ИНТЕРВЬЮ С ПАТОЛОГОМ – ПРОФ. Г.А. РАСКИН С.3

РМЖ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ С.5

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РМЖ С.7

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РМЖ С.10

WWW.CANCERGENOME.RU НОВАЯ ПЛАТФОРМА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 02 • 2019

В 2019 ГОДУ В РОССИИ ПРОЙДУТ 2 МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕРОПРИЯТИЯ – САММИТ ESMO И КУРС ASCO ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) является партнером и локальным организатором международных мероприятий - онкологического саммита Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Международного курса по паллиативной онкологии (IPCW) Американского общества клинической онкологии (ASCO).

Саммит ESMO-RUSSCO состоится в Казани, 10-11 июня 2019 года. Программа будет разделена на 4 блока по нозологиям: рак молочной железы, онкогинекология, рак легкого и опухоли желудочно-кишечного тракта. В каждом блоке запланированы 3-4 лекции с обзором самых важных и новых исследований, изменивших подходы к лечению злокачественных новообразований. После лекций эксперты представят клинические случаи, которые будут разобраны с аудиторией. Сессия завершится дискуссией панели экспертов. В саммите планируется участие Президента ESMO Джозепа Табернеро и Председателя RUSSCO С.А. Тюляндина, а также известных специалистов - Андреса Сервантеса, Рольфа Стахеля, Мансура Мирзы и других. Регистрация открыта на сайте RosOncoWeb.

ASCO ежегодно в одной из стран проводит Международный курс по паллиативной онкологии (IPCW). В 2019 году местом проведения была выбрана Россия. IPCW состоится во Владивостоке 12-15 сентября и продлится 3,5 дня. Практический курс включает лекции и занятия в группах. Целью IPCW является внедрение полученных знаний в области паллиативной онкологии в ежедневную практику. На курсе будут рассмотрены такие вопросы как боль и принципы обезболивания, психологические расстройства (дистресс) у онкологических больных, одышка, тошнота и рвота, анорексия/кахексия, запоры, диарея, бессонница/проблемы сна, делирий, комплементарная терапия и духовное попечительство, питание и гидратация. Отдельное внимание будет уделено подготовке к смерти больных терминальной стадии, а также работе с родственниками. Специальные сессии будут включать обучающие лекции - как правильно оценивать симптомы и качество жизни, как сформировать мультидисциплинарную команду, занимающуюся паллиативной онкологией, как правильно планировать паллиативную помощь. В связи с тем, что курс предполагает индивидуальные занятия, количество участников составит не более 60 человек, отбор будет проводится на конкурсной основе.

ЛЕТРОЗОЛ НЕЗНАЧИТЕЛЬНО ЛУЧШЕ ТАМОКСИФЕНА В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РМЖ У ПАЦИЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ BIG 1-98

Опубликованы обновленные результаты исследования 3 фазы Breast International Group (BIG) 1-98, которые отражают период наблюдения в 12,5 лет (оригинальное исследование – 8 лет). По-прежнему сохраняется тенденция к тому, что адъювантная терапия летрозолом лучше тамоксифена по показателям общей и безрецидивной выживаемости, хотя эти различия не достигают статистической значимости. В первые 10 лет летрозол лучше тамоксифена в отношении профилактики контралатерального рака молочной железы (РМЖ), хотя в последующие 10 лет преимущество переходит к тамоксифену.

BIG 1-98 – двойное слепое исследование 3 фазы с 4 рукавами, в котором сравнивали адъювантную гормональную терапию тамоксифеном и летрозолом в течение 5 лет и их последовательное назначение (2 года один препарат, 3 года другой) у больных ранним гормонозависимым РМЖ в постменопаузе. Авторы исследования продолжили долгосрочное наблюдение, собирая данные по выживаемости, статусу заболевания и нежелательным явлениям.

Медиана наблюдения составила 12,6 лет. Всего в исследовании приняли участие 8010 пациенток, из них 4433 были живы и продолжили наблюдаться. Для группы, которая получала летрозол или тамоксифен в монотерапии, было обнаружено, что летрозол незначительно снижает риск рецидива на 9% (отношение рисков 0,91; p=0,08). Этот эффект летрозола сохранялся на протяжении всего времени, хотя магнитуда в пользу летрозола несколько снизилась по сравнению с показателями после 8 лет наблюдения. Отношения рисков для других конечных точек эффективности (общая выживаемость, время до появления отдаленных метастазов, время до развития РМЖ) были примерно такими же, как и в предыдущем исследовании. Летрозол незначительно снижал риск смерти от РМЖ на 11% (ОР 0,89; p=0,20).

Отношения рисков для летрозола и тамоксифена были примерно одинаковыми для всех пациентов вне зависимости от первичного статуса лимфоузлов. Однако, как и ожидалось, абсолютные показатели свидетельствовали в пользу летрозола, особенно в когорте пациентов с пораженными лимфоузлами. Эффективность летрозола и тамоксифена в отношении частоты развития контралатерального РМЖ в значительной степени зависела от времени: в первые пять лет ОР 0,62; с 5 до 10 лет – ОР 0,47; более 10 лет – ОР 1,35 (p=0,005).

За время наблюдения в группе тамоксифена отмечен рост заболеваемости вторыми видами рака (не РМЖ) на 18%, в большей степени за счет большего количества случаев рака эндометрия еще по данным оригинального исследования (138 пациентов в группе летрозола, 163 в группе тамоксифена в оригинальном исследовании; 38 пациентов в группе летрозола и 37 в группе тамоксифена в обновленном исследовании).

При анализе нежелательных явлений не выявлено значительной разницы в количестве случаев остеопороза/остеопении в группах летрозола и тамоксифена, равно как и инфарктов миокарда и цереброваскулярных событий. В группе летрозола, однако, чаще встречались другие сердечно-сосудистые осложнения: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, наджелудочковая аритмия, недостаточность клапанов и тромбоэмболии.

Что касается групп, когда режимы адъювантной гормональной терапии последовательно сменялись, то результаты, полученные в группе летрозол 2 года, далее тамоксифен 3 года, очень похожи на данные группы монотерапии летрозолом в течение 5 лет. Например, кумулятивная встречаемость рецидивов колебалась в рамках 1% на протяжении всего времени наблюдения: 12,3% против 12,6% через 5 лет, 26,0% против 26,8% через 10 лет, 35,5% против 36,2% через 14 лет. Это, пожалуй, значит, пишут авторы исследования, что тамоксифен может быть хорошим партнером для летрозола в случаях, когда пациенты не хотят продолжать гормональную терапию ингибиторами ароматазы из-за нежелательных явлений.

Авторы исследования не делают однозначных выводов. Поскольку различия в эффективности летрозола и тамоксифена не достигли статистической значимости, речь идет только о тенденции. Кроме того, авторы отмечают, что на отдаленные результаты мог оказать влияние и тот факт, что многие пациентки на момент анализа довольно сильно постарели и достигли 70-80 лет (средний возраст на момент включения – 61 год). Многие из этих женщин имеют повышенный риск смерти вне зависимости от предшествующего РМЖ. Таким образом, на преимущество летрозола могли оказать влияние именно сокращение популяции исследования за счет интеркуррентных смертей.

Источник:

Thomas Ruhstaller, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. Journal of Clinical Oncology 37, no. 2 (January 2019), P.105-114.

ИНТЕРВЬЮ С ПАТОЛОГОМ. В ФОКУСЕ – РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Раскин Григорий Александрович

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

– Насколько важно дифференцировать специальные типы рака молочной железы от неспециального (протокового)?

– Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная группа заболеваний, и помимо неспециального типа (протокового, самого частого) имеется достаточно большое количество специальных типов. Самый частый из них – это дольковый рак, но кроме него это и муцинозный, и аденокистозный, и подобный фиброматозу, и многие другие. Каждый из специальных типов РМЖ – это относительно редкая нозология, частота заболеваемости варьирует от 0,1% до 5% всего РМЖ, но все вместе они составляют 20-25% РМЖ, а это уже достаточно внушительная цифра. В последнее время все больше обращают внимание на основные иммуногистохимические (ИГХ) параметры: рецепторы к эстрогенам, прогестерону, Ki-67, HER2/neu, и все меньше на гистологический вариант опухоли. Причем как патологи не выявляют специальные типы, так и клиницисты зачастую игнорируют их в случае их обнаружения. А это приводит к неприятным последствиям: так, например, аденокистозный рак или подобный фиброматозу по иммунофенотипу с «тройным негативом» являются опухолями низкой степени злокачественности и в большинстве случаев не требуют никакого лечения, кроме хирургического. Дольковый рак, с одной стороны, характеризуется сохранной экспрессией рецепторов к гормонам, низким индексом Ki-67, отсутствием HER2, но с другой стороны склонен к диссеминации, поздним рецидивам. И если сравнить специфическую выживаемость у дольнового рака и неспециального типа, то в первые 10 лет она будет выше у дольнового рака, а в последующие годы – у неспециального типа. Ряд исследований показал, что дольковый рак малочувствителен к АПХТ и НАПХТ, зато хорошо отзывается на антигормональную терапию и анти-CDK4 препараты. Дольковый рак легко идентифицировать при помощи ИГХ-исследования Е-кадхерина. Кроме того, диагноз дольковый РМЖ периодически ставится на метастазах в висцеральных органах. Надо понимать, что клетки дольнового рака напоминают перстневидные и зачастую принимаются за перстневидноклеточный рак желудка или толстой кишки при биопсии данных органов. Мы у женщин при перстневидноклеточном раке добавляем в диагностическую панель антитела к эстрогеновым рецепторам или Gata 3, чтобы не пропустить метастаз дольнового РМЖ.

– Какие дополнительные иммуногистохимические маркеры, кроме общепринятой «четверки», перспективны при РМЖ?

– Во-первых, это диагностические маркеры, которые помогают правильно поставить диагноз. Как уже было сказано, это Е-кадхерин, экспрессия которого исчезает при дольковом раке и сохраняется при неспециальном типе. Андрогеновые рецепторы, которые имеют важное значение для диагностики апокриновой дифференцировки. Кроме того, определение андрогеновых рецепторов имеет и перспективное предиктивное значение в опухолях с «тройным негативом»: в настоящее время ведется большое количество исследований препаратов, направленных на андрогеновые рецепторы при РМЖ. Также, на мой взгляд, андрогеновые рецепторы целесообразно определять в тех случаях, когда гистологическая картина РМЖ похожа на «тройной негатив» (то есть опухоли высокой степени злокачественности), но при этом мы выявляем слабую реакцию на эстрогеновые рецепторы. В настоящее время мы вынуждены отмечать позитивную реакцию, даже если 1% клеток имеет низкую экспрессию рецепторов к гормонам. В таких случаях я часто добавляю комментарий, что данная экспрессия имеет сомнительное клиническое значение, негативная реакция на андрогеновые рецепторы может быть дополнительным доводом в такой ситуации. Выявление миоэпителия необходимо для дифференциальной диагностики инвазивного рака инеинвазивных поражений (рак in situ, склерозирующий аденоз и т.д.). В своей лаборатории мы используем CK14 и p63. Гистологическая картина может быть крайне обманчива. Мы периодически получаем материал на исследование, в котором просят выполнить FISHHER2, то есть уже поставлен диагноз инвазивного рака и определен статус HER2 как сомнительный (2+), а оказывается, что это рак in situ, а иногда и вовсе доброкачественное поражение по типу склерозирующего аденоза. И наоборот, иногда морфологическая картина маскируется под рак in situ, а оказывается инвазивным раком.

– Как часто при раке in situ просят определять все маркеры, включая прогестероновые рецепторы, HER2, Ki-67?

– Это интересная проблема. По рекомендациям ВОЗ 2012 года (последнее издание по РМЖ) имеет значение определение только рецепторов к эстрогену и только при протоковом раке in situ. Остальные маркеры определять нецелесообразно. Это не говорит о том, что мы не можем их определить, тот же рак in situ чаще экспрессирует HER2, чем инвазивный, только это не несет никакой клинической информации. Однако постоянно к нам приходят пациенты с просьбой определить у них и все остальные маркеры. Иногда приходится выполнять исследование с пометкой, что оно не имеет клинического значения. Дольковый рак in situ – это отдельная история. Если протоковый рак in situ – это все-таки показание к операции, то при дольковом in situ можно ограничиться наблюдением. Правда это относится только к классическому его варианту, в случае плеоморфного варианта дольнового рака in situ в основном прибегают к более агрессивной тактике.

– А что относительно маркеров для иммунотерапии, таких как MMR/MSI и PD-L1 при РМЖ?

– Дефицит системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) – это редкое событие при раке молочной железы, по данным различных источников составляет 1-2% всего РМЖ. Насколько целесообразно протестировать 100-200 пациентов для того, чтобы найти 1-2 пациентов, чувствительных к анти-PD1 терапии, достаточно сложный вопрос. К нам периодически обращаются с такой просьбой, особенно в случае агрессивного РМЖ, резистентного к стандартным схемам лечения, пока ни одного случая не выявили. Но если с дефицитом MMR более или менее понятно, простой ИГХ-анализ 4 маркеров (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1), выпадение экспрессии двух из них является показанием к анти-PD1 терапии в США, а скоро и в России, то с PD-L1 – более сложная ситуация. Мое личное мнение, что PD-L1 имеет хорошее предиктивное значение в случае его экспрессии более 50% опухолевых клеток. Буквально в момент записи данного интервью мы выявили в рецидиве метапластического РМЖ, который лечили всеми возможными способами, экспрессию PD-L1 в 70% опухолевых клеток. Я надеюсь, что выявленный показатель поможет пациентке.

– Есть какие-то особенности морфологического исследования молочной железы в России?

– Это вопрос, чтобы спуститься с небес на землю. В настоящее время практически каждая вторая патологоанатомическая лаборатория в России оснащена иммуноавтостейнерами последнего поколения. И это здорово, это стандартизация исследования, так как в таком иммуноавтостейнере все происходит через штрих-коды, система закрытая, что минимизирует человеческий фактор. Но один момент: многие обладатели таких чудо-машин не имеют нормальных микротомов, или лаборантов, или пренебрегают режимом фиксации-проводки, или все вместе взятое. В итоге, когда к нам присылают на пересмотр препараты, в том числе выполненные на суперсовременном иммуноавтостейнере, то оценить их иногда практически невозможно. Значительно же проще купить автомат и начать делать современные исследования, чем налаживать работу всей морфологической службы у себя в учреждении. Мне вспоминаются истории с телемедициной в отношении патологической анатомии, когда ряд учреждений решил закупить сканеры гистологических препаратов для их дистанционной консультации. Идея в принципе неплоха, только для этого надо иметь препараты, которые поместятся в сканер, да еще и достаточного качества, чтобы их можно было оценить. А самый дешевый сканер стоит как 3-4 хороших микротома. Поэтому, когда мы говорим о высоких материях: маркеры для иммунотерапии, онлайн консультации гистологических препаратов и так далее, то меня иногда разбирает смех. И это мы обсуждаем РМЖ, где более или менее все привыкли, что будет выполнено ИГХ-исследование и поэтому относительно внимательно относятся к биопсийному или операционному материалу, а если мы начнем обсуждать толстую кишку или желудок, где раньше никогда не проводилось ИГХ-исследование, то там открываются совсем другие реалии.

РМЖ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ СВЯЗАНЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОЗДНЕГО РЕЦИДИВА ПРИ ГОРМОНОЗАВИСИМОМ РМЖ

При гормонозависимом HER2-негативном раке молочной железы (РМЖ) больные, у которых обнаруживали циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), имеют более высокий риск позднего рецидива. Частота рецидивов составила 21,4% в ЦОК-позитивной группе и 2,0% в ЦОК-негативной группе.

Joseph Sparano и соавт. опубликовали в JAMA Oncology результаты подгруппового анализа исследования 3 фазы E5103. В анализ попали 547 пациенток с HER2-негативным РМЖ высокого риска. У всех них не было клинических признаков рецидива в течение 4,5-7,5 лет после первичного хирургического лечения и адъювантной химиотерапии на основе АС + паклитаксела с бевацизумабом или плацебо. Риск рецидива определяли на основании следующих факторов: вовлечение по крайней мере одного подмышечного или парастернального лимфоузла, эстрогенонезависимая опухоль диаметром более 1 см, эстрогенозависимая опухоль более 5 см, эстрогенозависимая опухоль более 2 см с риском рецидивирования по данным Oncotype DX более 11. Образцы крови были получены для анализа на ЦОК примерно через 5 лет после диагноза. При концентрации ЦОК ≥1 на 7,5 мл крови образец считался положительным.

Из 547 пациенток, включенных в анализ, ЦОК обнаружили у 8 (4,1%) из 193 пациенток с гормононезависимым РМЖ, поздний рецидив был зарегистрирован у 1 пациентки. Еще 1 больная с рецидивом была ЦОК-негативной. Среди пациенток с гормонозависимым РМЖ (всего 353) ЦОК обнаружили у 18 (5,1%), у 23 из них (6,5%) был клинический рецидив. У 7 (30,4%) из 23 пациенток ЦОК обнаружили в среднем за 2,8 лет до клинического рецидива. Частота рецидивов составила 21,4% (7 рецидивов на 32,7 человеко-лет) в ЦОК-позитивной группе против 2,0% (16 рецидивов на 796,3 человеко-лет) в ЦОК-негативной группе. При многофакторном анализе присутствие ЦОК в крови было независимо связано со значительно большим риском рецидива при гормонозависимом РМЖ (отношение рисков 13,1).

Чтобы вовремя выявлять пациентов с высоким риском рецидива, нужны соответствующие биомаркеры. «Рецидивы через 5 лет и более после постановки диагноза относят к поздним, на них приходится приблизительно половина всех рецидивов гормонозависимого РМЖ. В тоже время такие рецидивы у пациентов с гормононезависимым раком менее распространены», – пишут авторы статьи. Авторы считают, что подгрупповой анализ E5103 показал, что присутствие в крови ЦОК через 5 лет после диагноза может служить независимым фактором прогноза позднего рецидива.

Авторы исследования признают, что 2,6 года – относительно короткий срок наблюдения для гормонозависимого РМЖ. Возможно, что за более длительный период наблюдения можно было бы выявить большее количество рецидивов и в ЦОК-негативной группе. Также авторы отмечают, что на момент заборы образцов крови для анализа большинство пациенток получали гормонотерапию. Дизайн исследования не позволяет сделать вывод, что ЦОК-негативные пациенты могут быть освобождены от гормонотерапии из-за низкого риска рецидива. Из-за того, что забор образцов крови проводили только однократно через 4,5-7,5 лет после диагноза, нельзя сделать вывод о том, как ЦОК можно использовать для определения индивидуальной тактики динамического наблюдения. Наконец, в исследование E5103 не включали пациенток с экспрессией HER2, хотя в случае гормонозависимого РМЖ у них также высокий риск рецидива.

Негативные результаты исследования E5103 совсем недавно были опубликованы в Journal of Clinical Oncology. Исследование показало, что добавление бевацизумаба к адъювантной химиотерапии на основе последовательного антрациклин-таксанового режима не улучшило показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ) высокого риска. Кроме того, очень много пациентов прекратили принимать бевацизумаб раньше срока.

Источники:

1. Joseph Sparano, et al. Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA Oncol. Published online: July 26, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2574.

2. Matthew Stenger. Circulating Tumor Cells and Late Recurrence in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. The Asco Post. Posted: August 13, 2018.

3. Kathy D. Miller, et al. Double-Blind Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy With and Without Bevacizumab in Patients With Lymph Node-Positive and High-Risk Lymph Node-Negative Breast Cancer (E5103). Journal of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2028.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РМЖ ОПРЕДЕЛЯЮТ ШЕСТЬ ПРОТЕИН-КИНАЗ

В исследовании, опубликованном в Nature Communications, ученые из Spanish National Cancer Research Centre (CNIO) предложили новые маркеры для определения вероятности развития рецидива тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Это шесть протеин-киназ, функциональная активность которых определяет эволюцию ТНРМЖ.

Ученые изучили опухоли 34 больных ТНРМЖ, чтобы определить биохимические маркеры активации белков в опухоли. Чтобы увеличить шансы обнаружить различия для плохого и хорошего прогноза, были отобраны биопсии пациентов, у которых был рецидив в течение первых 3 лет после лечения, и тех, кто жил без признаков болезни 12 и более лет. В итоге были выявлены специфические комбинации белков, свойственные пациентам, у которых развиваются рецидивы. Эти белки активируются посредством протеин-киназ, и исследователи выделили шесть основных.

Данные были подтверждены на клиническом примере 113 пациентов с ТНРМЖ. Их разделили на две группы. Для первой группы (81 человек, 71%) была характерна высокая активность любой из выделенных киназ, для второй (32 случая, 29%) – низкая. Относительная частота развития рецидива составила 47% и 6,5% при медиане наблюдения более 12 лет. Медиана времени до развития рецидива составила 9 лет в первой группе и не была достигнута во второй.

Количество активированных киназ у пациентов различалось. Ученые выявили 38 возможных вариантов активности этих белков. При отсутствии активации любой из киназ 12-летняя безрецидивная выживаемость составляла более 93%. В остальных 37 случаях, когда была активна хотя бы одна из шести, риск развития рецидива возрастал в 9 раз. Примечательно, что уже существуют препараты, активные в отношении этих киназ. Исследователи изучили активность 15 различных комбинаций препаратов на ксенографтах пациентов и в 99,3% случаев добились терапевтического эффекта.

Для ТНРМЖ характерно большое количество мутаций, профиль которых индивидуален для каждого из пациентов. По этой причине авторы данного исследования решили изучать не нарушения в работе генов, а протеом – белки, синтез которых они регулируют. «До настоящего времени нельзя было установить связь между определенными мутациями у пациентов с ТНРМЖ и прогнозом или вероятностью ответа на лечение, – говорит Miguel Ángel Quintela, директор Breast Cancer Clinical Research Unit в CNIO и ведущий автор исследования. – Мы впервые показали, что протеомика может предсказывать эволюцию ТНРМЖ и предложить специфическое лечение для клинических исследований». Кроме того, авторы исследования предлагают инструменты для выявления активированных протеин-киназ в рутинной клинической практике.

Источники:

1. Ivana Zagorac, Sara Fernandez-Gaitero, et al. In vivo phosphoproteomics reveals kinase activity profiles that predict treatment outcome in triple-negative breast cancer. Nature Communications. 2018. Vol.9, Article №3501.

2. The ASCO Post. Proteomics May Be Used to Predict Treatment Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. Posted: September 7, 2018.

ТРОЙНОЙ НЕГАТИВНЫЙ РМЖ ПРЕДЛАГАЮТ ЛЕЧИТЬ ЭСТРАДИОЛОМ

Группа ученых из Mayo Clinic считает, что эстрадиол может быть новым препаратом для лечения некоторых больных тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Результаты своей работы они опубликовали в Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

«Для ТНРМЖ характерно отсутствие экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону и человеческому эпидермальному фактору роста (HER2), – говорит главный автор исследования John Hawse, молекулярный биолог из MayoClinic, – равно как и высокая вероятность рецидива. Существует очень мало препаратов, которые были бы эффективны в отношении этого вида рака, кроме химиотерапии».

Новая лекарственная мишень, которую предлагают Dr. Hawse и его коллеги, – это изоформа эстрогенового рецептора, известная как эстроген-рецептор β. Известно, что он активно экспрессируется в нормальной ткани молочной железы, однако в процессе канцерогенеза его распространенность довольно сильно падает. В своих предыдущих работах Dr. Hawse и его коллеги продемонстрировали, что он обнаруживается почти в трети всех опухолей ТНРМЖ. В когорте больных РМЖ экспрессию эстроген-рецептора β связывают с меньшим размером опухоли, отсутствием вовлечения регионарных лимфоузлов и более низкой степенью злокачественности. Это поддерживает идею, что эстроген-рецептор β может быть супрессором роста опухоли. В некоторых работах было даже показано, что β-рецептор подавляет пролиферацию и ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход в клетках ТНРМЖ и даже связан с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, чем у пациентов с отсутствием β-рецептора.

«Мы обнаружили, что эстрадиол, который обычно стимулирует рост клеток опухоли, в которых есть эстрогеновые рецепторы α, имеет обратный эффект в отношении ТНРМЖ, – говорит Dr. Hawse. – Но эстрадиол угнетает рост клеток только в случае экспрессии эстрогенового рецептора β». Предположительно, это можно объяснить тем, что, когда эстрадиол связывается с эстрогеновым рецептором β, он стимулирует экспрессию семейства белков под названием цистатины, которые оказывают супрессивный эффект на соседние опухолевые клетки.

На основании этих результатов исследователи из Mayo Clinic и Translational Breast Cancer Research Consortium планируют открытое исследование 2 фазы, чтобы оценить эффективность эстрадиола в лечении больных метастатическим ТНРМЖ с экспрессией эстрогенового рецептора β.

«Эстрадиол уже одобрен FDA для лечения РМЖ с экспрессий эстрогеновых рецепторов α в том случае, если рак резистентен к стандартным методам лечения, – говорит клинический онколог Matthew Goetz, соавтор работы Dr. Hawse. – И мы с нетерпением ждем, сможем ли мы показать, что эстрадиол также может быть новым эффективным методом лечения ТНРМЖ с экспрессией β-рецепторов».

Источники:

1. Jordan M. Reese, Elizabeth S. Bruinsma, et al. ERβ-mediated induction of cystatins results in suppression of TGFβ signaling and inhibition of triple-negative breast cancer metastasis. PNAS. October 9, 2018. 115 (41) E9580-E9589; published ahead of print September 26, 2018.

2. The ASCO Post. Estradiol as Potential Treatment for Subset of Triple-Negative Breast Cancers. Published: October 12, 2018.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РМЖ

ВРЕМЯ НАЗНАЧЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБА В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РМЖ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ.

Исследование ACOSOG Z1041 (Alliance)

Отдаленные результаты исследования ACOSOG Z1041 (Alliance) свидетельствуют, что время назначения трастузумаба (на протяжении всей химиотерапии или последовательно в комбинации с паклитакселом) не оказывает влияния на безрецидивную (БВ) и общую выживаемость (ОВ) при раннем HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ).

Авторы исследования проанализировали долгосрочные результаты исследования3 фазы ACOSOG Z1041 (Alliance). В нем приняли участие 280 пациенток с инвазивным операбельным HER2-положительным РМЖ, которые в 2007-2011 гг. на первом этапе комплексного лечения получили неоадъювантную ХТ. Средний возраст составил 50 лет. Пациентки были рандомизированы в две группы. Первая группа получала FEC → P+T: 5-фторурацил 500 мг/м2 + эпирубицин 75 мг/м2 + циклофосфамид 500 мг/м2 каждые 3 недели 4 курса, далее паклитаксел 80 мг/м2 + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно 12 недель. Вторая группа сначала получала еженедельную комбинацию паклитаксела с трастузумабом в течение 12 недель, далее FEC каждые 3 недели + трастузумаб еженедельно в течение 12 недель (P+T → FEC+T). После операции все пациентки получали трастузумаб до 12 месяцев. Пациентки с гормонозависимым раком получали эндокринную терапию, решение о назначении лучевой терапии принимал исследователь.

Медиана наблюдения составила 5,1 года. За этот период в первой группе было 20 рецидивов и 2 эпизода повторного развития рака, во второй – 22 рецидива и 3 вторичных опухоли (отношение рисков – 1,02; P=0,96). Показатели ОВ также не различались (ОР 1,17; P=0,73).

Ранее в оригинальном исследовании ACOSOG Z1041 (Alliance) было показано, что количество полных патоморфологических ответов (pCR) в обеих группах значимо не отличается. В первой группе частота pCR в опухоли составила 55,1%, в опухоли и лимфоузлах – 50,1%. Во второй группе частота pCR в опухоли – 54,2%, в опухоли и лимфоузлах – 48,6% (P = 0,905 и 0,811 соответственно).

«Результаты обоих наших исследований говорят о том, что мы можем избавить пациенток с данным типом РМЖ от излишнего риска развития кардиотоксичности, который возрастает на фоне одновременного применения трастузумаба и антрациклинов, – говорит профессор Kelly Hunt, одна из ведущих авторов исследования. – Исследование дает практикующим врачам вполне конкретные клинические рекомендации. Многие из них выбирают более агрессивный подход в случае, если их смущает распространенность заболевания или молодой возраст пациентки. Наше исследование утверждает, что в случае HER2-положительного РМЖ меньше – значит лучше».

Профессор Hunt с соавторами отмечает, что чаще всего больных HER2-положительным РМЖ на первом этапе лечения оперируют, хотя более чем половина пациенток достигает полного патоморфоза во время неоадъювантной ХТ. Другая проблема – врачи во всем мире сейчас пытаются назначить более одного анти-HER2-агента на

Kelly K. Hunt, M.D., F.A.C.S.

предоперационном этапе, в результате возрастает токсичность, в том числе финансовая.

«Лучше всего, – говорит профессор Hunt, – найти способ выделять тех пациентов, чья болезнь чувствительна к терапии, и давать ее на первом этапе лечения. Как следствие, мы можем избежать ненужных финансовых затрат и токсичности у пациентов, болезнь которых устойчива к терапии, сосредоточившись на разработке дополнительных методов лечения таких больных».

Источники:

1. Aman U. Buzdar. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent ChemotherapyThe ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. Original Investigation. Published: September 6, 2018.

2. Allison Inserro. HER2-Positive Breast Cancer Study Finds New Option to Avoid Cardiac Toxicity. AJMC Newsroom. Published: September 7, 2018.

3. Aman Buzdar, et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC → P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T → FEC+T) in HER2+ operable breast cancer. Journal of Clinical Oncology. Vol.31, no.15_suppl (May 20, 2013), 502-502.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ НЕ ДАЕТ ПРЕИМУЩЕСТВ В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РМЖ ПРИ ДВОЙНОЙ БЛОКАДЕ HER2. Исследование TRAIN-2

По данным рандомизированного исследования 3 фазы, неоадъювантная химиотерапия с включением антрациклинов и двойной блокады HER2 не увеличивает количество полных патоморфологических ответов при лечении HER2-положительного раннего рака молочной железы (РМЖ). В то же время в группе пациентов, которые получали антрациклины, чаще встречались эпизоды фебрильной нейтропении. Впрочем, долгосрочные результаты исследования еще в работе.

Исследование TRAIN-2 – открытое рандомизированное исследование 3 фазы, в котором принимали участие больные с гистологически верифицированным HER2-положительным РМЖ II-III стадии. Всего 438 пациенток были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Стратификацию проводили в соответствии со стадией заболевания, степенью вовлечения лимфоузлов, статусом рецепторов к эстрогенам, возрастом.

Первая группа получала химиотерапию по схеме 5-фторурацил 500 мг/м2 + эпирубицин 90 мг/м2 + циклофосфамид 500 мг/м2 день 1 каждые 3 недели в течение 3 циклов, далее паклитаксел 80 мг/м2 дни 1, 8 + карбоплатин AUC6 день 1 (или AUC3 дни 1, 8) каждые 3 недели в течение 6 циклов.

Вторая группа получала 9 циклов терапии паклитакселом и карбоплатином в той же дозировке, что и группа с антрациклинами.

Пациенты в обеих группах также получали трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) и пертузумаб 240 мг (нагрузочная доза 840 мг) на протяжении всех циклов химиотерапии.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые достигли полного патоморфологического ответа в опухоли и подмышечных лимфоузлах (ypT0/isypN0). Анализ безопасности проводили у пациентов, которые получили по крайней мере один цикл лечения.

Медиана наблюдения составила 19 мес. Полный патоморфоз был зарегистрирован у 141 (67%) из 212 пациентов, которые получали химиотерапию с антрациклинами, и у 140 пациентов (68%) из 206 без антрациклинов (p=0,95). Серьезные нежелательные явления встречались у 61 (28%) из 220 пациентов в группе антрациклинов и у 49 (22%) из 218 в группе без антрациклинов. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. были нейтропения (131 [60%] в группе антрациклинов, 118 [54%] без антрациклинов), диарея (26 [12%] против 37 [18%] соответственно), периферическая полинейропатия 2-4 ст. (66 [30%] против 68 [31%]), фебрильная нейтропения(23 [10%] против 3 [1%], p<0,0001).Симптомная дисфункция левого желудочка редко встречалась в обеих группах (2 [1%] против 0). Одна пациентка из группы антрациклинов погибла из-за эмболии легочной артерии, которая, возможно, имела отношение к лечению.

«Несмотря на то, что исследование не было спланировано по принципу noninferiority и не ставило целью доказать равную эффективность двух разных режимов химиотерапии, – пишет Sherene Loi из Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne (Австралия), – размер исследования позволяет сделать вывод, что оба варианта лечения имеют одинаковую эффективность в отношении полных патоморфозов. Большая проблема, однако, длительность неоадъювантной химиотерапии в этом исследовании – почти 27 недель». Неудивительно, пишут эксперты, что довольно часто встречались редукции доз препаратов: у 60% (132/219) пациентов в группе антрациклинов и у 68% (150/219) в группе без антрациклинов. Преждевременно завершили лечение 18% пациентов в группе антрациклинов и 17% – в группе без антрациклинов. Другая проблема – периферическая полинейропатия. Относительная дозовая интенсивность паклитаксела в обеих группах была примерно одинаковой (87% и 88% соответственно), а периферическая полинейропатия 2 ст. встречалась удивительно часто – почти 30% случаев в обеих группах. Полинейропатия 3 ст. встречалась у 5% пациентов в группе антрациклинов и у 7% пациентов без антрациклинов.

Учитывая такую токсичность лечения, пишут эксперты далее, следует продолжить изучение вопроса в свете того, каким пациентов мы можем предложить менее интенсивное лечение. Например, такими могут быть больные с HER2-обогащенными подтипами опухоли, высокой инфильтрацией лимфоцитами, небольшими (T1) опухолями с негативными лимфоузлами. Всем остальным можно эскалировать лечение. В одном, однако, эксперты сходятся с авторами исследования TRAIN-2: если есть такая возможность, следует планировать неоадъювантную химиотерапию с двойной блокадой HER2.

Источники:

1. Mette S van Ramshorst, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Dec; 19(12): 1630-1640.

2. Sherene Loi. Fine-tuning chemotherapy in the era of dual HER2 targeting. The Lancet Oncology. Published: November 06, 2018.

БЕВАЦИЗУМАБ НЕЭФФЕКТИВЕН В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-НЕГАТИВНОГО РМЖ ВЫСОКОГО РИСКА

Добавление бевацизумаба к адъювантной химиотерапии на основе последовательного антрациклин-таксанового режима не улучило показатели безрецидивной (БВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ) высокого риска. Кроме того, очень много пациентов прекратили принимать бевацизумаб раньше срока.

В двойное слепое исследование 3 фазы E5103 набирали больных, у которых была аденокарцинома молочной железы высокого риска. Риск рецидива определяли на основании следующих факторов: вовлечение по крайней мере одного подмышечного или парастернального лимфоузла, эстроген-независимая опухоль диаметром более 1 см, эстроген-зависимая опухоль более 5 см, эстроген-зависимая опухоль более 2 см с риском рецидивирования по данным OncotypeDX более 11. Кроме того, в исследование включали пациенток без подмышечной лимфодиссекции при наличии позитивного сторожевого лимфоузла и с синхронным билатеральным РМЖ, если опухоль с наибольшим TNM подходила критериям. Никто из пациенток не получал ранее химио- или гормональную терапию по поводу РМЖ. Никто не получал ранее антрациклины, таксаны или антрахинон.

В этом исследовании приняли участие 4994 пациентки. Средний возраст составил 52 года. У 64% больных был эстроген-зависимый РМЖ, у 27% не было проявлений в лимфоузлах. Их распредели в группы 1:2:2. Группа контроля (группа А) получала плацебо на фоне стандартного последовательного режима АС + еженедельный паклитаксел. Группа В получила бевацизумаб + АС + еженедельный паклитаксел, третья группа (группа С) получала бевацизумаб на протяжении всего курса адъювантной химиотерапии + монотерапию до 10 циклов. В последней группе монотерапию применяли совместно с лучевой и гормональной терапией. Первичной конечной точкой была БВ (безинвазивной болезни).

Пятилетняя БВ составила 77% в группе А, 76% в группе В и 80% в группе С без значительных различий между группами. Общая пятилетняя выживаемость (ОВ) составила 90%, 86% и 90% соответственно. Большая продолжительность терапии бевацизумабом была связана с незначительным увеличением БВ у пациенток с гормон-независимым РМЖ. Никаких других различий при анализе по подгруппам не было выявлено.

Почти 24% пациентов в группе В и 55% пациентов в группе С прекратили принимать бевацизумаб раньше времени. Уровень нежелательных явлений, связанных с химиотерапией, включая миелосупрессию и нейропатию, был примерно одинаковым во всех группах. Артериальная гипертензия 3-4 ст. значительно чаще встречалась в группах с бевацизумабом, в отличие от тромбозов, протеинурии и геморрагического синдрома. Кумулятивная встречаемость клинически значимой застойной сердечной недостаточности через 15 месяцев составила 1%, 1,9% и 3% в группах А, В и С соответственно.

«Это исследование могло быть негативным по многим причинам, – рассуждают авторы E5103. – Например, сам режим применения бевацизумаба совместно с химиотерапией может быть не вполне адекватным. Добавление бевацизумаба затруднило доставку химиопрепаратов (к опухоли), а раннее прекращение бевацизумаба значительно ограничило время его экспозиции. Кроме того, общий уровень прекращения применения бевацизумаба, особенно среди пациентов, рандомизированных в группу С (примерно 70%), был предсказан (пилотным исследованием). Несомненно, большая часть пациентов прекратила принимать бевацизумаб из-за его нежелательных явлений, хотя на это могло повлиять и решение FDA отозвать свое одобрение по использованию бевацизумаба при метастатическом раке».

Ранее в Annals of Oncology были опубликованы результаты исследования AVAST-M, которые показали, что бевацизумаб также не увеличивает ОВ в адъювантной терапии меланомы высокого риска.

Источники:

1. Matthew Stenger. Adjuvant Bevacizumab in High-Risk HER2-Negative Breast Cancer. The Asco Post. Published: 6 August 2018.

2. Kathy D. Miller, et al. Double-Blind Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy With and Without Bevacizumab in Patients With Lymph Node-Positive and High-Risk Lymph Node-Negative Breast Cancer (E5103). Journal of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2028.

3. Corrie PG, et al. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. Annals of Oncology, 2018. Vol.29, Issue 8, P.1843-1852. Published: 13 July 2018.

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РМЖ ОСТАЕТСЯ ПОВЫШЕННЫМ ДЕСЯТКИ ЛЕТ: ДАННЫЕ ДВУХ БОЛЬШИХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно результатам двух недавно опубликованных проспективных исследований, английского и датского, последствия лечения рака молочной железы (РМЖ) могут сказываться на сердечно-сосудистой системе пациентов спустя десятки лет. Через 5 лет после химиотерапии (ХТ) на основе антрациклинов риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 4 раза, при сочетании ХТ и облучения зоны парастернальных лимфоузлов – в 9 раз. Все участки миокарда одинаково чувствительны к повреждающему воздействию лучевой терапии.

Успехи в диагностике и лечении раннего РМЖ значительно увеличили выживаемость в последние несколько десятилетий. Тем не менее, режимы ХТ на основе антрациклинов имеют дозозависимую связь с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью. Лучевая терапия (ЛТ) может вызывать ишемическую болезнь (ИБС) и приобретенные пороки сердца – тоже, вероятно, дозозависимые. Ранее считалось, что риск сердечно-сосудистых осложнений повышается через 10 лет после экспозиции, но сейчас исследователи склоняются к тому, что он возрастает уже через 5 лет.

Группа Flora E. van Leeuwen из Netherlands Cancer Institute (Амстердам) оценила долгосрочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В анализ включили 14 645 датских женщин в возрасте до 62 лет, которые получали лечение по поводу раннего РМЖ в период с 1970 по 2009 годы. После операции 56% пациентов получили адъювантную ЛТ, 3% – только ХТ, 30% – и то, и другое, 11% ничего не получали.

Риск сердечно-сосудистой недостаточности после ХТ основе антрациклинов по сравнению с общей популяцией возрастал в течение ближайших пяти лет и оставался повышенным в последующие 10-15 лет после лечения (ОР 4,18). Сочетание облучения парастернальных лимфоузлов с антрациклиновыми схемами повышало риск сердечно-сосудистой недостаточности в 9 раз (ОР 9,23).

В случае если парастернальные узлы не были затронуты, риск сердечно-сосудистых осложнений для левостороннего и правостороннего РМЖ был примерно одинаковым – ОР 1,11 (РМЖ слева встречается незначительно чаще, чем справа). Облучение парастернальных лимфоузлов в дозе 9-16 Гр значительно увеличивало риск сердечно-сосудистых осложнений, ИБС, развития пороков сердца и сердечной недостаточности.

Carolyn Taylor и ее коллеги (авторы второго исследования, английского) уточняют: облучение парастернальных лимфоузлов повышает риск ИБС и пороков сердца независимо от стороны локализации опухоли. Риск сохраняется, по крайней мере, на протяжении 20 лет после лечения.

В английском исследовании авторы пришли к выводу, что все участки миокарда одинаково чувствительны к повреждающему действию ЛТ, но при левостороннем РМЖ риск повреждения миокарда больше. Это закономерно: доза облучения миокарда при левостороннем раке неизбежно выше.

Авторы проанализировали связь между дозой ЛТ и риском сердечно-сосудистых осложнений у 456 женщин, у которых развились большие сердечно-сосудистые осложнения (инфаркты, ИБС) в период с 1958 по 2001 годы.

Из 414 пациентов с повреждениями ЛЖ у 243 был левосторонний РМЖ, у 171 – правосторонний (отношение рисков 1,42). Доза облучения для пяти сегментов левого желудочка (ЛЖ) была установлена у 414 пациентов, для шести – у 133. Для каждого из пяти сегментов ЛЖ риски повреждения миокарда при РМЖ слева и справа были соответственно: нижний сегмент – 0,94; латеральный – 1,94; перегородка – 2,09; передний – 1,85; верхушка – 4,64. Разница в дозах облучения составила 2,7/4,9/7,2/10,4/21,6 Гр соответственно (тренд к P<0,001).

Для подгруппы пациентов, которые страдают ИБС, определили связь стороны облучения и степени повреждения коронарных артерий (КА). Для правой проксимальной КА отношение рисков при левостороннем облучении против правостороннего составило 0,48; для правой дистальной КА – 1,69; для дистальной огибающей КА – 1,11; для проксимальной левой нисходящей КА – 1,89; для левой дистальной передней нисходящей КА – 2,33. Разницы в дозах облучения составили -5,0/-2,5/1,6/3,5/9,5/38,8 Гр соответственно (тренд к P=0,002).

Стоит отметить, что все женщины, включенные в анализ, получали ЛТ в период с 1958 по 2001 годы, когда средняя доза облучения миокарда составляла 7 Гр для РМЖ слева и 3 Гр для РМЖ справа. В период с 2003 по 2013 годы эти показатели снизились: средняя доза облучения миокарда для РМЖ слева составляет 5,4 Гр, справа – 3,3 Гр.

Источники:

1. Carolyn Taylor, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36: 22, P.2288-2296. Published: 1 August 2018.

2. Flora E. van Leeuwen, Naomi B. Boekel, et al. Cardiovascular disease incidence after internal mammary chain irradiation and anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. British Journal of Cancer, 2018. Published online: 1 August 2018.

3. Charles Bankhead. Studies: Long-Term Heart Risks After Breast Cancer Tx – Risk impact of modern radiotherapy techniques unclear. MedPage Today. Published: 31 July 2018.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РМЖ

ЭНЕРГИЯ SOLAR-1

В декабре 2018 года на ежегодном симпозиуме, посвященном вопросам, диагностики и лечения рака молочной железы в Сан-Антонио – San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2018 - были представлены обновленные данные международного клинического исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности ингибитора PI3K-альпелисиба в сочетании с фулвестрантом, в 1 и 2 линиях терапии у пациентов с HR+ HER2- распространенным раком молочной железы (HR+ HER2- рРМЖ) - SOLAR-1.

Эндокринная терапия (ЭТ) является основной опцией для лечения пациентов с гормоно-зависимыми подтипами РМЖ. Клиническую пользу от применения препаратов, контролирующих продукцию эстрогена и/или прогестерона получают ≈50% больных с HR+ HER2- рРМЖ.[1] Однако, значимая часть пациентов прогрессирует при использовании различных вариантов эндокринной терапии, что существенно ограничивает возможности дальнейшего лечения, прямо влияет на исходы терапии и снижает качество жизни.

Развитие резистентности к ЭТ обусловлено взаимодействием множества молекулярных каскадов, вовлеченных в процессы роста и развития опухоли[1]. Так, нарушение регуляции сигнального каскада PI3K-Akt-mTOR наблюдается в более 70% случаев РМЖ. Одной из причин патологической активации сигнального пути PI3K-Akt-mTOR является мутация гена **PIK3CA**, кодирующего фосфатидил –инозитол – 3 – киназу (PI3K). **Мутация гена PIK3CA распространена в 40% случаев HR+ HER2- рРМЖ и определяет резистентность опухоли к ЭТ**[2]. Выявление клинической значимости мутации PIK3CA определило разработку таргетных препаратов, направленных на инактивацию PI3K.

Альпелисиб – специфичный ингибитор каталитической α-субъединицы PI3K, участвующей в патологической активации молекулярного каскада PI3K-mTOR-Akt, связанной с рефрактерностью РМЖ к ЭТ.[2,3]

Эффективность и безопасность альпелисиба была изучена в международном исследовании III фазы SOLAR-1. Первые данные исследования были представлены в октябре 2018 года на конгрессе Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO)[3].

В исследовании SOLAR-1 пациенты были разделены на 2 подгруппы: с наличием мутации PIK3CA (PIK3CA mut) и с PIK3CA дикого типа (PIK3CA wt), после рандомизированы на получение комбинации альпелисиба в сочетании с фулвестрантом или плацебо в сочетании с фулвестрантом.

В исследование пациенты включались по следующим критериям:

- прогрессирование во время проведения (нео)адъювантной ЭТ или в срок менее 1 года после ее завершения - 1 линия HR+ HER2- рРМЖ;
- прогрессирование на ЭТ по поводу распространенного заболевания – 2 линия терапии HR+ HER2- рРМЖ.[3]

Первичной конечной точкой исследования стала оценка показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) в подгруппе пациентов с мутацией PIK3CA.[3]

Эффективность применения альпелисиба в сочетании с фулвестрантом была доказана для группы пациентов резистентных к ЭТ с мутацией PIK3CA (Рисунок 1),.3 Выигрыш в медиане ВБП совместно со снижением риска рецидива на 52% (95% ДИ; ОР=0.48) по сравнению с применением плацебо в сочетании с фулвестрантом наблюдался у всех пациентов с мутацией PIK3CA.[3]

Для пациентов без мутации PIK3CA показатели эффективности были сопоставимы в обеих группах сравнения (Таблица 1).[3]

В рамках ежегодного симпозиума SABCS 2018 были представлены более зрелые результаты исследования SOLAR-1 по оценке динамики изменения диаметров таргетных очагов, подгрупповому анализу эффективности применения комбинации альпелисиба в сочетании с фулвестрантом у пациентов с мутацией PIK3CA, сопоставимости различных методов определения мутации и обновленные результаты профиля безопасности.[2]

Максимальный процент уменьшения суммы диаметров таргетных очагов от исходной у пациентов с мутацией PIK3CA в группе терапии альпелисибом составил 76%, в сравнении с 44% - в группе применения фулвестранта в режиме монотерапии.[2]

Подгрупповой анализ эффективности применения комбинации альпелисиба с фулвестрантом у пациентов с мутацией PIK3CA

Преимущество комбинации альпелисиба с фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом было доказано как в 1-ой (ОР=0.71), так и во 2-ой (ОР=0.61) линиях терапии у пациентов HR+ HER2- рРМЖ (Рисунок 2).[2]

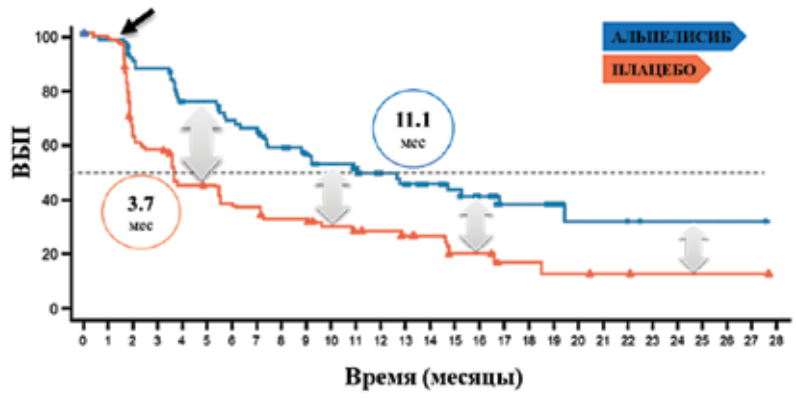


Рисунок 1. *ВБП у пациентов с мутацией PIK3CA при терапии комбинациями альпелисиб+фулвестрант vs плацебо+фулвестрант (BIRC).*

Таблица 1. Медиана ВБП у пациентов с диким типом PIK3CA, получающих терапию альпелисибом с фулвестрантом или плацебо с фулвестрантом

	PIK3CA wt пациенты	
	Альпелисиб+Фулвестрант	Плацебо+Фулвестрант
мВБП (месяцы)	7,4	5,6
ОР (95% ДИ)	0,85	

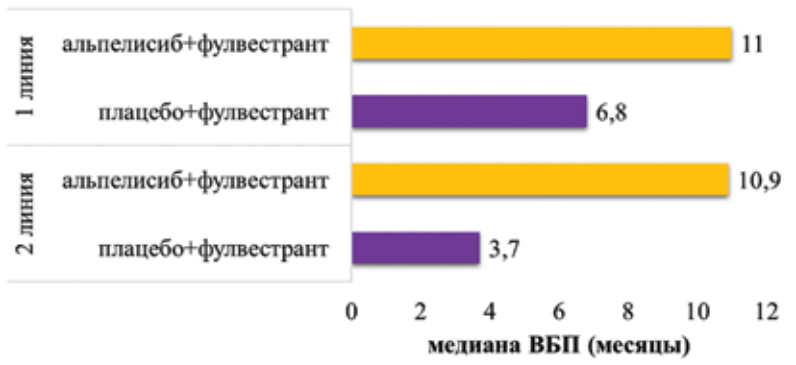


Рисунок 2. *Медиана ВБП у пациентов с мутацией PIK3CA в зависимости от линии терапии.*

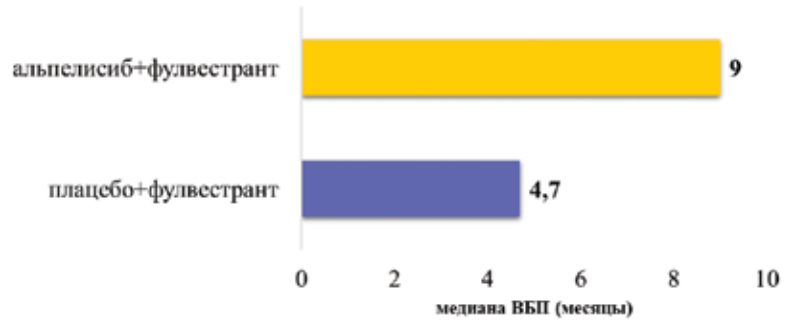


Рисунок 3. *Медиана ВБП у пациентов с первичной резистентностью к ЭТ и мутацией PIK3CA.*

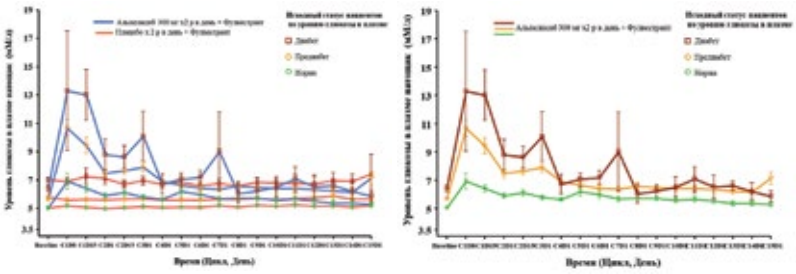


Рисунок 4. *Динамика среднего изменения уровня глюкозы в плазме в зависимости от исходных характеристик пациентов.*

Преимущество группы альпелисиб+фулвестрант в сравнении с плацебо+фулвестрант сохранялось у пациентов с первичной резистентностью к ЭТ при снижении риска прогрессирования на 31% (95% ДИ, ОР=0,69) (Рисунок 3).[2]

Оценка сопоставимости определения мутации в гене PIK3CA из ДНК, полученной методами **жидкостной и тканевой биопсий**

Анализ валидности определения мутации в гене PIK3CA по циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови показал клиническую обоснованность и сопоставимость с тканевой биопсией.[2]

Безопасность применения комбинации альпелисиба с фулвестрантом

В группе пациентов с мутацией PIK3CA наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) 3 и 4 степеней тяжести на фоне применения комбинации альпелисиба с фулвестрантом были: гипергликемия (36.7% vs 0.6%), сыпь (13% vs 0.6%) и диарея (7.7% vs 0.6%).[2,3] При этом, отмена терапии в связи с развитием НЯ была зарегистрирована у 3% пациентов группы альпелисиб + фулвестрант в сравнении с 2% в группе плацебо + фулвестрант.[2,3]

Обратимая гипергликемия - основное НЯ на фоне применения ингибиторов PI3K, обусловленная ролью PI3K, как медиатора активации функции инсулина.[2-4]

В исследовании SOLAR-1 наибольшая вероятность отклонения уровня глюкозы в плазме наблюдалась в первые 2 недели терапии и далее снижалась к исходному уровню (Рисунок 4).[2] У 87% пациентов с развившейся гипергликемией, уровень сахара крови корректировался противодиабетическими средствами. В подавляющем большинстве - метформином (76% пациентов).[2] Наличие у пациентов сахарного диабета не являлось критерием исключения в исследовании SOLAR-1.[2,3]

Альпелисиб – первый ингибитор PI3K, который продемонстрировал благоприятное соотношение риск/польза у пациентов с мутацией PIK3CA HR+ HER2- рРМЖ, резистентных к ЭТ (групп исходной и вторичной резистентности).

В рамках исследования SOLAR-1 было доказано, что для определения мутации в гене PIK3CA применима ДНК, выделенная как из образцов опухолевой ткани, так и плазмы крови пациента.

	Альпелисиб+Фулвестрант		Плацебо+Фулвестрант		ОР
	События n/N (%)	**мВБП** (мес)	**События** n/N (%)	**мВБП** (мес)	
PIK3CA mut пациенты: тканевая биопсия	103/169 (60.9)	11.0	129/172 (75.0)	5.7	0.65
PIK3CA mut пациенты: жидкостная биопсия	57/92 (62.0)	10.9	75/94 (79.8)	3.7	0.55
PIK3CA wt пациенты: тканевая биопсия	49/115 (42.6)	7.4	57/116 (49.1)	5.6	0.85
PIK3CA wt пациенты: жидкостная биопсия	92/181 (50.8)	8.8	103/182 (56.6)	7.3	0.80

Литература

1. *A. AlFakeeh & C. Brezden-Masley. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor–positive breast cancer. Curr Oncol. 2018 Jun;25(Suppl 1):S18-S27.*
2. *Juric D, Ciruelos EM, Rubovszky G, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Phase 3 SOLAR-1 trial results. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract GS3-08.*
3. *André F, Ciruelos EM, Rubovszky G, et al. Alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer: Results of the phase III SOLAR-1 trial. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 7): Abstract LBA3_PR.*
4. *Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, et al. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. Diabetes. 2003 Feb;52(2):227-31.*

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва, Трубная ул., д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 2. 2019 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

ПРИТЯЖЕНИЕ MONALEESA

Применение современных методов лечения позволило достичь значительного прогресса продлении жизни пациентов с HR+ HER2- метастатическим раком молочной железы (HR+HER2- мРМЖ) с медианой общей выживаемости (ОВ), приближающейся к 4 годам.[1,2] Несмотря на это, 30-50% пациентов прогрессирует на стандартных режимах эндокринной терапии (ЭТ). Появление ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба) в клинической практике значимо изменило возможности и стандарты терапии больных HR+HER2- мРМЖ. Удвоение показателей медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с применением стандартных режимов ЭТ в совокупности со временем до наступления ответа, сопоставимым с химиотерапией при сохранении качества жизни, в том числе, за счет снижения болевого синдрома,[5,8-11] ставит применение комбинации ингибитора CDK4/6 с ингибиторами ароматазы (ИА)/фулвестрантом на место нового стандарта лечения пациентов с HR+HER2- мРМЖ.

В декабре 2018 года на ежегодном симпозиуме, посвященном вопросам развития, диагностики и лечения рака молочной железы в Сан-Антонио – San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2018 были представлены обновленные данные международных исследований MonaLEEsa-2/-3/-7 по изучению эффективности и безопасности ингибитора CDK4/6 рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом в 1 и 2 линиях терапии для женщин в пре- / пери- / пост-менопаузе с HR+ HER2- рРМЖ.[5-7]

Подгрупповой анализ эффективности применения комбинаций рибоциклиб+ ИА/фулвестрант в подгруппе пациентов с висцеральными метастазами *(объединенные данные исследований MonaLEEsa-2, 3, 7)*

По статистике, у ≈ 41% женщин, больных HR+ HER2- рРМЖ в постменопаузе первые метастазы развиваются в висцеральных органах, что закономерно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания[3,4].

В исследованиях MonaLEEsa группа пациентов с висцеральными метастазами составляла ≈ 60% [5].

Подгрупповой анализ эффективности терапии всех трех рандомизированных исследований III фаз MonaLEEsa показал абсолютный выигрыш комбинации рибоциклиба в сочетании с ИА или фулвестрантом независимо от наличия и количества висцеральных метастазов (≤<3 или >3 очагов метастазирования) (Рисунок 1)[5].

Медиана ВБП в группе пациентов с висцеральными метастазами и измеряемыми проявлениями заболевания была сопоставима с группой пациентов без висцеральных метастазов и значительно превосходила моно-режимы ЭТ (Рис.1) [5]. Для пациентов, получающих комбинацию рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в 1 линии терапии, медиана ВБП на момент среза данных не была достигнута в обеих подгруппах (Рис.1) и превышала 25 месяцев.[5]

Частота объективного ответа (ЧОО) в группе исследуемой терапии (рибоциклиб+ИА/фулвестрант) была достоверно выше группы только ЭТ во всех трех исследованиях MonaLEEsa (Таблица 1)[5].

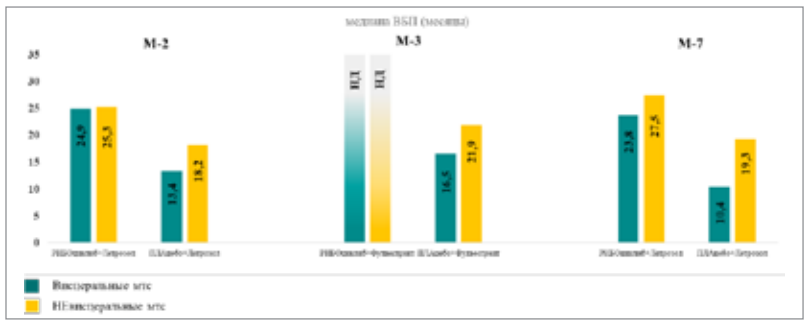


Рисунок 1. Медиана ВБП у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами. M-2 (MonaLEEsa-2, рибоциклиб+ИА) – пациенты в постменопаузе без предшествующей эндокринной терапии (ЭТ) по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-3 (MonaLEEsa-3, рибоциклиб+фулвестрант) – включена только подгруппа пациентов в постменопаузе без предшествующей ЭТ по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-7 (MonaLEEsa-7, рибоциклиб+ИА) – пациенты в пременопаузе без предшествующей ЭТ и ≤1 линии ХТ по поводу HR+HER2- мРМЖ; НД, не достигнута

Таблица 1. *Частота объективного ответа у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами исследований MonaLEEsa 2, 3 и 7.*

Частота объективного ответа (полный+частичный ответы) рибоциклиб в сравнении с плацебо, %			
	M-2	**M-3**	**M-7**
Висцеральные мтс	53 vs 40	48 vs 31	50 vs 38
БЕЗ висцеральных мтс	59 vs 35	49 vs 39	52 vs 32

(MonaLEEsa-2, рибоциклиб+ИА) – пациенты в постменопаузе без предшествующей эндокринной терапии (ЭТ) по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-3 (MonaLEEsa-3, рибоциклиб+фулвестрант) – пациенты в постменопаузе в 1 и 2 линии терапии по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-7 (MonaLEEsa-7, рибоциклиб+ИА) – пациенты в пременопаузе без предшествующей ЭТ и ≤1 линии ХТ по поводу HR+HER2- мРМЖ

Таблица 2. *Частота объективного ответа у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами исследований MonaLEEsa 2, 3 и 7.*

Уровень клинической пользы (стабилизация заболевания+частичный ответ+полный ответ) рибоциклиб в сравнении с плацебо, %			
	M-2	M-3	M-7
Висцеральные мтс	78 vs 71	**74 vs 59**	**79 vs 57**
БЕЗ висцеральных мтс	85 vs 75	76 vs 79	89 vs 78

M-2 (MonaLEEsa-2, рибоциклиб+ИА) – пациенты в постменопаузе без предшествующей эндокринной терапии (ЭТ) по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-3 (MonaLEEsa-3, рибоциклиб+фулвестрант) – пациенты в постменопаузе в 1 и 2 линии терапии по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-7 (MonaLEEsa-7, рибоциклиб+ИА) – пациенты в пременопаузе без предшествующей ЭТ и ≤1 линии ХТ по поводу HR+HER2- мРМЖ

Таблица 3. *Повышение уровней ALT и AST среди всех пациентов исследований MonaLEEsa-2/-3/-7.*

НЯ	Все степени	3 степень тяжести	4 степень тяжести
	Рибоциклиб+ЭТ vs Плацебо+ЭТ	Рибоциклиб+ЭТ vs Плацебо+ЭТ	Рибоциклиб+ЭТ vs Плацебо+ЭТ
Повышение уровня ALT	15% vs 6%	7% vs 1%	1% vs 0%
Повышение уровня AST	14% vs 6%	5% vs 1%	5% vs 1%

M-2 (MonaLEEsa-2, рибоциклиб+ИА) – пациенты в постменопаузе без предшествующей эндокринной терапии (ЭТ) по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-3 (MonaLEEsa-3, рибоциклиб+фулвестрант) – пациенты в постменопаузе в 1 и 2 линии терапии по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-7 (MonaLEEsa-7, рибоциклиб+ИА) – пациенты в пременопаузе без предшествующей ЭТ и ≤1 линии ХТ по поводу HR+HER2- мРМЖ

Уровень клинической пользы на фоне применения комбинации рибоциклиб+ИА был значительно выше в группе пациентов с более агрессивным течением заболевания – пациенты в пре- и перименопаузе (MonaLEEsa-7) в 1 линии ЭТ и группы пациентов в постменопаузе, принимающих комбинацию рибоциклиб+фулвестрант в 1 и 2 линиях терапии (MonaLEEsa-3) (Таблица 2)[5].

Обновленные данные по безопасности применения рибоциклиба в комбинации с ИА/фулвестрантом (объединенные данные исследований MonaLEEsa)[7]

Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы MonaLEEsa-2/-3/-7 (n=1000) нежелательные явления (НЯ) на фоне приема комбинаций ЭТ с рибоциклибом обладают предсказуемым и обратимым характером течения[7]. Большинство НЯ не превышали 1-2 степени тяжести и, как правило, наблюдались в течение первых 3 месяцев терапии[7].

Нежелательным явлением, представляющим особый интерес с клинической точки зрения, является **нарушение лабораторных показателей функции печени**. В таблице 3 приведены объединенные данные по частоте встречаемости этого НЯ. У небольшого числа пациентов отмечалось бессимптомное повышение уровней ALT и AST всех степеней тяжести как в группе терапии рибоциклибом, так и в группе принимающих моно-ЭТ (Таблица 3)[7].

Удлинение интервала QTc ≥480 мсек, связанное с высокой специфичностью рибоциклиба к ингибированию циклин-зависимых киназ CDK4/6, было отмечено в исследованиях MonaLEEsa у небольшого числа пациентов (Рисунок 2А). Прекращение терапии вследствие развития данного вида кардиотоксичности было диагностировано у<1% пациентов в каждой из групп (рибоциклиб+ЭТ vs плацебо+ЭТ)[7].

Коррекция дозы и эффективность терапии (объединенные данные исследований MonaLEEsa)[6]

По объединенным данным трех исследований III фазы MonaLEEsa, ≥ 1 эпизод коррекции дозы рибоциклиба потребовался 37% - 61.2% пациентов в первые 2-3 месяца приема рибоциклиба и с течением времени это число значительно снижалось. Большинству пациентов требовалась только однократная коррекция дозы препарата[6], при этом **эффективность терапии** комбинацией рибоциклиба с ИА/фулвестрантом не зависела от факта редукции дозы, вызванного развитием нежелательных явлений (Таблица 4)[6].

Качество жизни[6]

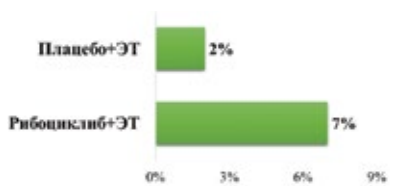
Качество жизни – один из ключевых аспектов, который необходимо учитывать при планировании тактики лечения пациентов с рРМЖ. На SABCS'2018 были представлены объединенные данные анализа качества жизни пациентов из трех исследований III фазы MonaLEEsa. По результатам анкетирования были сделаны следующие выводы:

- Отмечалось значимое улучшение или сохранение **качества жизни** по сравнению с исходным во всех трех исследованиях по всем группам терапии
- **Медиана времени до ухудшения самочувствия** была сравнима в исследуемой и контрольной группах
- Длительное и клинически значимое **уменьшение болевого синдрома** отмечалось во всех исследованиях MonaLEEsa

Таким образом, удвоение медианы ВБП по сравнению с терапией ИА в сочетании с поддержанием приемлемого качества жизни ставит комбинированную терапию ингибиторами CDK4/6 в сочетании с ИА или фулвестрантом на место нового «стандарта» в терапии HR+HER2- рРМЖ, особенно, подгруппы пациентов с висцеральными метастазами в качестве 1 (предпочтительно) или 2 линии терапии.

Рисунок 2. *Объединенные данные исследований MonaLEEsa-2/-3/-7 по удлинению интервала QT, времени развития и длительности НЯ.*

А) Удлинение интервала QT всех степеней тяжести



Б) Медина времени до удлинения интервала QT ≥2 степени тяжести (недели)

В) Медиана длительности первого, удлинения интервала QT ≥2 степени тяжести (недели)

Таблица 4. *Сравнение эффективности терапии у пациентов с НЯ-опосредованной модификацией дозы рибоциклиба.*

≥1 редукции дозы в сравнении с пациентами без модификации дозы						
	M-2		**M-3**		**M-7**	
	Редукция дозы	Без редукции дозы	Редукция дозы	Без редукции дозы	Редукция дозы	Без редукции дозы
% пациентов с ≥1 редукцией дозы	51	-	39	-	37	-
мВБП (месяцы)	25.3	27.7	НД	НД	27.5	23.8

M-2 (MonaLEEsa-2, рибоциклиб+ИА) – пациенты в постменопаузе без предшествующей эндокринной терапии (ЭТ) по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-3 (MonaLEEsa-3, рибоциклиб+фулвестрант) – пациенты в постменопаузе в 1 и 2 линии терапии по поводу HR+HER2- мРМЖ; M-7 (MonaLEEsa-7, рибоциклиб+ИА) – пациенты в пременопаузе без предшествующей ЭТ и ≤1 линии ХТ по поводу HR+HER2- мРМЖ; НД, не достигнута

Литература:

1. *Szostakowska M, Trebińska-Stryjewska A, Grzybowska EA, Fabisiewicz A. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: Molecular mechanisms and future goals. Breast Cancer Res Treat. 2018 Nov 1. [Epub ahead of print].*
2. *Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer. 2018; 96:17-24.*
3. *National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms. Available at: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/visceral (link is external). Accessed November 2018.*
4. *Harb, WA. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. Cancer Manag Res. 2015;7:37-46.*
5. *Yardley D, Chan A, Nusch, A et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of Phase III MONALEESA trials. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (Abstract #P6-18-07) on December 8, 2018.*
6. *Beck JT, Wheatley-Price P, Neven P, et al. Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the phase 3 MONALEESA-2, -3, and -7 trials. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14.*
7. *Burris HA, et al., Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive, Advanced Breast Cancer: A Pooled Safety Analysis (NCT01958021, NCT01958021, NCT02278120; N = 1889). Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (Abstract #P6-18-15) on December 8, 2018.*
8. *Janni W, Burris HA, Blackwell KA, et al. First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ADC): MONALEESA-2 safety results. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Abstract 1047 [poster]) on June, 2017.*
9. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al., 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. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.*
10. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.*
11. *Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al., Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.*