

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-24-28

Изменяя прогноз РМЖ

Юлия Прожерина, к.б.н., ООО «Эр Эм Аналитика», Ирина Широкова, «Ремедиум»

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения в России, составляя 21,1% от всех злокачественных новообразований у пациенток [1]. Несмотря на большой прогресс в диагностике заболевания, одной из значимых проблем является выявление РМЖ на поздних стадиях. В связи с этим совершенствование подходов к лечению РМЖ, в т. ч. его метастатических форм, представляется актуальной задачей современной медицины.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечение, ингибитор PI3Kα, алпелисиб (Пикрэй), ингибитор CDK 4/6, рибоциклиба сукцинат (Рисарг)

Changing breast cancer prognosis

Yuliya Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), RM Analytics Ltd, Irina Shirokova, Remedium

Breast cancer (BC) is the leading oncologic pathology in the female population of Russia, which accounts for 21.1% of all malignant neoplasms in patients [1]. Despite great progress in diagnosis of the disease, detection of breast cancer in late stages is one of the significant problems. In this regard, the improvement of approaches to the treatment of breast cancer, including its metastatic forms, is a highly topical problem of modern medicine.

Keywords: breast cancer, treatment, PI3Kα inhibitor, alpelisib (Piqray), CDK4/6 inhibitor, ribociclib succinate (Risarg)

САМАЯ ЧАСТАЯ ОНКОПАТОЛОГИЯ

РМЖ встречается повсеместно. Согласно данным ВОЗ, РМЖ, наряду с раком легких, лидирует по количеству новых случаев во всем мире. В 2018 г. было зарегистрировано приблизительно 2,1 млн новых случаев этого заболевания [2].

По данным Американского института исследования рака, самый высокий уровень заболеваемости раком груди среди женщин отмечен в Бельгии, где он составил 113,2 на 100 тыс. женского населения в 2018 г. В первую десятку стран по данному показателю также вошли Люксембург (109,3 на 100 тыс.), Нидерланды (105,9), Франция (99,1), французская Новая Каледония (98,0), Ливан (97,6), Австралия (94,5), Великобритания (93,6), Италия (92,8), Новая Зеландия (92,6) [3].

Весьма высока заболеваемость РМЖ и в США: 84,9 на 100 тыс. женщин [3]. По состоянию на январь 2019 г. в США насчитывалось более 3,1 млн женщин с РМЖ, включая пациенток, которые в настоящее время проходят лечение, и тех, кто его закончил. Согласно экспертным оценкам, в 2019 г. на долю РМЖ придется около 30% вновь диагностированных раковых заболеваний у американок [4].

Вопреки широко распространенному мнению, что РМЖ считается проблемой только для западного мира, в реальности он является наиболее частым онкологическим заболеванием и у женщин в развивающихся странах. Это объясняется увеличением продолжительности жизни, урбанизацией и принятием западного образа жизни [5].

В России число впервые выявленных злокачественных новообразований (на 100 тыс. населения) составило: в 2016 г. – 87,1, в 2017 г. – 89,6, в 2018 г. – 89,7 случая [6]. В то же время наметилась очевидная тенденция снижения уровня смертности от РМЖ. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в 2008–2018 гг. составила: в 2016 г. – 6,4%, в 2017 г. – 6,0%, в 2018 г. – 5,8% [7]. Данные цифры – результат более раннего выявления заболевания и появления прорывных методов лечения.

В ЗОНЕ РИСКА

Причины возникновения РМЖ не всегда очевидны. Несмотря

на то что семейный анамнез РМЖ давно признан фактором риска заболевания, только 5–10% женщин, у которых развивается данная патология, имеют истинную наследственную предрасположенность. В качестве других факторов риска РМЖ выделяют такие показатели, как мутации определенных генов, атипичная гиперплазия, радиационное воздействие, пролиферативные заболевания молочной железы, поздние роды и пр. (табл. 1). В то же время порядка 50% больных РМЖ не имеют значимых факторов риска.

Татьяна Семиглазова, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, связывает заболеваемость РМЖ с несколькими факторами. «Прежде всего, меняются социальные условия: в частности, особенности формирования семьи, возраст вступления в брак, возраст первой беременности и родов, число детей, особенности половой жизни, кормление ребенка грудью, – отметил эксперт. – Изменились и так называемые конституциональные признаки: нарастают рост

ТАБЛИЦА 1. Значимость известных факторов риска РМЖ [1]

Относительный риск повышен незначительно: 1 < риск < 2	Относительный риск повышен: 2–4	Относительный риск значительно повышен: >4
Раннее менархе	Родственник первой линии с РМЖ	Мутации генов предрасположенности
Применение гормональных контрацептивов	Возраст первых родов больше 35 лет	Дольковая карцинома <i>in situ</i>
Отсутствие родов	Пролиферативные заболевания молочной железы без атипии	Атипичная гиперплазия
Поздняя менопауза	Высокая рентгенологическая плотность молочных желез	Радиационное воздействие на молочные железы в возрасте до 30 лет
Постменопаузальное ожирение		
Употребление алкоголя		

и масса тела женщин. Также увеличивается длительность репродуктивного периода: в XIX в. женщины сохраняли способность рожать детей в течение примерно 20 лет, а сейчас, когда первая менструация в среднем наступает раньше, а менопауза, наоборот, позже, этот срок вырос почти до 40 лет, то есть вдвое. Соответственно, увеличилась продолжительность воздействия гормонов яичников – эстрогенов на ткани молочной железы. Но при этом рожать женщины стали меньше, количество родов сократилось в 5–6 раз» [8].

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Клиническая картина РМЖ объединяет симптомы, как обусловленные локо-регионарными изменениями (изменение размеров и формы молочной железы, изменения кожи и сосково-ареолярного комплекса), так и связанные с генерализацией процесса и наличием паранеопластических синдромов.

За прошедшие годы уровень диагностики существенно повысился, что не могло не сказаться на выявляемости заболевания. Сегодня наряду с физикальным осмотром, в который входит пальпация молочных желез и зон регионарного метастазирования, проводятся лабораторная,

инструментальная и иные виды диагностики.

Лабораторное исследование включает развернутые клинический и биохимический анализы крови, в т.ч. показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свертывающей системы крови, анализы крови на уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, анализ мочи.

Инструментальная диагностика подразумевает билатеральную маммографию в сочетании с УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Однако одним из ключевых современных методов диагностики РМЖ является исследование молекулярных характеристик опухоли. С этой целью рекомендуется выполнять трепанобиопсию (кор-биопсию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с дальнейшим патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением РЭ и РП, HER2 и Ki67 [1].

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРАПИИ

Наряду с углублением знаний о молекулярных характеристиках опухоли, усовершенствовались и подходы к терапии.

Более 40 лет назад в диагностическом арсенале онколога появились

лекарственные средства, направленно воздействующие на рецепторы эстрогенов и прогестерона, которые существенно улучшили прогноз и увеличили выживаемость пациентов с гормон-зависимыми опухолями РМЖ.

С внедрением ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста человека II типа (HER2), произошедшим 20 лет назад, наиболее агрессивный подтип РМЖ стал прогностически относительно благоприятным. Сравнительно недавно были созданы препараты, действие которых направлено на лечение опухолей с BRCA1/2-опосредованными нарушениями механизмов репарации ДНК. Это позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с BRCA1/2-ассоциированным тройным негативным подтипом РМЖ.

В то же время молекулярные особенности патологического процесса при РМЖ оказались еще сложнее, чем ожидалось. Фундаментальной особенностью злокачественных новообразований в целом и РМЖ в частности является постоянная трансформация опухоли, приводящая к изменению течения заболевания и развитию резистентности к проводимой терапии.

В частности, точечные мутации в гене PIK3CA (PIK3CA+) – одни из самых частых молекулярно-генетических изменений при РМЖ, встречающиеся во всех его подтипах с различной частотой.

Высокая частота встречаемости PIK3CA+ при гормонозависимом РМЖ предполагает их доминирующую роль в процессе опухолевой дифференцировки люминальных подтипов, при которых частота встречаемости PIK3CA+ составляет 49 и 32%, для подтипов А и В соответственно [9]. «Это драйверная мутация, которая определяет опухолевый рост люминального рака молочной железы, – констатировал Вячеслав Чубенко, заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ

«Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический). – Но также она встречается и в других подтипах, на 2-м месте – обогащенный HER-2 РМЖ». Говоря о значении PIK3CA при РМЖ, он отметил, что PIK3 контролирует опухолевый рост, пролиферацию и дифференцировку. Этот ген связан с сигнальным путем эстрогенов. PIK3-ингибиторы усиливают эстрогеновый сигнал [10]. Учеными было предпринято множество попыток создания эффективного и безопасного ингибитора PI3K, однако комплексная роль PI3K в процессах жизнедеятельности клетки явилась причиной многолетних неудач из-за высокого уровня токсичности терапии.

Наконец, спустя 20 лет исследований, весной 2019 г., FDA одобрен первый молекулярно-направленный препарат для терапии HR+ HER2-рРМЖ – ингибитор α -субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K α) алпелисиб.

Алпелисиб – первый селективный ингибитор α -изоформы каталитической субъединицы PI3K, который продемонстрировал благоприятное соотношение «риск – польза» у пациентов HR+ HER2- рРМЖ с мутацией гена PIK3CA, резистентных к эндокринной терапии.

По данным регистрационного исследования по изучению эффективности и безопасности алпелисиба SOLAR-1 было показано утроение медианы выживаемости без прогрессирования (11,1 мес. в группе алпелисиба vs 3,7 мес. в группе монотерапии фулвестрантом) совместно со снижением риска рецидива на 52%, которые наблюдались у всех пациентов с мутацией гена PIK3CA по оценке независимого комитета. Для пациентов без мутации PIK3CA показатели эффективности были сопоставимы в обеих группах сравнения.

Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом показан для терапии женщин в постменопаузе и мужчин с диагнозом «HR+ HER2- распространенный или метастатический РМЖ»

ТАБЛИЦА 2. Топ-5 компаний – производителей препаратов для лечения РМЖ по итогам 5 мес. 2020 г.

Корпорация	млрд руб.		тыс. упак.		Прирост к 5 мес. 2019, % руб.	Прирост к 5 мес. 2019, % упак.
	5 мес. 2019	5 мес. 2020	5 мес. 2019	5 мес. 2020		
Roche	2,2	4,3	25,6	42,3	100%	65%
Novartis	1,7	3,1	23,9	34,9	84%	46%
«Биокад»	2,5	3,0	268,9	412,2	21%	53%
AstraZeneca	1,6	1,5	151,8	149,0	-2%	-2%
Pfizer	1,0	1,4	60,8	49,6	42%	-19%

Источник: IQVIA

при прогрессировании заболевания во время/после проведения моно- и комбинированных режимов эндокринной терапии при наличии в опухоли мутации гена PIK3CA [9].

На российский рынок алпелисиб вышел под брендом Пикрэй. Отметим, что производитель препарата – корпорация Novartis входит в тройку лидеров среди компаний – производителей средств для лечения РМЖ в России, а также демонстрирует одни из самых высоких показателей динамики продаж в данном сегменте (+84% в рублях и +46% в упаковках за 5 мес. 2020 г. к 5 мес. 2019 г.; табл. 2).

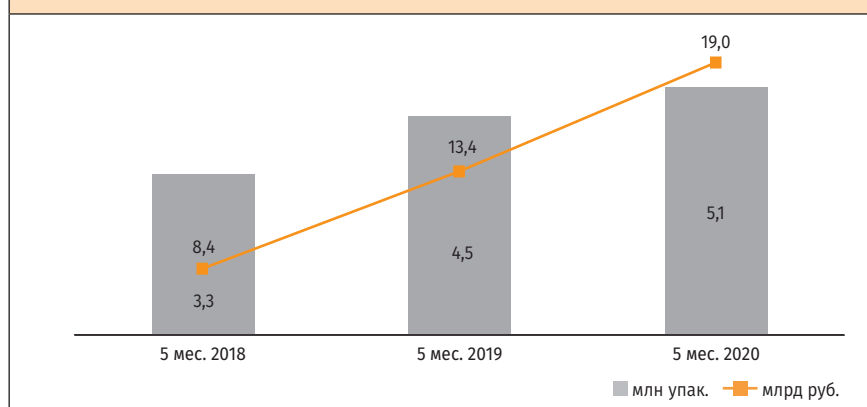
В целом российский рынок препаратов, предназначенных для лечения РМЖ¹ в России, отличается стабильным ростом. По итогам 5 мес. 2020 г. объем данного сегмента рынка

¹ Экспертная выборка ЛП на основе показаний согласно инструкциям по применению препаратов.

существенно увеличился, достигнув объема 19,0 млрд руб. в ценах закупки, или 5,1 млн упаковок. По сравнению с аналогичным периодом 2019 г. он вырос на 41,5% в рублях и 12,5% в упаковках (рис. 1).

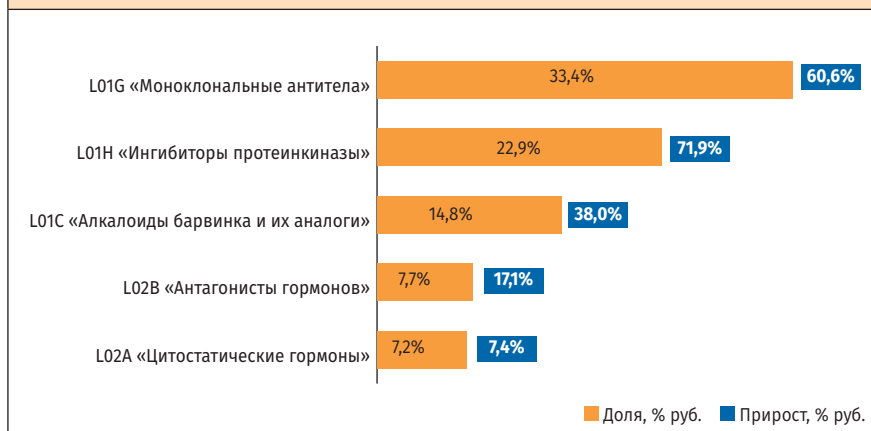
Для лечения пациентов с РМЖ разработан целый арсенал ЛП. Наибольшая доля продаж в стоимостном выражении приходится на моноклональные антитела. За 5 мес. 2020 г. на их долю пришлось порядка 33,4% сегмента в рублях. В тройку лидеров входят ЛП группы ингибиторов протеинкиназы и средства на основе алколоидов барвинка. Примечательно, что наибольший прирост продаж среди топ-5 ведущих EphMRA-групп 3-го уровня приходится на группу ингибиторов протеинкиназы (+71,9% к 5 мес. 2019 г., рис. 2). Существенный вклад в рост категории ингибиторов протеинкиназы и рынка препаратов для лечения РМЖ в целом вносит

РИСУНОК 1. Динамика рынка препаратов для лечения РМЖ в России



Источник: IQVIA

РИСУНОК 2. Доли продаж топ-5 ЕрhMRA-групп 3-го уровня препаратов для лечения РМЖ по итогам 5 мес. 2020 г. и прирост к 5 мес. 2019 г., % руб.



Источник: IQVIA

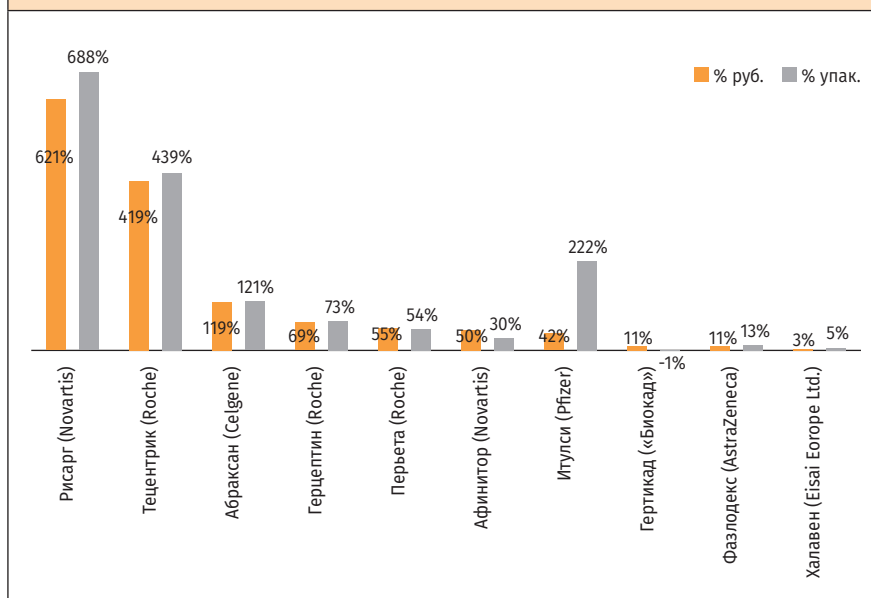
препарат Рисарг (Novartis), оказавшийся за рассмотренный период самым быстрорастущим ЛП среди топ-10 брендов (рис. 3).

Большой интерес медицинского сообщества к ЛП Рисарг объясняется его свойствами [11]. Рибоциклиб – селективный ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Эти киназы активируются при образовании комплекса с циклином D и играют основную роль в сигнальных путях, регулирующих клеточный

цикл и пролиферацию клеток². Рибоциклиб является ингибитором циклинзависимых киназ 4/6 с самой большой доказательной базой клинических исследований в первой линии терапии, демонстрирующей последовательную и устойчивую эффективность препарата по сравнению с моноэндокринотерапией. В ходе исследования MONALEESA-7 рибоциклиб показал, что является

² Инструкция по применению препарата Рисарг.

РИСУНОК 3. Рейтинг приростов продаж для топ-10 препаратов для лечения РМЖ по итогам 5 мес. 2020 г. к 5 мес. 2019 г.



Источник: IQVIA

единственным препаратом, демонстрирующим в комбинации с эндокринной терапией достоверно более высокий уровень общей выживаемости по сравнению с моноэндокринотерапией в качестве начального лечения распространенного РМЖ у пациенток в пременопаузе [11].

Рибоциклиб (Рисарг) разрешен к применению более чем в 75 странах мира, включая США и ЕС. Впервые препарат был одобрен FDA в марте 2017 г. и Европейской комиссией (ЕС) летом 2017 г. в качестве начальной эндокринной терапии для женщин в постменопаузе с HR+/HER2-локально-распространенным или метастатическим РМЖ в комбинации с ингибитором ароматазы на основании результатов регистрационного исследования MONALEESA-2. Применение рибоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы одобрено для лечения женщин в пре-, пери- и постменопаузе в качестве начальной эндокринной терапии. В июле 2018 г. препарат одобрен FDA и в декабре 2018 г. ЕС для использования в комбинации с фулвестрантом как в первой, так и во второй линии терапии у женщин в постменопаузе [11].

В России усилия компании Novartis направлены на то, чтобы инновационную терапию смогли получить как можно больше пациентов с распространенным РМЖ.

Напомним, что в марте 2019 г. группа компаний Novartis объявила о снижении цены на 45% на препарат для лечения женщин с HR+/HER2-распространенным или метастатическим РМЖ Рисарг. В конце 2018 г. лекарственное средство было включено в льготный список препаратов ЖНЛВП по решению комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации [12].

С целью расширения доступности лечения в рамках реализуемого федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в этом году в комиссию Минздрава России было направлено предложение о включении в перечень ЖНЛВП нового препарата алпелисиб [13].

ИСТОЧНИКИ

1. Золотой стандарт диагностики и лечения рака молочной железы 2020. Режим доступа: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf.
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Press-release. 2018;(263).
3. American Institute for cancer research, Breast cancer statistics. Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>.
4. U.S. Breast Cancer Statistics. Available at: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics.
5. Breast cancer survivors. How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer survival. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer-survivors>.
6. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году: статистический сборник, 2018 год. М.: МЗРФ; 2019.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.; 2019.
8. Невинная И. Ученые: «Семейный» рак груди – повод начинать ежегодный скрининг с 30 лет. *Рос. газ.* 2019. 21 апр. Режим доступа: <https://rg.ru/2019/04/21/uchenye-semejnyj-rak-grudi-povod-nachinat-ezhegodnyj-skrining-s-30-let.html>.
9. Экспертный совет: «Существующие потребности и новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Персонализированный подход к терапии». Калининград, 24 августа 2019 г.
10. Рак молочной железы, сессия «Новые морфологические маркеры»: материалы большой конференции RUSSCO. Москва, 30–31 января 2020 г. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=Q4BEZLqRS0M>.
11. Результаты исследования MONALEESA-7: препарат Kisqali® (в России Рисарг) компании «Новартис» значительно продлевает жизнь женщин с HR+/HER2-распространенным раком молочной железы. Режим доступа: <https://rusvrach.ru/node/3547>.
12. Novartis снизил цену на инновационный препарат для лечения рака молочной железы на 45%. Режим доступа: <https://www.novartis.ru/news/media-releases/novartis-lowered-the-price-of-an-innovational-drug-to-treat-cancer-by-45-percent>.
13. В России зарегистрирована инновационная терапия для лечения HR+/HER2-распространенного рака молочной железы с мутацией PIK3CA. Пресс-релиз компании Novartis от 30 июля 2020 г. Режим доступа: <https://recipe.ru/news/press/v-rossii-zaregistrirovana-innovatsionnaya-terapiya-dlya-lecheniya-hr-her2-rasprostranennogo-raka-molochnoj-zhelezy-s-mutatsiej-pik3ca/>.

КОМПАКТНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РЕМЕДИУМ
группа

Реклама



Авторы материалов – известные опинион-лидеры в различных отраслях медицины

Издания предназначены для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, интернов, преподавателей клинических дисциплин, специалистов, занимающихся научными исследованиями в области медицины

Все издания вы можете приобрести в книжных магазинах вашего города или же заказать на сайтах:

www.labirint.ru
www.chitai-gorod.ru
www.bookvoed.ru
www.logobook.ru
 (раздел «Российская литература»)
www.mdk-arbat.ru

О выходе новинок следите на сайте www.remedium.ru в разделе «Медицинские издания»

На сайте можно ознакомиться с содержанием архивных изданий

