

# Современные возможности молекулярно-генетической диагностики в оценке риска и принятии решения о лечении рака молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 6.

Использование в диагностике РГЖ стандартных диагностических панелей показано в первую очередь при решении вопроса о проведении ХТ конкретной пациентке (например, эксперты признали нецелесообразным такое исследование при опухоли размерами менее 1 см, люминальном типе А и при отсутствии поражения лимфоузлов).

Обсуждая методы терапии РГЖ, эксперты сошлись во мнении, что адъювантных курсов ХТ должно быть не менее шести, применение повышенных доз признано нецелесообразным. В отношении лечения HER2+ РГЖ докладчик напомнил, что определение гиперэкспрессии HER2 не только указывает клиницистам на возможность применения терапии трастузумабом, но и является важным прогностическим фактором, свидетельствующим о повышенной вероятности рецидивирования и риске развития метастазов. Наличие статуса HER2+ предопределяет выбор лечения: базисными сегодня являются схемы ХТ, содержащие антрациклины и таксаны.

На данном этапе основой терапии HER2+ РГЖ является трастузумаб, который показан для лечения опухолей размерами более 5 мм. Оптимальная продолжительность адъювантной терапии все еще остается дискуссионной, сравниваются возможности разных режимов продолжительностью до 1 года (применение препарата дольше 12 мес, по данным исследования HERA, нецелесообразно).

В последнее время активно исследуется новая форма трастузумаба, предназначенная для подкожного введения. Она обладает значительным удобством для пациентки, вводится 1 раз в 3 нед, не требует инициальной дозы. Сравнительные исследования показали биоэквивалентность подкожной формы препарата и формы для внутривенного введения, а также их сопоставимую клиническую эффективность при меньшем риске побочных действий для подкожной формы.



Заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик

рассказал о современных подходах к неoadъювантной терапии РГЖ. Он напомнил, что благодаря неoadъювантной ХТ увеличивается количество больных, у которых можно выполнить органосохраняющее хирургическое вмешательство, выявить чувствительность опухоли к ХТ in vivo, тем самым спрогнозировать ее эффективность в адъювантном режиме. В целом неoadъювантная ХТ показана при опухолях T4 и N2. Однако нет подтверждений ее преимуществ по сравнению с таковыми адъювантной ХТ. В случаях, когда не планируется органосохраняющее лечение, а пациентка в принципе операбельна, неoadъювантную ХТ не проводят.

Доказано, что значимость для увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных при неoadъювантной ХТ имеет только полная морфологическая регрессия опухоли. Кроме того, разные типы РГЖ имеют разную чувствительность к неoadъювантной терапии.

**Назначение неoadъювантной ХТ возможно только при знании молекулярных характеристик опухоли. Современные молекулярно-генетические исследования позволяют предсказать ее эффективность. Если подробную информацию о биологических особенностях опухоли без оперативного вмешательства получить не получается, неoadъювантную ХТ не проводят.**

Панель Oncotype DX, с помощью которой определяется риск рецидива опухоли, также позволяет прогнозировать эффективность неoadъювантной ХТ: чем выше показатель шкалы Recurrence Score данного теста, тем более вероятен полный морфологический ответ. Наименьшую чувствительность к неoadъювантной ХТ имеет люминальный тип А. Самая высокая эффективность неoadъювантной ХТ отмечается при трижды негативном типе РГЖ, который в целом отличается плохим прогнозом; также высока ее эффективность при HER2+ РГЖ. Так, результаты исследования NeoALTO показали, что у больных HER2+ местнораспространенным РГЖ неoadъювантная терапия трастузумабом и лапатинибом в сочетании с паклитакселом по показателю полного патоморфологического ответа более эффективна по сравнению с таковой только трастузумабом и паклитакселом. Недавно полученные результаты анализа этого исследования свидетельствуют о влиянии данного режима на отдаленные результаты лечения, в том числе общую выживаемость. Двойная блокада (трастузумаб + пертузумаб) в сочетании с доцетакселом также оказалась эффективной, позволив достичь полного ответа у 45,8% больных (исследование NeoSPHERE). По мнению ведущих мировых экспертов, в указанных исследованиях первичные конечные точки были успешно достигнуты; наиболее перспективным подходом в лечении HER2+ РГЖ является сочетание антрациклинов и таксанов с трастузумабом, пертузумабом.

**Молекулярно-генетические исследования стали неотъемлемой частью современной онкологии, оказывая существенное влияние на выбор лечения и позволяя предсказать его эффективность. Появляющиеся в распоряжении специалистов новые данные представляют большой интерес.**

UA.HER.14.001

Подготовила Катерина Котенко

## ПРЕСС-РЕЛИЗ



# Роль RAS-мутаций при выборе терапии метастатического колоректального рака

**Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире в структуре онкологической заболеваемости. Примерно у половины пациентов на момент постановки диагноза или позже развивается диссеминация процесса. В настоящее время для лечения метастатического КРР (мКРР) наряду со стандартными химиотерапевтическими режимами применяются две группы таргетных препаратов: моноклональные антитела, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (в Украине зарегистрирован препарат бевацизумаб) либо на трансмембранный рецептор EGFR (цетуксимаб и панитумумаб).**

Применение EGFR-ингибиторов при мКРР целесообразно в тех случаях, когда точно исключено наличие мутаций в генах семейства RAS, за счет которых, несмотря на ингибирование моноклональными антителами, в опухолевых клетках может происходить активация нисходящего сигнального пути RAS/MAPK.

Гены RAS — важные звенья в передаче сигналов от рецептора EGFR в ядро клетки. В группу RAS-мутаций сегодня включают мутации генов KRAS и NRAS. Известно, что мутация KRAS приводит к снижению

ингибирования EGFR моноклональными антителами. Сейчас программа молекулярно-генетической диагностики расширена за счет тестирования на наличие мутации NRAS. В 30-50% случаев аденокарциномы толстой кишки обнаруживают мутацию KRAS и 2-6% — мутацию NRAS. При наличии мутации ген начинает передавать активирующие сигналы даже при отсутствии стимулирующих сигналов со стороны EGFR, что приводит к неконтролируемой опухолевой прогрессии.

Сегодня для назначения любых препаратов из группы EGFR-ингибиторов необходимо определение RAS-мутаций. Пациенты, у которых не проводилось определение наличия мутаций как KRAS, так и NRAS не должны получать терапию ингибиторами EGFR. Кроме того, пациенты, которые ранее были отнесены к группе больных с KRAS дикого типа в экзоне 2, должны быть дополнительно обследованы на наличие мутации RAS любого типа.

Исследование PRIME подтвердило важность KRAS-тестирования для пациентов с метастатическим КРР. Результаты исследования показали, что в группе с диким типом KRAS режим терапии пантумумаб+FOLFOX4 значительно повышал выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с режимом FOLFOX4. В группе с наличием KRAS-мутаций добавление панитумумаба к химиотерапии было связано с достоверным снижением ВБП по сравнению с режимом химиотерапии.

В настоящее время получены данные о том, что воздействие на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor) не определяет статус RAS-мутации. Так, ингибитор VEGF бевацизумаб показан в качестве терапии первой линии при мКРР в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиридина. Назначение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией в первой линии терапии мКРР не требует определения RAS-мутаций, поскольку наличие мутаций не оказывает влияния на эффективность терапии. Бевацизумаб — это биологический препарат, который показал улучшение общей выживаемости в первой и второй линиях терапии и при прогрессировании после первой линии терапии у пациентов с мКРР.

В феврале 2014 г. были озвучены новые рекомендации NCCN, в которых учитывались данные ряда исследований, касающихся разных режимов терапии при мКРР с применением таргетных препаратов. В рекомендациях указано, что применение бевацизумаба у больных мКРР не лимитировано статусом RAS и данный препарат показан как в первой, так и во второй линии терапии мКРР. В то же время мутации RAS являются предиктором негативного ответа на лечение препаратами, относящимися к классу EGFR-ингибиторов. Для обеспечения безопасности пациентов применение анти-EGFR терапии противопоказано до момента, когда диагностические исследования позволят определить статус RAS в экзонах 2, 3, 4 для генов KRAS и NRAS.

Кроме того, по результатам исследования TRIBE, комитет NCCN включил возможность добавления бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI для начальной терапии пациентов с нерезектабельным мКРР (категория 2B), рекомендуя применять данную агрессивную комбинацию у тех пациентов, у которых таким образом есть вероятность достичь резектабельности опухоли.

Целью исследования TRIBE было подтвердить преимущество режима FOLFOXIRI над режимом FOLFIRI при комбинированном назначении с бевацизумабом для лечения мКРР. Результаты исследования показали, что режим FOLFOXIRI+бевацизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (12,2 против 9,7 мес, p=0,0012) и частичный ответ, по сравнению с режимом FOLFIRI+бевацизумаб.

Таргетные препараты открывают новую эру в лечении пациентов с мКРР. Препараты обладают мощной доказательной базой, которая позволяет включать их в авторитетные международные рекомендации по ведению пациентов с КРР. Можно сделать вывод, что выбор таргетной терапии ингибиторами EGFR зависит от статуса RAS-мутации и возможности провести тестирование. В то же время терапия с ингибитором VEGF не требует RAS-тестирования, однако ее эффективность может определять режим выбранной химиотерапии.

Подготовила Катерина Котенко