

Новости 37-го ежегодного симпозиума по раку грудной железы (SABCS 2014)

С 9 по 13 декабря в г. Сан-Антонио (США) прошел очередной симпозиум SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) – крупнейшая в мире конференция, посвященная раку грудной железы (РГЖ). Ежегодно мероприятие посещают тысячи делегатов со всего мира, чтобы обменяться последними новациями в изучении РГЖ, а также достижениями в диагностике и лечении этого заболевания.

Преодоление резистентности к гормональной терапии

На протяжении последних нескольких лет в фокусе SABCS был HER2-положительный РГЖ, в лечении которого выраженный эффект продемонстрировали различные таргетные препараты. Однако в этом году значительно больше внимания было уделено РГЖ, положительному по эстрогеновым рецепторам (ER+). Следует отметить, что ER+ заболевание выявляется примерно у 75% пациенток, в то время как HER2 – только у 20-25%.

Первоочередную роль в лечении ER+ РГЖ играет гормональная терапия такими препаратами, как тамоксифен и ингибиторы ароматазы. Тем не менее значимой проблемой при использовании этого метода лечения является развитие резистентности. Проведенные исследования позволили обнаружить ряд сигнальных путей, в частности пути PI3-киназы, принимающие участие в формировании резистентности. Соответственно, ингибирование этих путей может восстанавливать чувствительность опухоли к гормональной терапии.

Ингибиторы PI3-киназы – относительно новый класс препаратов, которые могут занять свою нишу в лечении РГЖ. На симпозиуме были представлены предварительные результаты рандомизированного клинического исследования ингибитора PI3-киназы пиктилисиба, который при добавлении к фулвестранту обеспечивал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у пациенток с метастатическим РГЖ, прогрессирующим после первой линии терапии ингибиторами ароматазы (абстракт S2-02). Примечательно, что польза от добавления пиктилисиба наблюдалась независимо от мутационного статуса PI3KCA (ранее считалось, что мутации PI3-киназы, обнаруживаемые примерно у 40% пациенток с ER+ РГЖ, могут быть ответственны за развитие резистентности).

Овариальная супрессия

Большой интерес у участников симпозиума вызвала презентация результатов исследования SOFT, касающихся целесообразности добавления овариальной супрессии к терапии тамоксифеном у относительно молодых пациенток с гормонорецепторположительным РГЖ (абстракт S3-08). Было установлено, что после медианы наблюдения 67 мес добавление овариальной супрессии к тамоксифену не привело к улучшению исходов в общей популяции SOFT. Однако в подгруппе пациенток, которые получали химиотерапию и сохранили пременопаузальный статус, добавление овариальной супрессии к гормональной терапии улучшало исходы РГЖ.

Овариальная супрессия обуславливала увеличение частоты развития побочных эффектов, в первую очередь проявлений симптомов менопаузы (приливов, повышенного потоотделения, нарушений в сексуальной сфере, депрессии).

Ранее на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO 2014) были представлены результаты объединенного анализа исследований SOFT и TEXT, показавшие, что при добавлении овариальной супрессии к гормональной терапии ингибитор ароматазы экземестан значительно эффективнее предотвращает рецидив РГЖ по сравнению с тамоксифеном.

Первые данные по ингибированию программированной смерти при РГЖ

Инновационные препараты, действующие в качестве ингибиторов сигнальных путей программированной смерти, продемонстрировали впечатляющие результаты

в лечении меланомы и ряда других злокачественных опухолей. Эти лекарственные средства, также называемые ингибиторами иммунных контрольных точек (чекпойнтов), могут быть эффективными даже при наиболее трудно поддающихся лечению новообразованиях.

В исследовании 1b фазы ингибитор иммунных чекпойнтов пембролизумаб хорошо переносился и показал значительную терапевтическую активность у пациенток с рецидивным или метастатическим тройным негативным РГЖ, ранее получавших несколько линий лечения (абстракт S1-09).

Долгосрочная химиопрофилактика РГЖ

На SABCS 2014 впервые были представлены результаты по долгосрочному применению тамоксифена с целью профилактики РГЖ у женщин с высоким риском развития этого заболевания (абстракт S3-07). В исследовании IBIS-1, стартовавшем в 1992 г., приняли участие 7154 пре- и постменопаузальных пациентки в возрасте от 30 до 70 лет с высоким риском РГЖ преимущественно в связи с отягощенным семейным анамнезом. Участниц рандомизировали для получения тамоксифена 20 мг/сут или плацебо на протяжении 5 лет. После медианы наблюдения 16 лет (максимальный показатель 22 года) был зафиксирован 601 случай РГЖ – 250 (7,0%) в группе тамоксифена и 351 (9,8%) в группе плацебо. Относительный риск (ОР) РГЖ при лечении тамоксифеном составил 0,71 ($p < 0,0001$).

Субанализ показал, что больше всего снижался риск инвазивного ER+ РГЖ (ОР 0,66) и протоковой карциномы in situ (ОР 0,65). В то же время тамоксифен не уменьшал риск инвазивного ER-отрицательного РГЖ (ОР 1,05; $p = 0,8$).

Кроме того, в исследовании было установлено, что явный профилактический эффект тамоксифена наблюдался только у пациенток, которые не использовали заместительную гормональную терапию во время периода лечения.

Низкожировая диета и РГЖ

Предыдущие исследования уже показали, что накопление жировых отложений в области талии напрямую связано с повышением риска РГЖ. В исследовании WINS, результаты которого были представлены на SABCS 2014 (абстракт S5-08), приняли участие 2437 женщин в возрасте от 48 до 79 лет, получавших лечение по поводу РГЖ. Из них 1462 пациентки вошли в контрольную группу, а 975 были переведены на диету, в которой доля поступающих жиров была сокращена с 29,2 до 20,3% от общей калорийности рациона. Спустя пять лет после постановки диагноза выживаемость без прогрессирования (первичная конечная точка) в группе женщин, придерживающихся низкожировой диеты, составила 9,8 по сравнению с 12,4% в контрольной группе ($p = 0,03$). После 8,1 года наблюдения общая смертность составила 9,1 vs 11,1% соответственно (разница статистически не значима).

Грудное вскармливание защищает от РГЖ

Исследователи из США провели метаанализ 27 ранее опубликованных научных работ, посвященных изучению связи между грудным вскармливанием и РГЖ (абстракт P5-13-01). Общее количество участниц этих исследований превышало 750 тыс., из них РГЖ был диагностирован у 36 тыс. женщин.

В результате было установлено, что грудное вскармливание обладает защитным эффектом против всех форм злокачественных опухолей груди, включая тройной

негативный РГЖ. У женщин, кормивших грудью, общее снижение риска развития всех форм рака составило 10%, при этом риск тройного негативного РГЖ уменьшался на 20%. Кроме того, было продемонстрировано, что уменьшение риска РГЖ было напрямую связано с продолжительностью кормления грудью.

РГЖ у мужчин

Рак грудной железы у мужчин – довольно редкое заболевание, оно составляет всего 1% от общего количества случаев злокачественных новообразований в мужской популяции. В настоящее время оптимальная система лечения РГЖ у мужчин еще не найдена, применяемая терапия основана на знаниях, полученных при лечении этого заболевания у женщин.

Чтобы лучше изучить РГЖ, была создана международная программа EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG, в которую вошли лучшие специалисты из стран Европы и Северной Америки. Результаты первого этапа исследования были представлены на SABCS 2014 (абстракт S6-05).

РГЖ у мужчин в большинстве случаев является положительным по ER, рецепторам прогестерона (PR) и рецепторам андрогенов (AR) и относится к люминальному А-подобному подтипу (5% HER2+; 1% тройной негативный). Несмотря на то что у большинства (56%) мужчин опухоль диагностируется на ранней стадии (T1), хирургическое лечение получают только 4%. Высокая экспрессия ER обнаруживается более чем в 90% случаев, но адъювантную гормональную терапию получают всего 77% пациентов. За последние годы выживаемость мужчин с РГЖ значительно улучшилась. Высокую прогностическую значимость имеют ER и PR (чем выше экспрессия, тем лучше прогноз), в меньшей степени – AR.

Новый биомаркер у больных HER2+ РГЖ

Интересные данные были получены при анализе результатов адъювантной терапии с включением трастузумаба у пациентов с операбельным HER2+ РГЖ, в зависимости от содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes – TIL) (абстракт S1-06). Известно, что наличие в опухоли TIL является косвенным свидетельством активного противоопухолевого иммунитета и сочетается с улучшением прогноза у лиц с операбельным РГЖ. Авторы проанализировали данные 925 больных, получавших лечение в рамках протокола N9831, который предусматривал назначение пациентам с HER2+ операбельным РГЖ только химиотерапии (AC × 4, паклитаксел × 4) или химиотерапии в сочетании с трастузумабом в течение года. Половина пациенток получали трастузумаб, а другие – нет, в зависимости от содержания в опухоли TIL они были разделены на группы высокого уровня (>60% клеток в опухоли представлено TIL) и низкого уровня (<60% TIL). Высокий уровень TIL был зарегистрирован у 10% больных, низкий – у 90%.

У пациенток с высоким содержанием TIL проведение одной только химиотерапии ассоциировалось с 5-летней безрецидивной выживаемостью 91%. Добавление трастузумаба в этой группе не улучшало результатов лечения. Наоборот, было отмечено недостоверное снижение 5-летней безрецидивной выживаемости до 80%. У пациенток со средним и низким содержанием TIL добавление трастузумаба к химиотерапии улучшало отдаленные результаты: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,3% в группе только химиотерапии и 79,6% в группе химиотерапии и трастузумаба.

Таким образом, это исследование указывает на возможное предикторное значение TIL как биомаркера, способного определить группу пациенток, которые высокочувствительны к химиотерапии и не нуждаются в добавлении трастузумаба.

Все абстракты SABCS 2014 на английском языке доступны на www.sabcs.org/resources

Подготовил **Алексей Терещенко**