менее благоприятным токсическим профилем они не нашли широкого применения. Существующие в настоящее время исследования свидетельствуют о том, что данные препараты потенциально могут играть особую роль при лечении ТН РМЖ и их применение у данной категории больных может оказаться оправданным, несмотря на более высокую токсичность.[4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]

Обоснование выбора экспериментального режима

Выбор экспериментального режима (доксорубицин 60 мг/м2, цисплатин 60 мг/м2), основан на необходимости сохранения сопоставимой дозовой интенсивности доксорубицина с режимом АС. Доза цисплатина выбрана эмпирически, как средняя между паллиативными режимами, рутинно применяемыми для лечения рака эндометрия в схожей по возрасту и сопутствующим заболеваниям группе больных, и высокоинтенсивными режимами, применяемыми для лечения остеогенной саркомы. Предположительно подобная доза достаточна для оказания необходимого противоопухолевого эффекта и должна обладать приемлемой негематологической токсичностью.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичные цели

- Частота достижения полной морфологической ремиссии.
- Безопасность и переносимость режимов АС и АР.

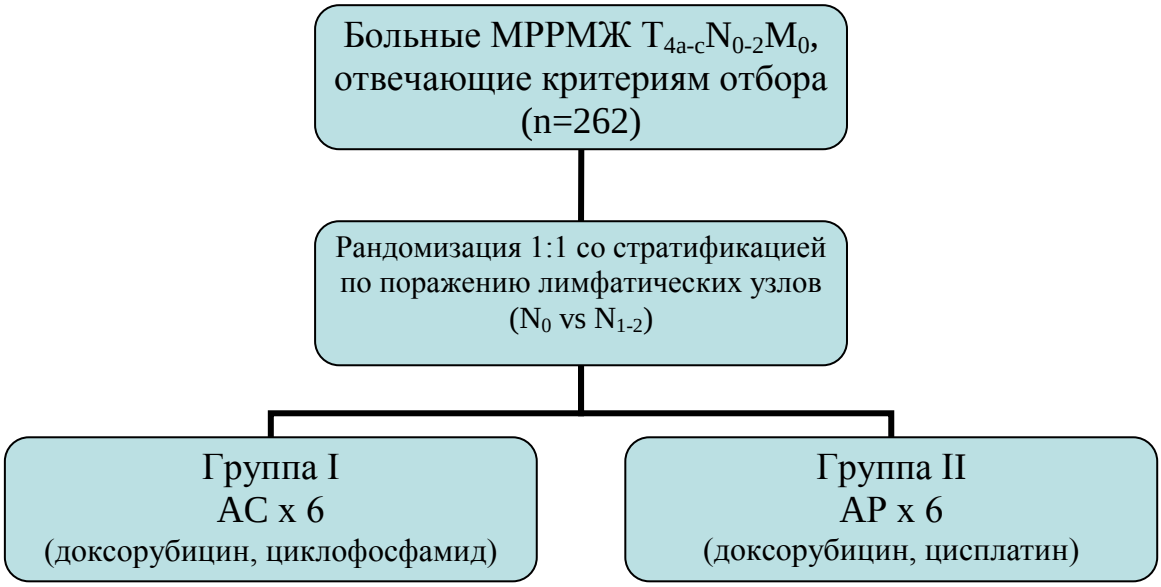
Вторичные цели

- Выживаемость без прогрессирования (ВБП).
- Безрецидивная выживаемость (БРВ).
- Частота достижения операбельного состояния.
- Частота достижения клинических ремиссий.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор дизайна исследования и режима дозирования

Больные, отвечающие критериям отбора и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, рандомизировано распределяются 1:1 на 2 группы, предусматривающие назначение 6 циклов индукционной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом (режим АС, группа I) или доксорубицином и цисплатином (режим АР, группа II).



После окончания 6 курсов химиотерапии, если не возникает причин, требующих приостановки лечения в рамках исследования (непереносимая токсичность, прогрессирования заболевания, отказ пациентки от продолжения лечения, решение спонсоров или независимого этического комитета), оценивается возможность проведения радикальной операции. При возможности подобная операция выполняется, удаленный препарат исследуется на предмет оценки выраженности лечебного патоморфоза. Последующее лечение подразумевает проведение адъювантной лучевой терапии. Проведение дополнительного противоопухолевого лечения у больных, полностью завершивших лечение по протоколу, до момента прогрессирования не планируется. Лечение больных, прекративших лечение по протоколу досрочно (по любой причине), и лечение больных, не достигших операбельного состояния к моменту окончания 6-го цикла химиотерапии, остается на усмотрение лечащего врача и должно проводиться в соответствии с существующими стандартами терапии. Анализ планируется по принципу intention to treat, т.е. будет включать всех больных, включенных в исследование, вне зависимости от объема полученной терапии.

Центры

В исследовании могут принимать участие желающие центры из Российской Федерации, обеспеченные необходимыми для проведения исследования лекарственными препаратами и оборудованием.

ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ

Критерии включения

Чтобы быть включенными в исследование, больные должны удовлетворять ВСЕМ ниже перечисленным критериям:

1. Женщины в возрасте 18 лет и старше
2. Гистологически доказанный диагноз рака молочной железы с трижды негативным фенотипом, характеризуемый всем нижеперечисленным:
   - Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов на опухолевых клетках или экспрессия менее чем на 1% опухолевых клеток (ИГХ анализ)
   - Отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона на опухолевых клетках (ИГХ анализ)
   - Отсутствие гиперэкспрессии рецепторов HER2 на опухолевых клетках (ИГХ анализ 0 или 1+) или ИГХ экспрессия 2+ и отсутствие амплификации гена (FISH-) или отсутствие амплификации гена HER2 (FISH-)
3. Местно-распространенная опухоль, не подлежащая локальному лечению на момент диагноза (T4a-cN0-2M0)
4. Наличие образца опухолевой ткани, полученной до начала лечения и пригодного для проведения повторного иммуногистохимического и/или FISH исследования в центральной лаборатории (парафиновый блок)

5. Сохранная кроветворная функция костного мозга (нейтрофилы $\geq$1,5x10^9/л, тромбоциты $\geq$150x10^9/л, гемоглобин $\geq$100 г/л)
6. Сохранная функция почек (креатинин в пределах нормальных значений) и печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и общий билирубин в пределах нормальных значений)
7. Удовлетворительное общее состояние (ECOG<2)
8. Желание и возможность использовать адекватные методы барьерной контрацепции для женщин в пременопаузе
9. Подписанная до проведения каких-либо процедур, специфичных для данного исследования, форма информированного согласия (утвержденная Независимым этическим комитетом [НЭК]).

Критерии исключения

В исследование не могут быть включены пациентки, которые удовлетворяют хотя бы ОДНОМУ из нижеследующих критериев:

1. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы
2. Поражение надключичных лимфатических узлов
3. Наличие ранее перенесенных злокачественных новообразований
4. Проведение какого-либо противоопухолевого лечения до включения в исследование
5. Острые или активные хронические заболевания почек и мочевыводящей системы, почечная недостаточность
6. Сердечная недостаточность, неконтролируемая или симптомная стенокардия, неконтролируемая артериальная гипертензия, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, препятствующие назначению антрациклинов и/или гипергидратации
7. Неконтролируемая инфекция
8. Другие острые или хронические заболевания, которые, по мнению врача, могут препятствовать проведению запланированного лечения
9. Отсутствие адекватного венозного доступа, позволяющего проводить инфузионную химиотерапию

10. Беременность и лактация
11. Непереносимость препаратов, входящих в режимы лечения

ГРАФИК ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

График обследования и наблюдения приводится ниже в таблице. Для оценки выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости планируется наблюдать пациенток до момента прогрессирования или смерти от других причин (что наступит раньше).

	СКРИНИНГ (-28 – 0)	СКРИНИНГ (-7 – 0)	ЦИКЛ 1	ЦИКЛ 2	ЦИКЛ 3	ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ОЦЕНКА	ЦИКЛ 4	ЦИКЛ 5	ЦИКЛ 6	ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ	ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	НАБЛЮДЕНИЕ
Информированное согласие	X											
Соответствие критериям включения и исключения		X										
Анамнез	X											
Сопутствующая терапия		X	X	X	X		X	X	X	X		X
Физикальное исследование		X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Клиническая оценка опухоли[5]	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X
Маммография	X					X				X		
УЗИ молочных желез, региональных, над- и подключичных лимфатических узлов	X					X				X		
Морфологическое исследование	X										X	
R-графия органов грудной клетки	X									X		
УЗ томография печени	X									X		
Сцинтиграфия скелета	X											
Клинический анализ крови		X	X[c]	X[c]	X[d]		X[d]	X[d]	X[d]	X		
Биохимический анализ крови		X	X	X	X		X	X	X	X		
Клинический анализ мочи		X	X	X	X		X	X	X	X		
Химиотерапия			X	X	X		X	X	X			
Нежелательные явления [0]			X	X	X		X	X	X	X		X

[1] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al.: Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 28 (7): 1145-53, 2010,

[2] Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy. J Clin Oncol. 2009;27(suppl):15s. abstr 551

[3] Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. Br J Cancer. 2004;90(5):968–74

[4] Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, Weichselbaum RR, Bishop DK. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. J Biol Chem 2000;275(31):23899–903.
[5] Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. Br J Cancer 2003;88(8):1285–91.
[6] Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. Cancer Res 2003;63(19):6221–8.
[7] Uhm JE, Park YH, Yi SY, et al. Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triplenegative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy. International journal of cancer 2009;124(6):1457–62
[8] Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy. J Clin Oncol 2009;27(suppl):15s. abstr 551.
[9] Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. Br J Cancer 2004;90(5):968–74.
[10] Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicinpaclitaxel with GCSF support in triple-negative large operable breast cancer. Ann Oncol 2009;20(7):1185–92.
[11] Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. Cancer Chemother Pharmacol 2008;62 (4):667–72.
[12] Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2009;115(2):359–63.
[13] Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. J Clin Oncol 2009;27(suppl):15s. abstr 502.