

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

14 марта в г. Киеве впервые состоялся научно-практический семинар с международным участием «Рак молочной железы: диагностика как основа выбора терапии». В рамках мероприятия были рассмотрены новейшие возможности молекулярной диагностики и персонализированного лечения, обсуждались обновленные рекомендации Американского общества клинических онкологов (ASCO/CAP 2013), Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) и данные, представленные в консенсусе Saint Gallen 2013 года.



О роли морфологической и молекулярно-биологической диагностики в улучшении результатов лечения рака молочной железы (РГЖ) рассказала заведующая патологоанатомическим отделением Киевской городской онкологической больницы, доктор медицинских наук **Любовь Михайловна Захарцева**. По ее словам, в последние годы не только увеличивается распространенность РГЖ, но и изменяется возрастная структура общей популяции пациентов. Все чаще РГЖ выявляют у молодых женщин (в возрасте до 35 лет), у которых заболевание отличается более агрессивным течением и худшим прогнозом. Когда речь идет о выборе терапии при ранних стадиях РГЖ, учет прогностических факторов приобретает особое значение. Впервые четкие критерии, определяющие уровень риска у пациенток с операбельным РГЖ, были представлены в консенсусе Saint Gallen (2005). В нашей стране в стандарт диагностики РГЖ (2007) включен следующий перечень прогностических и предиктивных факторов: размер опухоли, ее гистологическая дифференциация, количество лимфоузлов с метастатическим поражением, наличие рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), амплификация гена HER2, инвазия сосудов по краю опухоли, возраст до 35 лет.

При оценке индивидуального риска у больных РГЖ должен соблюдаться пошаговый алгоритм, включающий оценку клинико-патологоанатомических данных, результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования, а также данных молекулярной диагностики. Наличие ≥ 4 пораженных лимфоузлов даже при небольших размерах первичного опухолевого очага неблагоприятно — общая 5-летняя выживаемость таких больных не превышает 47,1% (M. Trumbull, 2009). У молодых пациенток на ранних стадиях РГЖ частота метастазирования в лимфоузлы выше, чем у пожилых с аналогичными стадиями заболевания. Кроме того, по сравнению с пациентками старшей возрастной группы, у женщин моложе 35 лет почти в 2 раза реже встречается ER/PR-позитивный РГЖ, почти в 8 раз чаще выявляется мутация BRCA1, почти в 2 раза чаще — мутация VEGFR-3; статистически существенных различий между уровнем экспрессии HER2 у пациенток разного возраста не обнаружено. Согласно новым критериям, опухоль считается ER/PR-положительной при наличии позитивной реакции в 1% окрашенных клеток препарата. При подозрении на муцинозный, папиллярный или микроглангулярный РГЖ в обязательном порядке требуется проведение FISH-исследования.

В последние годы большое внимание уделяется оценке прогностического фактора Ki67. По мнению докладчика, такую оценку следует проводить по периферии опухоли, где повышена митотическая активность; данные собственных исследований демонстрируют резкое снижение выживаемости пациенток, когда уровень экспрессии Ki67 превышает 40%.

Актуальными проблемами ИГХ диагностики при РГЖ являются гетерогенность показателей в разных

участках опухоли, изменения показателей в процессе лечения, при метастазах и рецидивах, а также существенное расхождение данных в разных лабораториях (достигающее 20%).

Молекулярно-генетическая диагностика предполагает исследование мутаций генов BRCA1 и BRCA2, а также использование стандартных панелей Mammprint (исследование 70 генов), Oncotype DX (21 ген), Mammostrat (ИГХ исследование 5 антигенов). По словам Л.М. Захарцевой, у больных с наличием мутаций BRCA1/2 реже отмечается экспрессия ER, PR, HER2, чаще — экспрессия p53, Ki67, Bag-1, HER1, CK5/6; статистически значимая достоверная связь отмечена между мутацией BRCA1/2 и экспрессией ER, PR. По данным собственного исследования, представленного докладчицей, в группах пациенток молодого возраста с базальноклеточным раком, у которых присутствуют мутации BRCA1/2 или отсутствуют, выживаемость сопоставима.



Заведующий отделением трансплантации костного мозга Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук **Сергей Викторович Клименко** в выступлении рассмотрел положения обновленных рекомендаций ASCO/CAP (2013), в частности последние подходы к определению HER2-статуса

опухоли. По его словам, после разработки в 2007 г. руководства по HER2-тестированию было опубликовано более 70 новых исследований, дающих основания к пересмотру этого документа. С 2007 г. значительно повысилась аналитическая точность тестов, что существенно уменьшило количество пациентов с потенциальными ложноотрицательными результатами; кроме того, появились новые данные, касающиеся наличия необычных генотипических аномалий HER2, таких как полисомия и моносомия 17 хромосомы и колокализация сигналов HER2, которые изменяют соотношение HER2/CEP17.

При составлении руководства ASCO/CAP (2013) было принято решение вернуться к ИГХ-критерию, согласно которому HER2-положительный статус (3+) устанавливается при наличии $>10\%$ опухолевых клеток с четким мембранным окрашиванием.

В настоящее время алгоритм тестирования HER2 в целом выглядит следующим образом. У пациентки с впервые выявленным РГЖ определяют HER2-статус образца, полученного с помощью пункционной биопсии. Если результат четко положительный или четко отрицательный, дальнейшее тестирование не проводится. При отрицательном результате, расхождении с гистопатологическими данными или неадекватном обращении с образцом необходимо исследовать образец опухоли, полученный при хирургическом вмешательстве. Если результат положительный, в дальнейшем нет необходимости в тестировании. В случае отрицательного результата или наличия сомнений после консультации патолога и онколога, целесообразно провести повторное тестирование другого блока. (Новые алгоритмы, представленные в рекомендациях ASCO/CAP 2013 г. были подробно освещены в Тематическом номере «Онкология», №5-6, 2013 г. — Прим. ред.)

При определении статуса HER2, дополнение ИГХ тестирования методом FISH позволяет избежать необоснованной терапии, отсрочки назначения необходимого лечения, а также необоснованных затрат. Без проведения дополнительного FISH-исследования до 18% больных могут получать таргетную терапию необоснованно и до 10% пациенток, наоборот, не получают необходимого лечения. Преимуществами использования ИГХ исследования являются возможность проведения анализа большого количества образцов одновременно, минимальная длительность исследования, доступность

метода и легкость интерпретации результатов. В то же время ИГХ метод — количественный, поэтому должен тщательно контролироваться, незначительные отклонения от протокола изменяют его чувствительность и специфичность. Кроме того, интерпретация данных ИГХ исследования субъективна и очень зависит от опыта исследователя, тогда как интерпретация результатов при FISH объективна и достаточно точна.



Врач-патоморфолог, ведущий специалист клиники «Борис» **Александр Викторович Григорук** посвятил выступление реализации полностью автоматических методов гибридной in situ и ИГХ с помощью нового аппаратного обеспечения (Roshe/Vertana). По его словам, согласно современным стандартам, HER2-статус рекомендуется

определять в первичных, рецидивирующих и метастатических опухолях. Без проведения ИГХ исследования пациентка с РГЖ не может считаться правильно диагностированной; часто необходимо дополнительно использовать метод FISH-гибридизации. Докладчик напомнил, что в основе последнего лежит принцип комплементарности нуклеиновых кислот, тогда как в основе метода ИГХ — реакция антиген-антитело. Преимущество стандартизированных аппаратных методов диагностики заключается в первую очередь в воспроизводимости результатов, обеспечении более высокой чувствительности и специфичности по сравнению с неаппаратными (ручными) методами. Кроме того, благодаря автоматизации высвобождается рабочее время персонала, исключается человеческий фактор. Возможности аппарата Roshe/Vertana позволяют получить и предоставить результат пациентке в день получения образца. В аппарате используется метод двойного окрашивания.

В завершение выступления докладчик обсудил с коллегами примеры анализа конкретных препаратов; продемонстрировал различия при использовании разных протоколов исследования, доступных на аппарате Roshe/Vertana, а также особенности оценки полученных результатов.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор **Алексей Алексеевич Ковалев** рассмотрел основные подходы к диагностике и лечению разных молекулярных подтипов РГЖ, подчеркнув, что молекулярная гетерогенность опухолей молочной железы

четко коррелирует с клинической гетерогенностью и влияет на прогноз. Например, ER+ подтипы РГЖ характеризуются поздним поражением лимфоузлов, более редким развитием висцеральных метастазов, склонностью к метастазированию в кости, чувствительностью и устойчивостью к гормональной и химиотерапии (ХТ). Соответственно, РГЖ со статусом HER2+ характеризуется ранним поражением лимфоузлов, высоким риском развития висцеральных метастазов, устойчивостью к гормональной и ХТ; наличие данного подтипа является основным показанием к назначению терапии трастузумабом. Третьи негативный РГЖ отличается чувствительностью к первой линии ХТ, последующим развитием химиорезистентности и т.д.

Накопленные новые научные данные дают основания полагать, что в ближайшее время классификация РГЖ претерпит существенные изменения, отображающие роль новых маркеров в определении прогноза и подходов к терапии. За счет чрезвычайной нестабильности генома РГЖ характеризуется сильной изменчивостью даже в рамках одного из известных на сегодня подтипов. Например, уже выделяют два подтипа HER2+ РГЖ: первый характеризуется высоким уровнем

экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста HER3 и EGFR4, второй – высоким уровнем экспрессии маркеров, характерных для люминального подтипа («люминальный HER2-позитивный РГЖ»).

В феврале 2014 г. опубликована новая классификация РГЖ, учитывающая эволюционный принцип развития опухолей, в соответствии с которым разные подтипы опухолей формируются из первичных 11 типов стволовых опухолевых клеток (S. Santagata, A. Thakkar, A. Ergonul et al., 2014).

Предполагается, что будущее в классификации опухолей – за сочетанием патоморфологических и молекулярных критериев, таким образом, информационный разрыв между патологами и клиницистами должен быть сведен к минимуму. Для получения адекватного патоморфологического заключения клиницистам важно соблюдать правила проведения биопсии и фиксации тканей опухоли: в частности, в заключении должно быть указано время фиксации (известно, что при несвоевременной фиксации рецепторный статус опухоли может измениться, вплоть до противоположного). Артефакты, а также любые погрешности окраски мешают адекватно оценить уровень мембранной экспрессии, в этих случаях анализ следует отклонить. При наличии в биоптате очагов некроза адекватно определить показатели экспрессии любых маркеров также представляется невозможным. Кроме того, следует учитывать, что примерно в 20% случаев могут быть получены ложные результаты при определении HER2-статуса, даже при использовании новейших технологий. Прежде всего, это касается случаев внутриопухолевой гетерогенности: если в новообразовании одновременно присутствуют HER2-положительные и HER2-отрицательные участки, результат анализа будет зависеть от того, откуда именно получен биоптат.

В настоящее время тестирование HER2 производится в тканях первичной опухоли, при рецидивах и метастазировании. При прогрессировании HER2+ РГЖ биопсия с повторным исследованием тканей метастаза или рецидива является обязательной.

При принятии решения о дальнейшем лечении нельзя основываться на данных, полученных для первичной опухоли, поскольку речь может идти как об изменении рецепторного статуса, так и о появлении под видом метастаза принципиально нового опухолевого очага, имеющего другой фенотип. В настоящее время существуют разные модели метастазирования; согласно наиболее прогрессивной из них, опухоль начинает метастазировать еще на доклинических этапах. То есть развитие первичного очага и метастазов происходит параллельно, что может обуславливать у них разный молекулярный фенотип.

Как известно, адьювантная терапия направлена на ликвидацию минимальной остаточной опухолевой болезни, которая представлена циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), микрометастазами и клетками, находящимися в покое. Определение ЦОК должно стать важным показателем эффективности лечения: показано, что их выявление после завершения адьювантной ХТ ассоциировано с повышением риска рецидива в 4 раза (т. е. общий риск рецидива достигает 70%). Сегодня известно, что ЦОК также неоднородны, что имеет большое прогностическое значение. Так, в кровотоке могут присутствовать клетки в состоянии апоптоза, одиночные спящие опухолевые клетки, циркулирующие опухолевые эмболы, у которых к тому же может быть другой молекулярный фенотип по сравнению с первичным опухолевым очагом. Уже сегодня с учетом результатов молекулярно-генетического анализа ЦОК, выделенных из крови больного, можно изменить подход к лечению.

Получены интересные данные о целесообразности проведения неадьювантной и адьювантной терапии трастузумабом у больных HER2- фенотипом первичной опухоли, у которых в кровотоке выявлялись циркулирующие опухолевые клетки с HER2+ фенотипом.

Зарубежный гость конференции, польский патоморфолог профессор Włodzimierz T. Olszewski поделился опытом определения HER2-статуса при карциноме грудной железы. Докладчик напомнил, что определение прогностических факторов имеет особое значение при небольшом размере опухолевого очага, когда результаты патоморфологического исследования должны помочь хирургу оценить объем последующего хирургического



вмешательства. Гистологические подтипы также могут помочь определиться с подходом к неoadьювантной терапии при большом объеме первичной опухоли. Специалистам, которые осуществляют биопсию, важно помнить, что фиксация образца должна длиться до 48 ч и крайне важно придерживаться этого стандарта.

Согласно новым рекомендациям все случаи РГЖ должны обязательно проходить тестирование на HER2. В эру персонализированного лечения специалисты часто находятся перед выбором, какой аналитический метод выбрать (ИГХ исследование, иммуноцитохимию (ИЦХ) и/или метод FISH), а также в какой лаборатории его проводить.

В Польше создан единый реестр, в который вносят результаты всех исследований, проведенных в разных лабораториях на территории страны. Проводят ежегодные конференции патологов, серьезно отслеживают качество производимых исследований. Как известно, наличие ошибок со стороны патологов обычно связано с недостатком опыта, поэтому целесообразно сосредоточение усилий по созданию крупных лабораторных центров, которые проводят большое количество анализов в год.

Достаточным опытом для проведения молекулярно-генетических исследований обладают лаборатории, которые в год осуществляют не менее 300 ИЦХ анализов и не менее 100 – анализов по методу FISH. При получении отрицательного результата ИГХ или ИЦХ анализов повторяют с использованием метода FISH.

В Польше на 38 млн населения ежегодно выявляют около 14,5 тыс. случаев РГЖ, однако количество проводимых тестов на определение HER2-статуса намного выше, поскольку проводится также анализ метастатической ткани, которому уделяется большое внимание (особенно при развитии метастазов после 5 лет от начала заболевания).

По состоянию на 2014 г. в Польше работают 28 лабораторий, которые проводят ИЦХ, из них 10 центров осуществляют анализ по методу FISH. За год в крупных лабораториях проводят в общей сложности около 3 тыс. тестов для определения HER2-статуса при РГЖ. О достижении высокого уровня проведения молекулярно-генетических анализов свидетельствуют данные исследования, в рамках которого польские патологи определяли HER2-статус опухолей в 5 тыс. образцов РГЖ; повторное исследование образцов независимыми экспертами подтвердило ранее полученные данные.



Ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), доктор медицинских наук Елена Владимировна Артамонова в формате вебинара рассказала о возможностях лекарственной терапии метастатического РГЖ (мРГЖ). В частности,

достигнуты большие успехи при использовании двойной блокады рецепторов к эпидермальному фактору роста таргетными препаратами (трастузумаб + пертузумаб) в сочетании с доцетакселом при HER2+ мРГЖ. Уже первый анализ результатов известного исследования CLEOPATRA (2011) показал, что двойная блокада достоверно увеличивает не только выживаемость без прогрессирования (абсолютные различия по этому показателю между группами достигли 6 мес), но и общую выживаемость больных. Кроме того, показано, что использование двойной блокады не сопровождалось заметным увеличением токсичности лечения, даже отмечена меньшая кардиотоксичность данного режима по сравнению с терапией только трастузумабом. Недавно проведенный анализ выживаемости показал: что через 3 года наблюдения уровень медианы общей выживаемости в группе, получавшей комбинацию трастузумаба с пертузумабом, еще не достигнут (живы 66% пациентов). Немаловажно, что проведенный в рамках исследования анализ подгрупп показал, что предшествующая неoadьювантная терапия трастузумабом не снижает эффективности применения двойной блокады в первой линии терапии мРГЖ.

Согласно действующим рекомендациям после первого прогрессирования HER2+ мРГЖ у больных, получавших ранее комбинацию ХТ с трастузумабом,

продолжение терапии трастузумабом является эффективным вариантом лечения и дает явные клинические преимущества по сравнению с прекращением его применения и переходом на капецитабин. Таким образом, при первом прогрессировании можно продолжать терапию трастузумабом с отменой цитостатика, при дальнейшем прогрессировании – перевести пациента на комбинацию лапатиниба с капецитабином. Кроме того, недавнее исследование показало, что лапатиниб может восстанавливать чувствительность клеток мРГЖ к терапии трастузумабом. Так, возврат к трастузумабу после терапии лапатинибом обеспечивал контроль заболевания у 42% пациенток, медиана общей выживаемости у больных, которые ранее уже получили две линии терапии, составила 19 мес.

Анализ канцер-регистра США показал, что до того, как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило препарат трастузумаб, медиана продолжительности жизни больных HER2+ мРГЖ составляла 13 мес; после одобрения трастузумаба в первой линии терапии данный показатель увеличился до 28 мес, а при одобрении нескольких режимов терапии с участием трастузумаба – до 47 мес.

Новые возможности для терапии при прогрессировании мРГЖ предоставляет препарат T-DM1 (конъюгат трастузумаба и высокотоксичного химиопрепарата эмтанзина). В настоящее время эффективность препарата T-DM1, сочетающего в себе свойства моноклонального антитела и цитостатика, подтверждена в преодолении резистентности к трастузумабу. В исследовании III фазы EMILIA при использовании T-DM1 во второй линии терапии достигнуты значимые преимущества в выживаемости при низкой токсичности лечения и высокой частоте и длительности объективного ответа (по сравнению с комбинацией лапатиниб + капецитабин). В 2013 г. были озвучены результаты применения у больных мРГЖ, которые до этого получили не менее 2 режимов анти-HER2-терапии, препарата T-DM1 (по сравнению с терапией по выбору врача) с обязательным включением трастузумаба, лапатиниба и таксана. И хотя при прогрессировании заболевания пациенток контрольной группы переводили на препарат T-DM1, более ранняя возможность применения конъюгата показала существенные преимущества в отношении выживаемости. Кроме того, частота полных и частичных регрессий опухолей в группе T-DM1 достигла 31%, а снижение риска смерти составило 46%.

В рекомендациях NCCN 2013 г. в качестве предпочтительных режимов первой линии терапии HER2+ мРГЖ названы: комбинация таксана с трастузумабом и пертузумабом (категория I) либо комбинация паклитаксела с трастузумабом и пертузумабом (категория II). В качестве других рекомендуемых вариантов лечения по-прежнему фигурирует ХТ в сочетании с трастузумабом. Для второй линии терапии предлагается монотерапия препаратом T-DM1.



Заведующий отделением хирургии Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникусько представил доклад о месте анти-HER2-терапии в адьювантной терапии РГЖ в соответствии с международными рекомендациями. Говоря о последнем консенсусе Saint Gallen (2013 г.), докладчик отметил, что, по сравнению с 2011 г., заметно изменились подходы к молекулярной диагностике рака. Так, претерпела изменения классификация ранее выделенных типов РГЖ, в особенности люминального типа А (для его определения сейчас обязательно наличие одновременной экспрессии ER+ и PR+, причем уровень экспрессии PR должен превышать 20%, при Ki67 – не менее 20%). В свою очередь, в рамках базального, мезенхимального и люминального типов рака были выделены новые подтипы, которые имеют определенные суррогатные биомаркеры, определяющиеся при выборе неoadьювантной ХТ. Кроме того, был поднят вопрос о необходимости стандартизации диагностических лабораторий и обязательном их участии в программе обеспечения качества.

В контексте исследования гетерогенности опухолей, при принятии консенсуса Saint Gallen сравнивались возможности стандартных диагностических панелей; признано, что 21-генной сигнатуры достаточно для решения вопросов о необходимости проведения ХТ.

Продолжение на стр. 8.

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 неоадъювантной терапии РГЖ. Он напомнил, что благодаря неоадъювантной 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 неоадъювантная 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, неоадъювантную ХТ не проводят.

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

Назначение неоадъювантной 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, неоадъювантную ХТ не проводят.

Панель Oncotype DX, с помощью которой определяется риск рецидива опухоли, также позволяет прогнозировать эффективность неоадъювантной ХТ: чем выше показатель шкалы Recurrence Score данного теста, тем более вероятен полный морфологический ответ. Наименьшую чувствительность к неоадъювантной ХТ имеет люминальный тип А. Самая высокая эффективность неоадъювантной 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 неоадъювантная 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/МАРК.

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