

Инновации, изменившие парадигму лечения рака молочной железы

За последние 20 лет произошел настоящий прорыв в лечении рака молочной железы (РМЖ), в результате которого значительно увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество. О том, как новые препараты изменили парадигму лечения РМЖ, мы решили узнать у Евгения ИМЯНИТОВА, руководителя референс-центра и заведующего отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н.

? *Уважаемый Евгений Наумович, согласно статистическим данным, в России с каждым годом увеличивается количество впервые выявленных случаев РМЖ. Если, например, в 2015 г. было зарегистрировано 84,9 случаев на 100 тыс. женского населения, в 2016 г. – 87,1, а в 2019 г. – 93,91. В какой степени это связано с работой скрининговых программ, с информированием женщин?*

– Напрямую. Хорошо известный факт: с увеличением охвата скринингом женского населения возрастает и количество выявленных случаев злокачественных новообразований, что, кстати, подтверждается опытом других стран. Более того, проведение скрининговых программ, скорее всего, является доминирующей причиной роста заболеваемости РМЖ.

? *На какой стадии чаще всего сегодня диагностируют заболевание?*

– Чаще всего РМЖ выявляют на ранних стадиях – первой или второй.

? *Насколько высока доля женщин с метастатической формой РМЖ?*

– Если говорить про впервые выявленные опухоли, то примерно четверть от заболевших страдает метастатической формой РМЖ. Притом что большинство женщин обращаются к врачам на ранних стадиях РМЖ, после оперативного вмешательства во многих случаях болезнь рецидивирует.

Поэтому я бы сформулировал следующим образом: примерно у каждой второй женщины с РМЖ



Евгений ИМЯНИТОВ

либо на момент лечения, либо в процессе развития заболевания появляются метастазы.

? *Какие мутации позволяют прогнозировать течение РМЖ и назначать дополнительную линию таргетной терапии?*

Это разные вещи. Когда мы говорим про прогноз, то речь идет, скорее, об оценке риска рецидива, метастазирования. Если такой риск существует, больным назначают послеоперационную (адьювантную) терапию, позволяющую его снизить. Поэтому прогноз играет очень важную роль в терапии больных РМЖ.

Когда же мы говорим о назначении лечения, то подразумеваем четыре основных маркера. Первый (исторически) – это присутствие рецепторов эстрогенов и назначение эндокринной терапии. Второй (опять же исторически) – активация гена HER2 и назначение препаратов-антагонистов HER2. Третий – разновидность наследственного РМЖ, мутации

в генах BRCA-1 и BRCA-2. В этих случаях эффективны препараты платины и PARP-ингибиторы. Четвертый, новый маркер – мутация в гене фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3CA). В данном случае применяется новый препарат алпелисиб, который назначается в комбинации с эндокринной терапией у женщин с гормонозависимым РМЖ.

? *Отличается ли российская популяция от европейской по распространенности основных мутаций у пациентов с РМЖ?*

– Во-первых, российская популяция сама по себе очень неоднородная. Дело в том, что развитие РМЖ во многом зависит от стиля жизни, в частности от количества детей в семье, от избыточного веса и от расы. Так, например, в нашей стране проживает довольно большое количество женщин азиатского происхождения, у которых по статистике риск опухолей молочной железы меньше, чем у других жительниц РФ. Правда, эти выводы сделаны на основе статистики заболеваемости РМЖ азиаток, проживающих в других странах.

Отдельный вопрос – наши северные народы, у которых особый характер питания (они исторически потребляют много жиров и мало фруктов и овощей), что не лучшим образом сказывается на рисках различных заболеваний. Но оценить уровень распространенности РМЖ в этой популяции довольно сложно.

Иная картина наблюдается в южных регионах России, в частности в республиках Северного Кавказа, где традиционно придерживаются более здорового стиля питания, раньше заводят семьи и рожают больше детей. Если брать европейскую часть страны, то там мало принципиальных отличий от Западной Европы.

? *Вы коснулись вопроса мутации гена PIK3CA – одного из механизмов развития резистентности к гормонотерапии.*

? Как часто встречается эта мутация?

– Она встречается во многих разновидностях опухолей, но наиболее часто при гормонозависимом РМЖ. Примерно у трети женщин, страдающих данным типом РМЖ, выявляется эта мутация.

Однако я бы не стал говорить, что мутация гена PIK3CA ассоциирована с резистентностью к терапии. Она, скорее, дает возможность назначать более эффективную комбинированную терапию.

? Мутация гена PIK3CA передается по наследству?

– Нет. Эта мутация возникает в процессе развития опухоли. Передаются по наследству только мутации, унаследованные от родителей и присутствующие в нормальной ДНК, например в генах BRCA1 и BRCA2.

? Как диагностируется мутация PIK3CA? Можно ли определить ее наличие по анализу крови?

– По анализу крови ее выявить нельзя, для этого нужна опухолевая ткань. Из опухоли получают ДНК и далее различными методами молекулярно-генетического анализа определяют, есть мутация или ее нет.

? Какой метод исследования лучше всего подходит для диагностики мутаций при РМЖ? Стоит ли использовать метод нового поколения – NGS для выявления мутации PIK3CA?

– Для диагностики, как правило, используется комбинация методов. Выбор конкретного метода находится в компетенции специалистов по молекулярной генетике.

? Как можно бесплатно определить наличие мутации PI3K, пока тестирование не входит в ОМС?

– Проблем здесь никаких нет. Достаточно обратиться в нашу лабораторию (тел. +78124399528, e-mail: mol.oncology@gmail.com). У нас разработаны и используется ряд исследовательских программ, и для определенных категорий пациенток мы можем провести тестирование.

? Как известно, в последние два десятилетия создано несколько принципиально новых

препаратов, изменивших парадигму лечения РМЖ. Как их внедрение в клиническую практику повлияло на продолжительность жизни больных и качество жизни?

– Повлияло очень сильно. Самый яркий пример – опухоли с амплификацией гена HER2, которые составляют примерно четверть всех опухолей груди. Раньше такие пациентки с метастатическим раком жили меньше года (это очень агрессивная форма опухоли). Сейчас продолжительность жизни при метастатической форме зачастую превышает 5 лет. Следует отметить, что эти опухоли склонны к рецидивам после операции, но благодаря проведению послеоперационной (адьювантной) терапии риск значительно снижается. И это самый убедительный успех.

? На сегодняшний день серьезной проблемой остается резистентность к гормонотерапии у пациенток с гормонозависимым РМЖ. Что чаще всего является причиной ее развития?

– Все опухоли очень пластичны, поэтому практически все злокачественные новообразования молочной железы рано или поздно приспосабливаются к терапии. Существует несколько разных сигнальных путей, вовлеченных в этот процесс.

? Как удалось преодолеть резистентность к гормональному лечению при гормонозависимом люминальном типе РМЖ?

– Разработана и применяется целая линейка эндокринных препаратов, как минимум несколько групп. Это и антагонисты рецептора, и ингибиторы синтеза эстрогенов, и ингибиторы ароматазы, и препараты, которые разрушают сам рецептор (например, фулвестрант). Кроме того, появились препараты, усиливающие эффект эндокринной терапии – ингибиторы циклинзависимых киназ, алпелисиб (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3K¹) и др.

¹ Социально значимые заболевания населения России в 2019 году. Статистические материалы. М.; 2020. Режим доступа: http://miaceao.ru/wp-content/uploads/2020/07/01_Zabolevaemost-vsego-naseleniya-Rossii-v-2019-godu.pdf.

? Что сегодня является основой лечения люминального HER2-негативного РМЖ? Какие препараты доступны российским больным?

– Пациентам доступна полная линейка препаратов. Речь идет об антагонистах рецепторов (тамоксифене), ингибиторах синтеза стероидных гормонов – ингибиторах ароматазы (их как минимум три, и все они очень схожи между собой по свойствам). И есть препарат, который разрушает эстрогеновый рецептор – фулвестрант.

? Какое место в терапии РМЖ занимают селективные ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6?

– В сегодняшней ситуации они являются несомненными препаратами выбора при отсутствии мутации в гене PI3K. Но они могут применяться и при наличии мутации.

У пациенток с мутацией в гене PIK3CA есть возможность начинать лечение с алпелисиба и оставлять ингибиторы CDK4/6 на следующую линию терапии. Если мутации нет, то следует сразу применять ингибиторы CDK4/6.

? Возможно ли назначение ингибиторов PI3K в комбинации с другими препаратами, например с фулвестрантом? Насколько это повышает эффективность терапии и каких результатов позволяет достичь?

– На сегодняшний день комбинация ингибиторов PI3K с фулвестрантом – единственное зарегистрированное показание. При использовании данного метода терапии время до начала прогрессирования РМЖ увеличивается примерно в 2,5 раза. А это очень хороший показатель. В качестве монотерапии ингибиторы PI3K сегодня не применяют, т.к. механизм их действия также включает сенситизацию опухоли к различным воздействиям, например к эндокринной терапии.

Беседовала **Ирина Широкова**,
«Ремедиум»