

Кейс 6: Тактика 2 линии лечения метастатического рака молочной железы после прогрессирования на терапии 1 линии (мутация PIK3CA)

Пациентка Л., 54 года, получает лекарственное лечение в дневном стационаре онкоцентра по поводу метастатического рака молочной железы cT2N1M1 (поражение костей, печени). Проводится гормонотаргетная терапия 1 линии **анастрозолом 1 мг/сут в сочетании с рибоциклибом 600 мг/сут.**

По данным ранее проведенного морфологического исследования опухолевого материала: неспецифицированная карцинома молочной железы, Grade 3, ER — 8, PR — 3, HER2/neu — 0 (отсутствие мембранной экспрессии), Ki-67 — 41%. Люминальный B, HER2-негативный рак молочной железы.

По результатам ПЦР, выполненного при патоморфологическом исследовании опухолевого материала, выявлена мутация **PIK3CA E545K.**

Через 10 месяцев от начала терапии на фоне ранее достигнутой стабилизации заболевания (-27% по RECIST 1.1) при очередном контрольном обследовании зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества метастатических очагов в печени:



Рис. 1 — компьютерная томография органов брюшной полости. Отмечается наличие множественных гиподенсных очагов в печени.

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 ст, хроническая обструктивная болезнь легких вне обострения. При осмотре складывается впечатление о стабильном состоянии, ECOG 0.

Пациентка явилась к вам для обсуждения оптимальной тактики дальнейшего лечения.

Вопросы:

1. Предложите оптимальную тактику дальнейшего лечения

– паклитаксел 175 мг/м² либо доцетаксел 75-100 мг/м² каждые 3 недели до прогрессирования заболевания

– фулвестрант в моно-режиме

– смена гормонотерапии и CDK4/6-ингибитора — фулвестрант + палбоциклиб

– абемациклиб в монорежиме

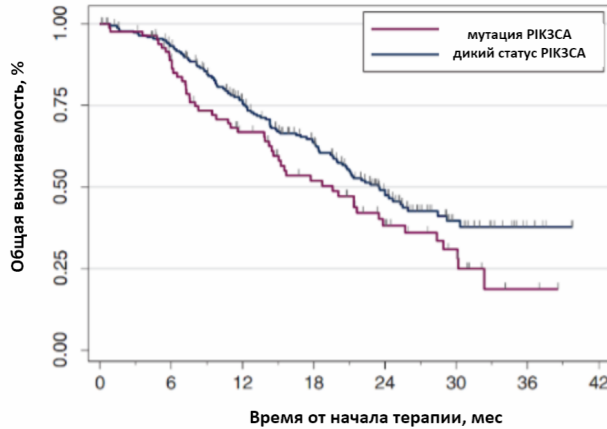
– фулвестрант + алпелисиб (наиболее оптимальный вариант)

– эксеместан + эверолимус (не оптимальный вариант)

1. Паклитаксел 175 мг/м² либо доцетаксел 75-100 мг/м² каждые 3 недели до прогрессирования заболевания

Прогрессирование после гормонотерапии и объем опухолевого поражения с осложнениями заболевания в виде множественного поражения печени в данном случае может навести на мысль о целесообразности проведения химиотерапии. С учетом неэффективности CDK4/6-ингибиторов и невысокой ожидаемой эффективности гормонотерапии, опция действительно кажется оправданной, т.к. таксаны пациентка в нашем случае не получала.

Однако наличие PIK3CA-мутации предрасполагает к меньшей эффективности химиотерапии при метастатическом раке молочной железы вне зависимости от биологического подтипа (в том числе при HR+/HER2-).

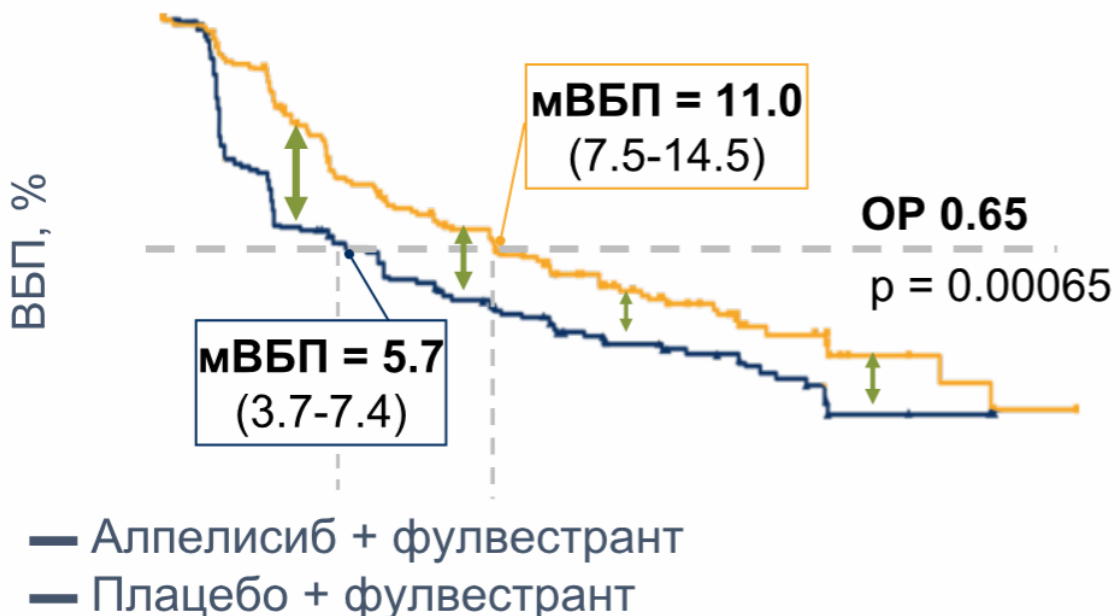


Время от начала терапии, мес	0	6	12	18	24	30	36	42
мутация PIK3CA	104	70	48	33	19	11	2	
дикий статус PIK3CA	260	199	146	106	58	22	6	

Наличие PIK3CA-мутации также выступает предиктивным маркером в отношении эффективности алпелисиба. Это ингибитор PIK3CA, продемонстрировавший эффективность при добавлении к фулвестранту при распространенном раке молочной железы с указанной мутацией в исследовании SOLAR-1.

[— ссылка на пояснение \(SOLAR-1\)](#)

Выживаемость без прогрессирования



Иными словами, в нашем случае не исчерпаны возможности гормонотаргетной терапии, что делает проведение химиотерапии в данный момент нецелесообразным. Особенно ввиду ожидаемого профиля нежелательных явлений химиотерапии и ухудшения качества жизни.

Что нашло свое отражение в международных рекомендациях:

SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE
RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal ^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib • Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CKD4/6 inhibitor not previously used (category 1)^g • For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)^h • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{i,j} 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and/or Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective ER_{down}-regulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^k <ul style="list-style-type: none"> ▶ For <i>ESR1</i> mutated tumors, see BINV-Q (6) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^l <ul style="list-style-type: none"> • Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestane <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)
	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor ± trastuzumab • Aromatase inhibitor ± lapatinib • Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab • Fulvestrant ± trastuzumab • Tamoxifen ± trastuzumab

В то же время, назначение химиотерапии при неполной исчерпанности возможностей гормонотерапии, а именно отсутствия в анамнезе, по меньшей мере, трех линий гормонотерапии, в соответствии с российскими [рекомендациями](#), также является неоправданным, если пациентка не столкнулась с явлениями висцерального криза.

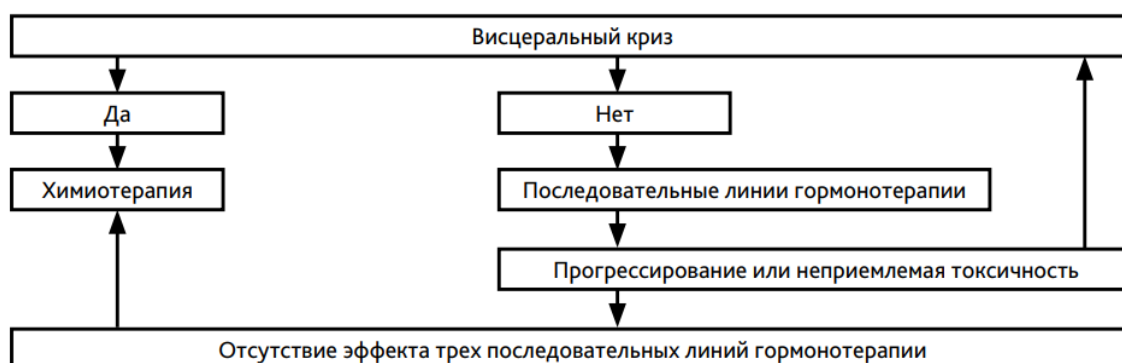
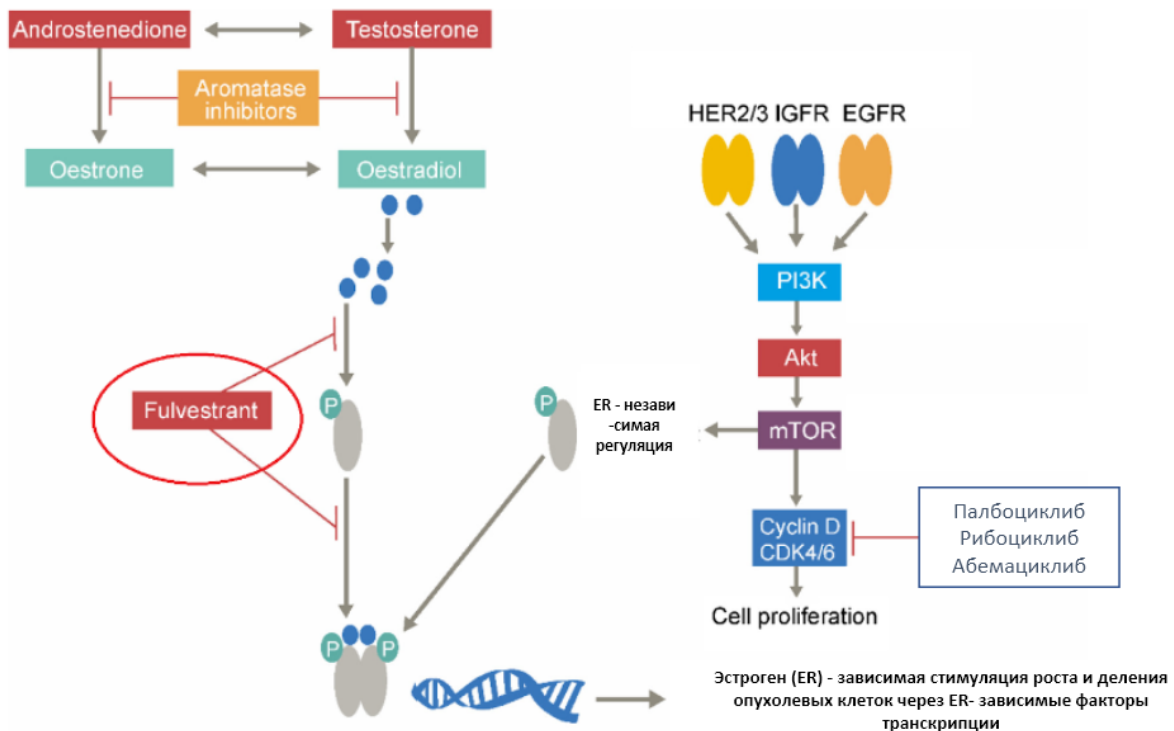


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

2. Фулвестрант в моно-режиме

Прогрессирование на ингибиторах ароматазы в комбинации с CDK-ингибиторами выступает поводом для смены гормонотерапии. Например, в виде применения фулвестранта.



Однако существующие [данные](#) свидетельствуют об очень скромной эффективности фулвестранта в моно-режиме после прогрессирования на ингибиторах ароматазы:

- медиана выживаемости без прогрессирования в 3 месяца
- медиана общей выживаемости в 20 с лишним месяцев

Можно ли дополнить лечение фулвестрантом добавлением других препаратов? Будет ли это эффективно?

В данной ситуации ввиду наличия PIK3CA-мутации, возможна эскалация терапии путем добавления алпелисиба. Обоснованием для данного решения выступают:

– [SOLAR-1](#) – ссылка на пояснение ([SOLAR-1](#))

– [ссылка на пояснение \(BYLieve\)](#) BYLieve II phase study (исследование, демонстрирующее пользу от применения алпелисиба после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах).

3. Замена гормонотерапии и ингибитора CDK4/6 на фулвестрант + палбоциклиб

Ограниченные возможности гормонотерапии после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах может служить поводом для попытки пролонгации применения CDK4/6-терапии, при условии смены препарата гормонотерапии и смены ингибитора. Что если сменить ингибиторы ароматазы на фулвестрант и продолжить терапию палбоциклибом?

В многоцентровом исследовании 2 фазы PACE 220 пациенток с гормоноположительным HER2 - негативным метастатическим раком молочной железы 220 пациенток, ранее получавшие CDK4/6 - ингибиторы, рандомизировались на три группы:

Дизайн исследования PACE



Исследователи стремились оценить, насколько целесообразным выступает терапия палбоциклибом после прогрессирования заболевания на фоне терапии 1 линии с применением CDK4/6 - ингибиторов - при условии замены гормонотерапии с ингибиторов ароматазы на фулвестрант.

Первичной конечной точкой выступала выживаемость без прогрессирования. В рамках первичной конечной точки сравнивалась выживаемость без прогрессирования между группой, получившей фулвестрант в моно - режиме и группой, получивших фулвестрант вместе с палбоциклибом.

Результаты, представленные в 2022 году, свидетельствуют о том, что терапия палбоциклиба в рамках второй линии после прогрессирования заболевания на фоне терапии CDK4/6 - ингибиторами в первой линии **нецелесообразна**: значимых различий между группами фулвестрант и фулвестрант + палбоциклиб не получено.

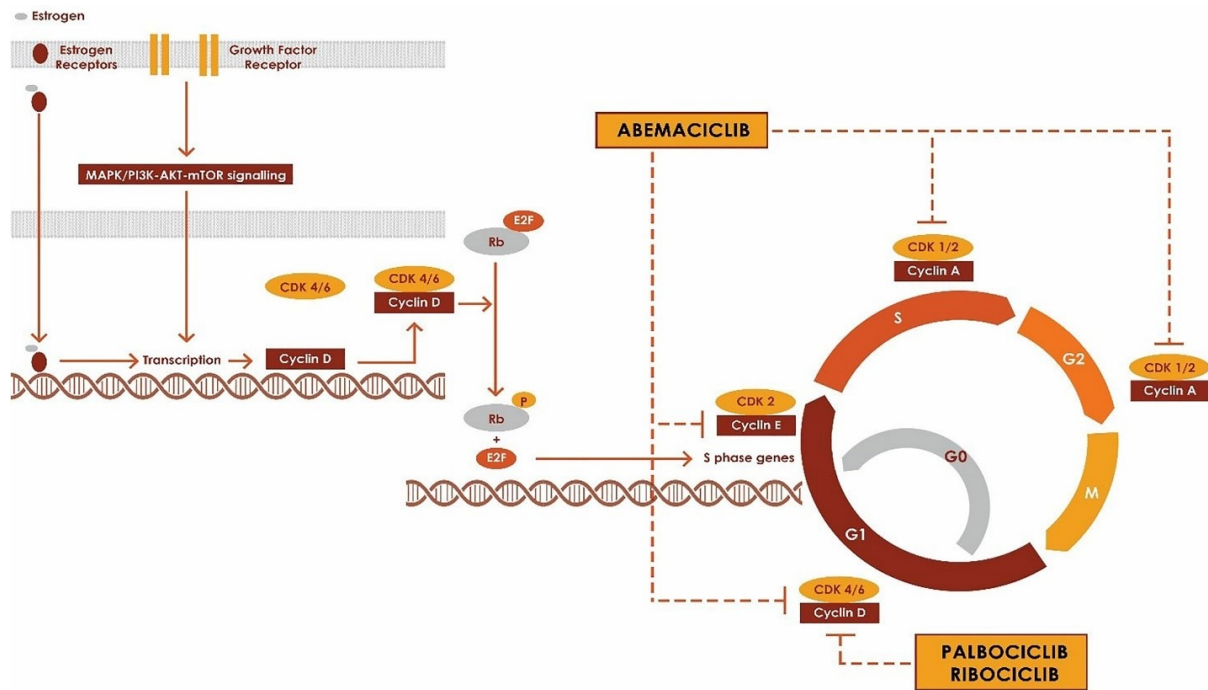
- Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 4.6 мес в группе фулвестранта и 4.8 месяцев в группе фулвестрант + палбоциклиб (соотношение риска прогрессирования (HR) = 1,11, 90%ДИ 0,79 - 1,55, p = 0,62
- Частота объективного ответа составила 7,3 % в группе фулвестранта и 9,0% в группе фулвестрант + палбоциклиб

3. Абемациклиб в монорежиме

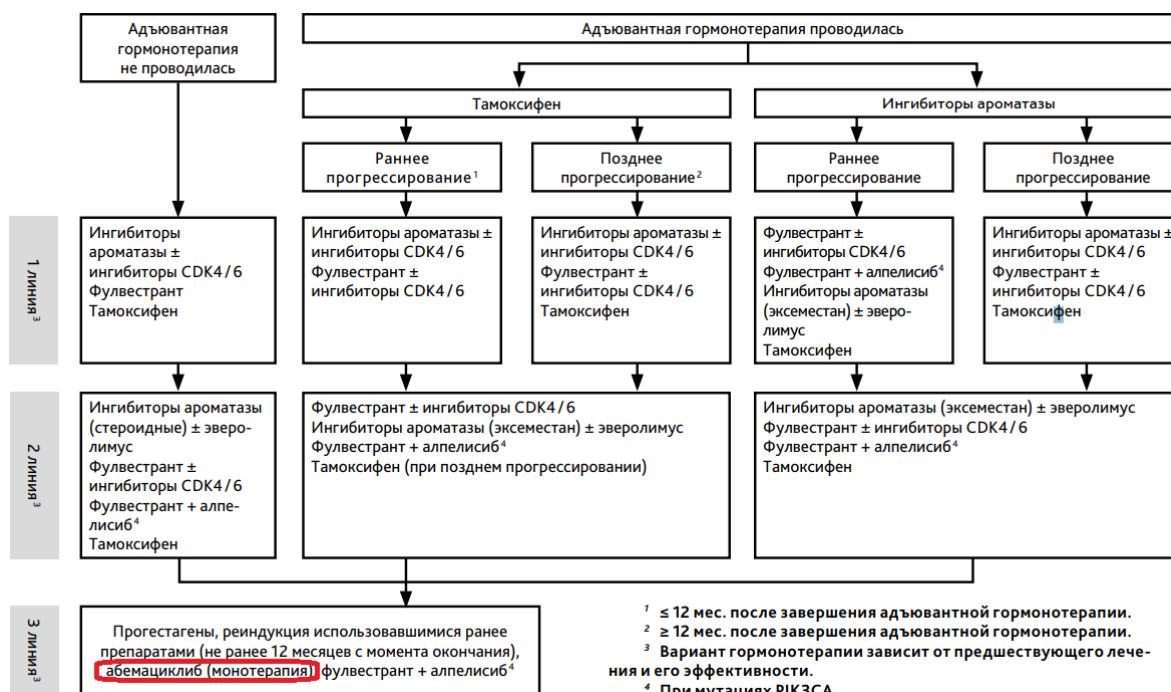
Ограниченные возможности гормонотерапии после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах может служить поводом для попытки пролонгации применения CDK4/6-

терапии. Что если попробовать поменять применить абемациклиб после прогрессирования заболевания на рибоциклибе?

Абемациклиб, согласно доклиническим [данным](#), обладает более широким спектром мишеней, чем рибоциклиб и палбоциклиб. Часть из них могут быть связаны с резистентностью к палбоциклибу и рибоциклибу, что позволяет, хотя бы теоретически, рассматривать возможность применения абемациклиба после прогрессирования на других CDK4/6-ингибиторах.



Такая опция предусмотрена в [российских](#) рекомендациях. Правда, для пациенток в третьей и более поздних линиях лечения, когда исчерпаны все варианты гормонотерапии.

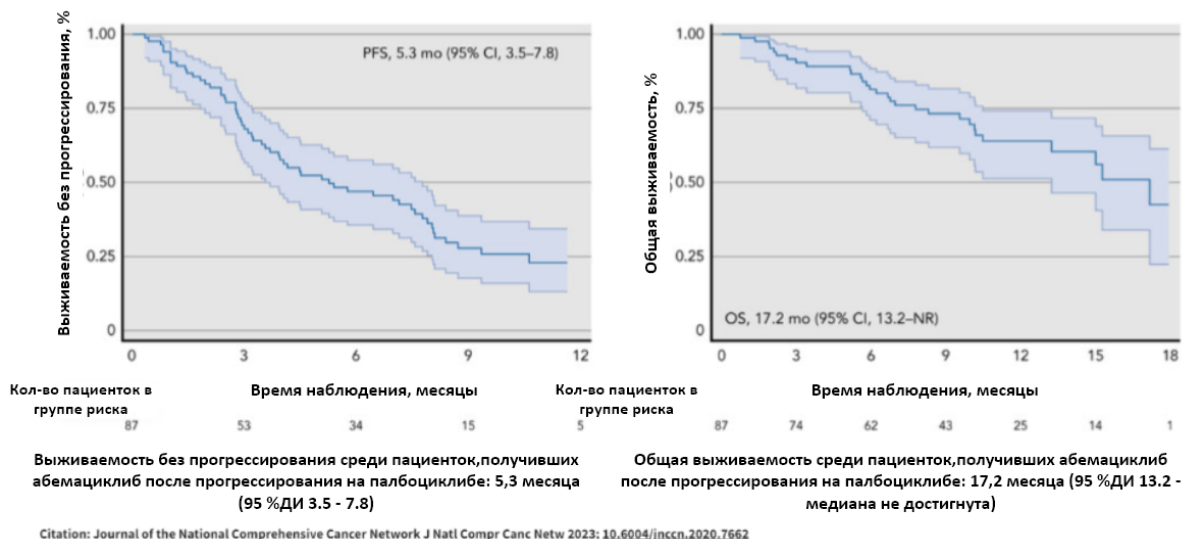


Но с учетом наличия PIK3CA - мутации, стоит, в первую очередь, рассматривать опцию алпелисиб + фулвестрант - только после прогрессирования заболевания при терапии алпелисибом, российские рекомендации предусматривают возможность применения абемациклиба в моно - режиме.

В отношении доказательной базы о применении абемациклиба с гормонотерапией либо в моно-режиме после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах, на сегодняшний день есть только ретроспективный опыт нескольких центров, в которых абемациклиб, в сочетании с гормонотерапией применялся у пациенток в поздних линиях после прогрессирования на палбоциклибе (свыше 70%) либо рибоциклибе.

Эффективность, которая прослеживалась в данной работе, не намного отличалась от результатов лечения, которые были в MONARCH-1 (абемациклиб в моно-режиме у предлеченных пациенток):

- медиана выживаемости без прогрессирования в 5,3 месяца
- медиана общей выживаемости в 17,2 месяца



Ретроспективный характер указанных данных не позволяет с уверенностью рекомендовать абемациклиб как наилучший вариант в данном случае. Нам следует дождаться окончательных результатов исследования postMONARCH, которых на момент написания данного кейса еще нет. Тем не менее, в ряде случаев можно рассматривать абемациклиб в качестве опции терапии у предлеченных пациенток - но после применения всех стандартных вариантов гормонотерапии. Для нашего случая это не подходит.

4. Эксеместан + эверолимус (возможный, но не оптимальный вариант)

Прогрессирование заболевания при применении нестероидных ингибиторов ароматазы при HR+ раке молочной железы в сочетании с CDK4/6-ингибиторами может служить показанием для проведения терапии по схеме эксеместан (стероидный ингибитор ароматазы) + эверолимус (mTOR-ингибитор). Об этом свидетельствуют существующие рекомендации, а также результаты исследования BOLERO-2.



SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal ^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib ▶ Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{f,g} • For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)^h • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{i,j} 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and/or Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^k • For <i>ESR1</i> mutated tumors, see BINV-Q (6) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^k • Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestane <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)

- [ссылка на пояснение \(BOLERO-2\)](#)

Лучше ли это опции алпелисиб + фулвестрант, применение которой возможно ввиду подтвержденной PIK3CA-мутации?

Комбинация алпелисиба с фулвестрантом обладает перед комбинацией экземестан + эверолимус несколькими не очевидными на первый взгляд преимуществами:

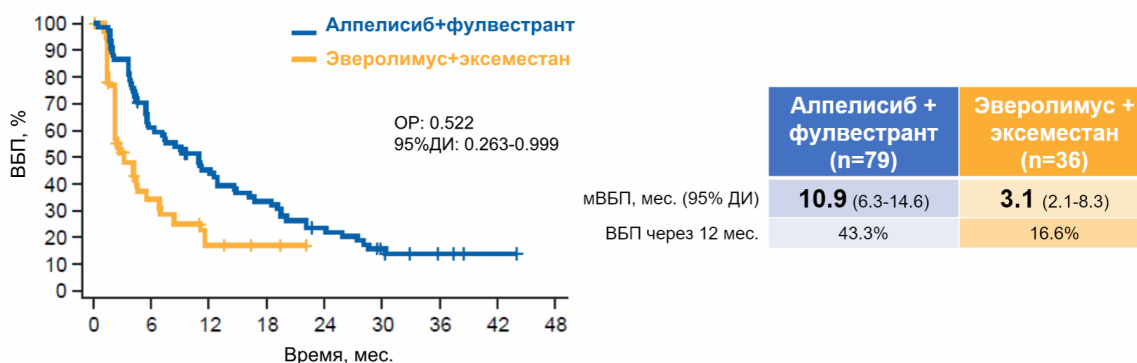
- В отношении комбинации алпелисиба + фулвестранта есть доказательная база по вопросу применения после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах, в то время как для комбинации экземестан + эверолимус подобного эвиденса нет.

– [ссылка на пояснение \(SOLAR-1\)](#)

– [ссылка на пояснение \(BOLERO-2\)](#)

- Вторым доводом выступает **большая** ожидаемая эффективность терапии алпелисибом в сравнении с эверолимусом при PIK3CA-мутации:

Сравнение данных SOLAR-1 и BOLERO-2



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival. Ciruelos E. et al. Population-Adjusted Comparison of SOLAR-1 and BOLERO-2: PFS With Second-Line Alpelisib + Fulvestrant vs Everolimus + Exemestane in Postmenopausal Patients With PIK3CA-Mut Hormone Receptor-Positive. Presented at the 2020 European Society for Medical Oncology Breast Cancer Virtual Meeting; 23-24 May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.263>

- Третьим доводом выступает крайне низкая частота объективного ответа, которая наблюдается при применении комбинации в BOLERO-2. Она составляла всего **9,5%**. Что оказывается куда скромнее, чем при применении алпелисиба с фулвестрантом, где частота объективного ответа [составляла 35,7%](#).

Все это заставляет нас обращаться именно к комбинации алпелисиба с фулвестрантом в случае нашей пациентки.

5. Алпелисиб + фулвестрант (оптимальный вариант)

Прогрессирование на комбинации CDK4/6-ингибиторах с ингибиторами ароматазы ввиду наличия PIK3CA-мутации выступает показанием для терапии по схеме фулвестрант + аллелисиб. Это отражено в российских и зарубежных рекомендациях:



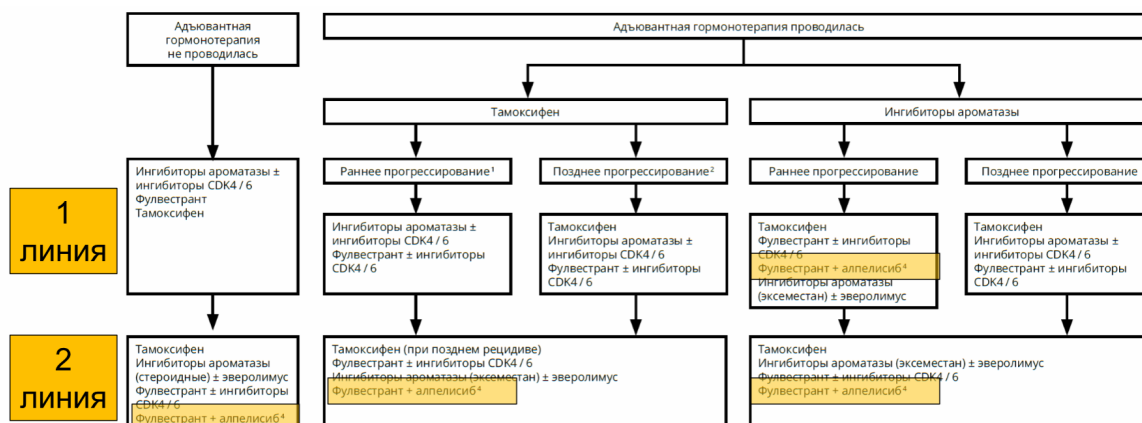
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2023
Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

**SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE
RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a**

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal ^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib ▶ Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{f,9} • For PIK3CA-mutated tumors, see additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)^h • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^j 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and/or Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^k • For ESR1 mutated tumors, see BINV-Q (6) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^k • Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestane <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)
	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor ± trastuzumab • Aromatase inhibitor ± lapatinib • Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab • Fulvestrant ± trastuzumab • Tamoxifen ± trastuzumab

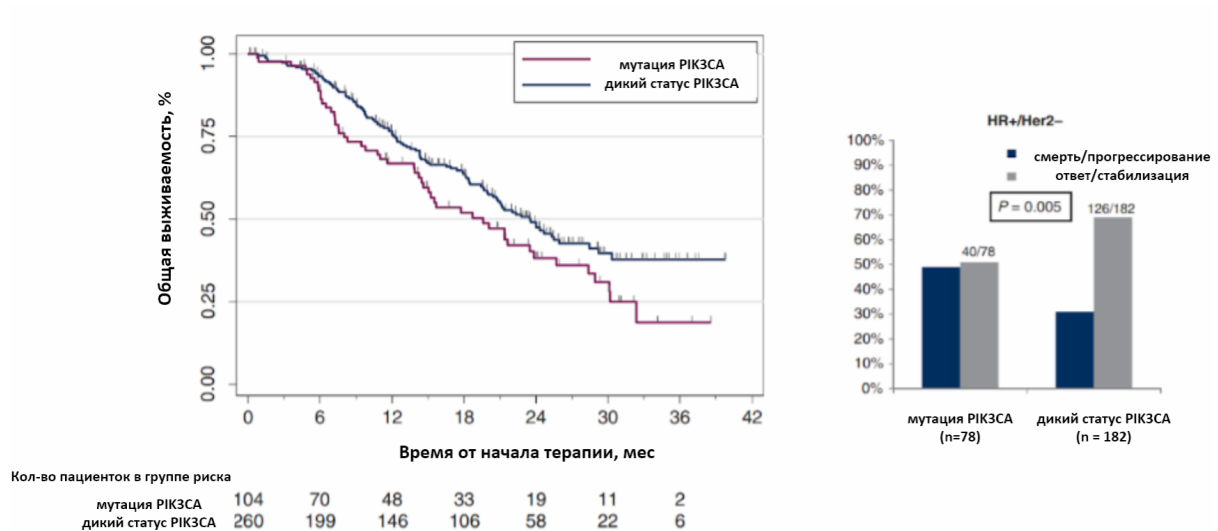


Обоснованием для применения указанной комбинации выступают данные исследований SOLAR-1, где продемонстрировано удвоение выживаемости без прогрессирования при добавлении аллелисиба к фулвестранту без статистически значимого увеличения общей выживаемости. И BYLieve, где продемонстрирована противоопухолевая эффективность аллелисиба после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах:

– [ссылка на пояснение \(SOLAR-1\)](#)

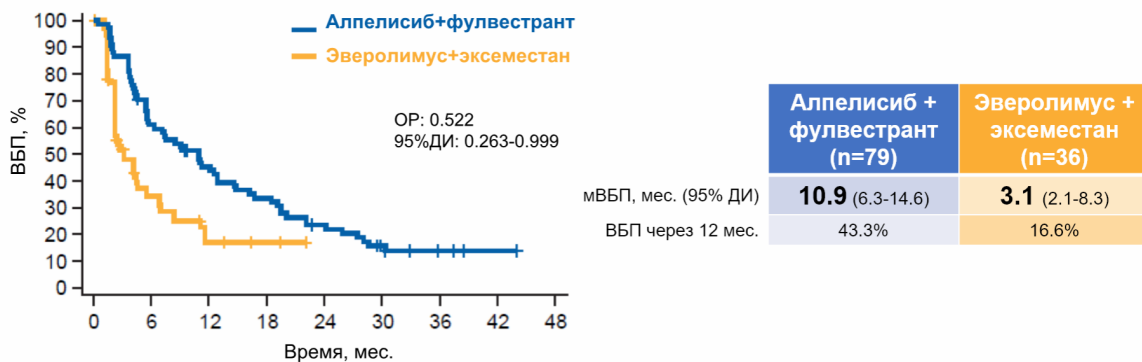
– [ссылка на пояснение \(ByLieve\)](#)

В то же время, наличие мутации PIK3CA делает нецелесообразным проведение химиотерапии ввиду неблагоприятного предиктивного значения данной мутации на эффективность химиотерапии:



Эффективность комбинации эверолимуса с экземестаном при PIK3CA-мутации оказывается куда менее эффективной, чем алпелисиба с фулвестрантом:

Сравнение данных SOLAR-1 и BOLERO-2



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival. Ciruelos E. et al. Population-Adjusted Comparison of SOLAR-1 and BOLERO-2: PFS With Second-Line Alpelisib + Fulvestrant vs Everolimus + Exemestane in Postmenopausal Patients With PIK3CA-Mut Hormone Receptor-Positive. Presented at the 2020 European Society for Medical Oncology Breast Cancer Virtual Meeting; 23-24 May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.263>

Не говоря уже о различии в частоте объективного ответа: 35,7% в SOLAR-1 и 9,5% в BOLERO-2.

При поддержке ООО «Новартис Фарма», 771319/Опco/web/02.24/0