

10. Тактика лечения метастатического рака молочной железы после прогрессирования на CDK-ингибиторах и алпелисibe

Пациентка М., 62 года. Явилась к вам на прием с результатами контрольного обследования, которое она проходит регулярно в связи с ее основным заболеванием: HR+HER2-негативный рак молочной железы cT2N1M0, люминальный В подтип. В анамнезе 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме доксорубицин + циклофосфамид, на фоне которой констатировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения костей, легких, мягких тканей грудной клетки.

Мутационный профиль пациентки, определенный в ходе терапии первой линии: **PI3KCA — E545K-mut. BRCA — wild type.**

В анамнезе также отмечается проведение терапии 1 линии палбоциклибом с анастрозолом по поводу прогрессирования заболевания в ходе неoadъювантной терапии, которое сопровождалось прогрессированием заболевания уже после 4 - ого цикла терапии. До настоящего времени пациентка получала терапию фулвестрантом с алпелисибом в рамках 2 линии терапии, **продолжительность терапии составила 8,5 месяцев.**

По данным обследования, отмечается прогрессирование в виде появления множественных очагов в печени.



Рис. 1 — компьютерная томография органов брюшной полости, портальная фаза. Отмечается наличие множественного метастатического поражения печени

По данным лабораторного обследования вы отмечаете следующие клинически значимые отклонения в анализах:

- АЛТ — 130 Ед/л
- АСТ — 105 Ед/л
- общий билирубин — 45 мкмоль/л
- креатинин — 113 мкмоль/л
- гемоглобин — 116 г/л
- С-реактивный белок — 8,7 мг/л

Остальные показатели в пределах допустимых значений.

Пациентка также явилась к вам с результатами гистологического исследования опухолевого материала, полученного при трепан-биопсии очага в печени. **Иммуногистохимическая картина соответствует первичной опухоли, ER — 8, PR — 3, HER2 — 0 (отсутствие мембранной экспрессии).**

Пациентка отмечает наличие симптомов в виде тяжести и периодически возникающей болезненности в правом подреберье, желтушности кожных покровов, слабости. Ее функциональный статус вы оцениваете как ECOG 1, понимая, что скоро он может превратиться в ECOG 2.

Перед вами, в очередной раз встает задача в виде выбора дальнейшей тактики лечения.

Вопрос:

Какая тактика лечения будет наиболее оптимальна с учетом течения опухолевого заболевания?

1. Гормонотерапия по схеме эксеместан 25 мг/сут + эверолимус 10 мг/сут
2. Абемациклиб 300 мг/сут в моно-режиме
3. Доцетаксел 75-100 мг/м² каждые 3 недели
4. Доцетаксел 75-100 мг/м² + капецитабин 2000 мг/м² каждые 3 недели
5. Рибоциклиб 600 мг/сут + ингибиторы ароматазы 1 мг/сут

1. Гормонотерапия по схеме эксеместан + эверолимус

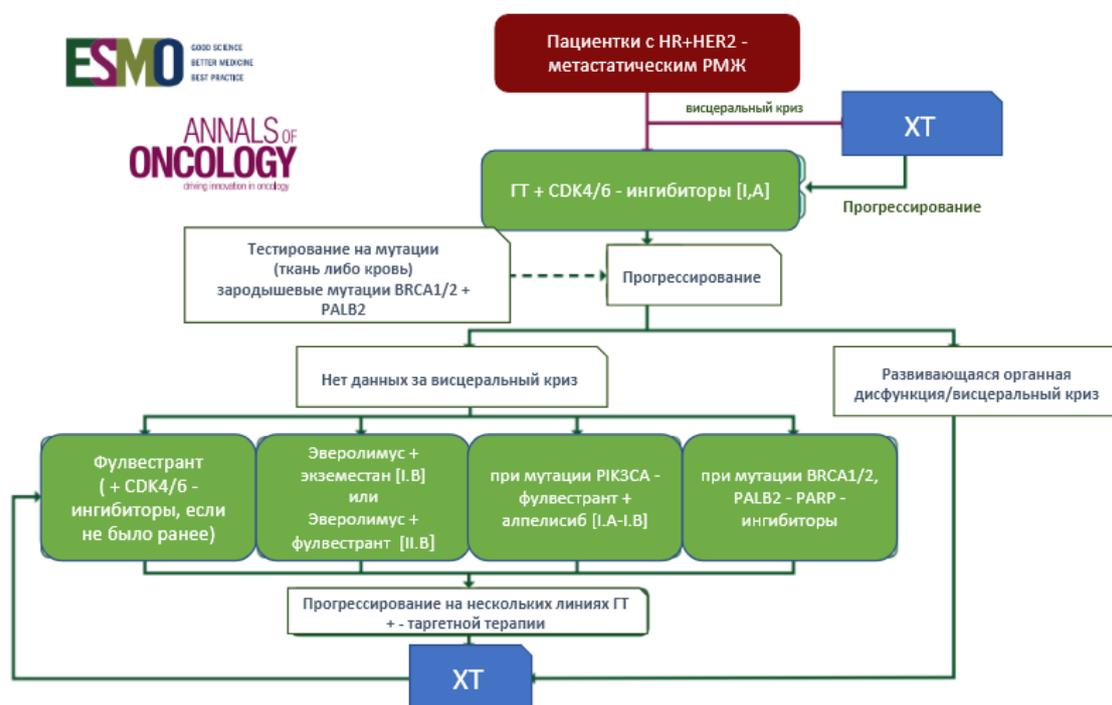
Гормоноположительный подтип опухоли выступает поводом для применения гормонотерапии, возможности которой для данной пациентки не исчерпаны. Из оставшихся вариантов гормонотерапии можно применить режим эксеместан (стероидный ингибитор ароматазы) + эверолимус (mTOR-ингибитор).

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

Между тем, у пациентки прослеживается весьма агрессивное течение заболевания, выражающееся в симптомном поражении печени, которое сопровождается рядом клинически значимых лабораторных отклонений. Иными словами, можно говорить о развивающемся висцеральном кризе.

Усугубление состояния пациентки напрямую связано с ее основным заболеванием и объемом опухолевого поражения. Единственный способ добиться улучшения состояния — это добиться уменьшения опухолевой массы. Поэтому нам нужна схема терапии с максимально высокой ожидаемой частотой объективного ответа.

К сожалению, если отталкиваться от данных в исследовании BOLERO-2, то ожидаемая частота объективного ответа при применении комбинации эверолимус + экземестан крайне невысокая — всего 9,5%. Поэтому нам следует обратить свое внимание на химиотерапию. Это, кстати, согласуется с европейскими [рекомендациями ESMO](#) по лечению метастатического рака молочной железы.



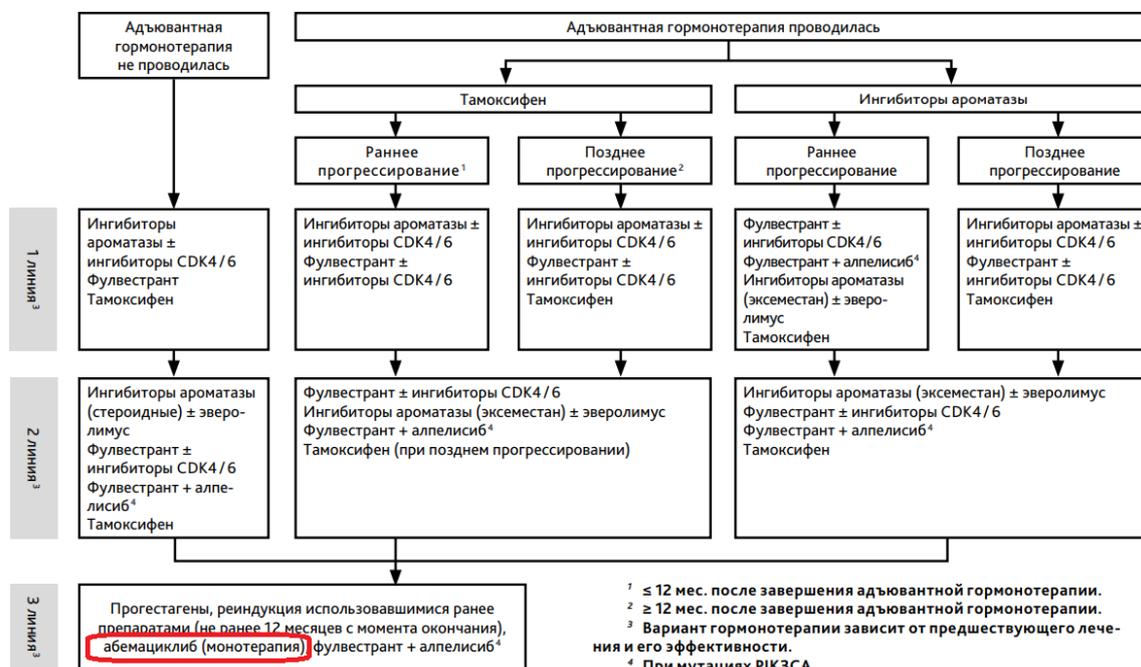
Адаптировано из "ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Gennari A et al. Ann Oncol. 2021 "

2. Абемациклиз 300 мг/сут в моно-режиме

Предлеченность пациентки CDK4/6-ингибиторами, гормоноположительный подтип опухоли пациентки, ограниченный спектр возможных опций терапии побуждает вас

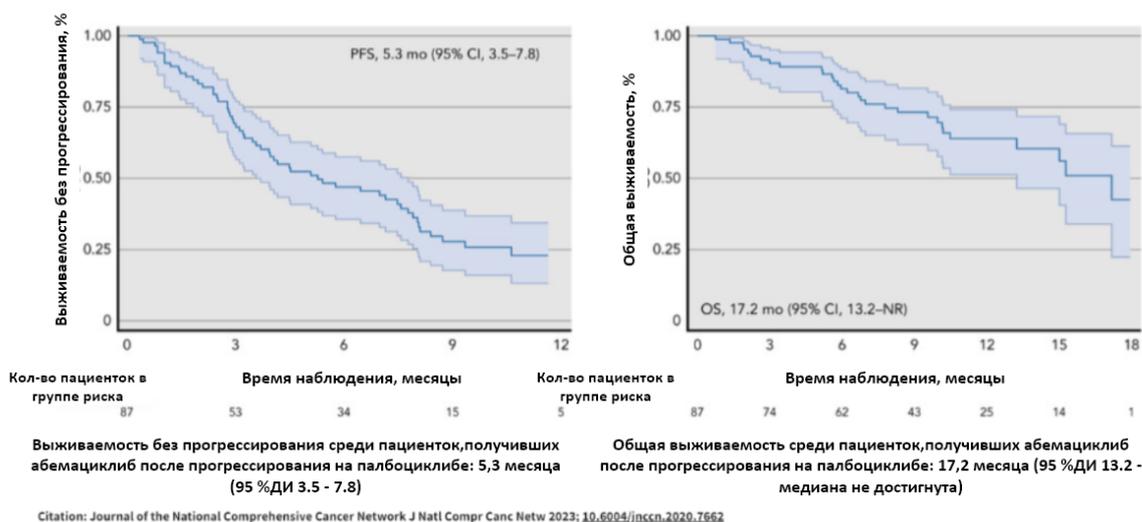
задуматься о возможности повторного использования CDK4/6. Но уже не палбоциклиба, а абемациклиба

Возможность применения абемациклиба в моно-режиме у предлеченных пациенток регламентируется [рекомендациями](#) RUSSCO.



О возможности повторного применения абемациклиба после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах пока что свидетельствуют только ретроспективные данные.

Так, в работе [Seth A. Wonder et al](#), опубликованной в 2021 году, применение абемациклиба позволяло добиться выживаемости без прогрессирования, в среднем, 5.3 месяцев (95% ДИ, 3.5–7.8 мес.), медиана же общей выживаемости составляла — 17,2 месяца, что весьма сопоставимо с результатами 2 фазы [MONARCH-1](#) (где тоже были предлеченные пациентки с HR+HER2-PMЖ, только без CDK4/6-ингибиторов в анамнезе).



Но важно понимать, что речь идет о ретроспективных данных с участием менее чем 100 пациенток. Информации о частоте объективного ответа в данной работе не представлено. Если мы допустим экстраполяцию данных с MONARCH-1 (это возможно с учетом того, что и в работе [Seth A. Wonder et al](#), и в MONARCH-1 были предлеченные пациентки), то мы ожидаем частоту объективного ответа с вероятностью не более 20%.

Это делает применение абемациклиба возможным, но, по-видимому, не самым оптимальным вариантом терапии для нашей ситуации ввиду скудного объема доказательной базы на сегодняшний день. Все это заставляет рассматривать другие варианты терапии.

Важно также отметить что, согласно официальной инструкции к абемациклибу ([ГРЛС](#)) абемациклиб допустим для применения в моно - режиме при метастатическом раке молочной железы после проведения одной и более линий химиотерапии. Это заставляет нас отказаться от применения абемациклиба в нашем случае, по крайней мере, до момента, когда будут использованы несколько линий химиотерапии.

3. Доцетаксел 75-100 мг/м² каждые 3 недели

Рано или поздно при лечении гормоноположительного метастатического рака молочной железы мы приходим к необходимости проведения химиотерапии. В данном случае мы пришли к необходимости проведения химиотерапии ввиду развивающегося у пациентки висцерального криза, обусловленного массивным метастатическим поражением печени.

И с учетом того, что пациентке ранее не проводилось никакого химиотерапевтического лечения, **кроме антрациклинов**, то первым на ум приходят препараты **таксанового ряда**.

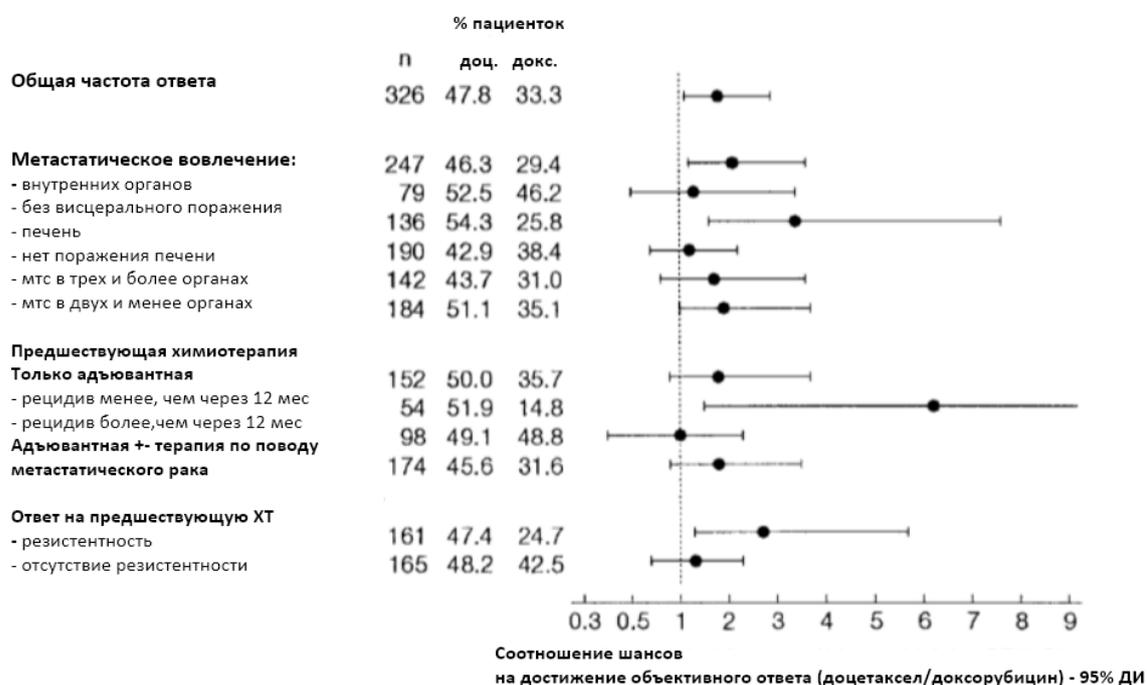
Доцетаксел, по-видимому, является одним из наиболее эффективных вариантов монокимиотерапии среди предлеченных пациенток с метастатическим раком молочной железы. Об этом свидетельствует прямое [сравнение](#) с доксорубицином в рамках исследования 3 фазы от 1999 года, где доцетаксел, в сравнении с доксорубицином:

– демонстрировал более высокую частоту ответа в 47% в сравнении с 33% при терапии доксорубицином

– несколько большую выживаемость без прогрессирования — 26 против 21 недели

| | Доцетаксел (N=161) | Доксорубицин (N=165) |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Полный ответ | 6,8 % | 4,2% |
| Частота объективного ответа (в т.ч. полный ответ) | 47,8% (95% ДИ- 40,1 - 55,5%) | 33,3% (95% ДИ- 26,1 - 40,5%) |
| Прогрессирование | 12,4% | 22,4% |

Примечательно, что шанс на достижение объективного ответа при применении доцетаксела был несколько выше именно при висцеральных метастазах, в том числе при поражении печени.



Поэтому доцетаксел выступает отличным вариантом терапии для нашей пациентки. Но самым ли оптимальным? Может быть, применение комбинированных режимов химиотерапии с доцетакселом даст больший выигрыш при агрессивном течении метастатического рака молочной железы?

4. Доцетаксел 75-100 мг/м² + капецитабин 2000 мг/м² каждые 3 недели

Рано или поздно при лечении гормоноположительного метастатического рака молочной железы мы приходим к необходимости проведения химиотерапии. В данном случае мы пришли к необходимости проведения химиотерапии ввиду развивающегося у пациентки висцерального криза, обусловленного массивным метастатическим поражением печени.

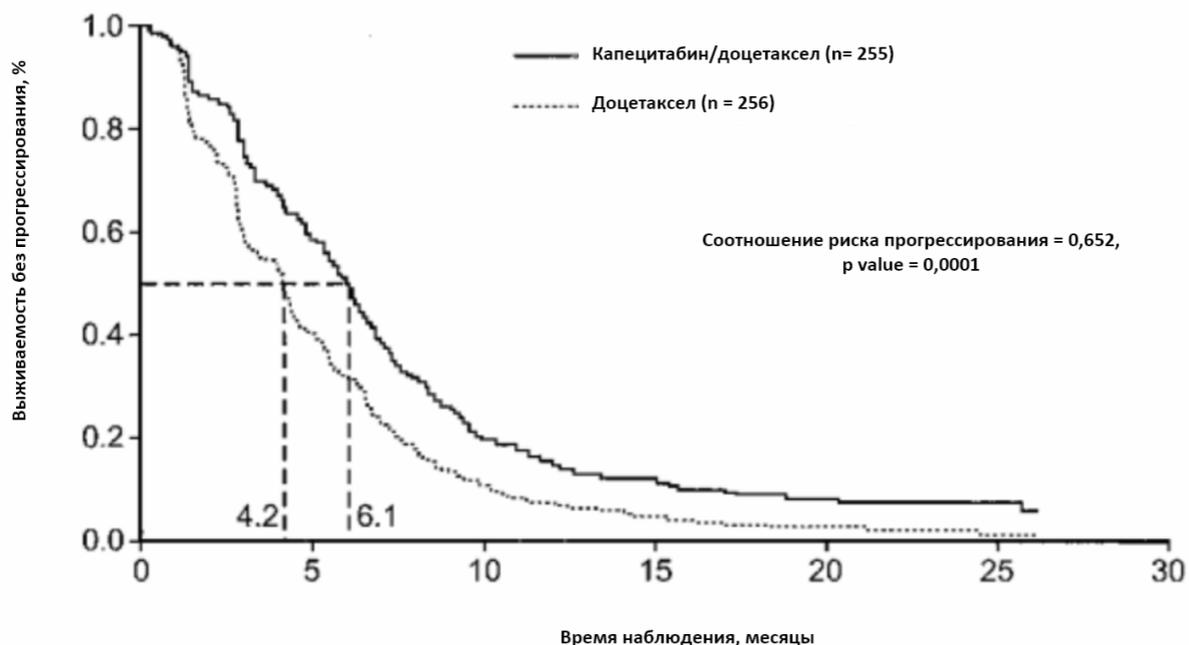
И с учетом того, что пациентке ранее не проводилось никакого химиотерапевтического лечения, **кроме антрациклинов**, то первым на ум приходят препараты **таксанового ряда**.

Предлеченность антрациклинами при метастатическом раке молочной железы также вынуждает нас обращаться, в первую очередь, именно к таксанам. А ввиду агрессивного течения заболевания первоначально — к комбинированным режимам противоопухолевой терапии.

- Одним из вариантов комбинированной терапии с участием таксанов выступает комбинация доцетаксел + капецитабин, эффективность которой продемонстрирована в 2002 году в исследовании 3 фазы, проведенного [Joyce O'Shaughnessy et al.](#) на популяции пациенток с предлеченным антрациклинами метастатическим раком молочной железы.

Добавление капецитабина к доцетакселу в этом исследовании приводило:

- к увеличению частоты объективного ответа с 30% до 42%
- к улучшению выживаемости без прогрессирования: с 4,2 месяца до 6,1 месяца (log-rank P.0001; hazard ratio, 0.652; 95% ДИ 0.545 to 0.780)

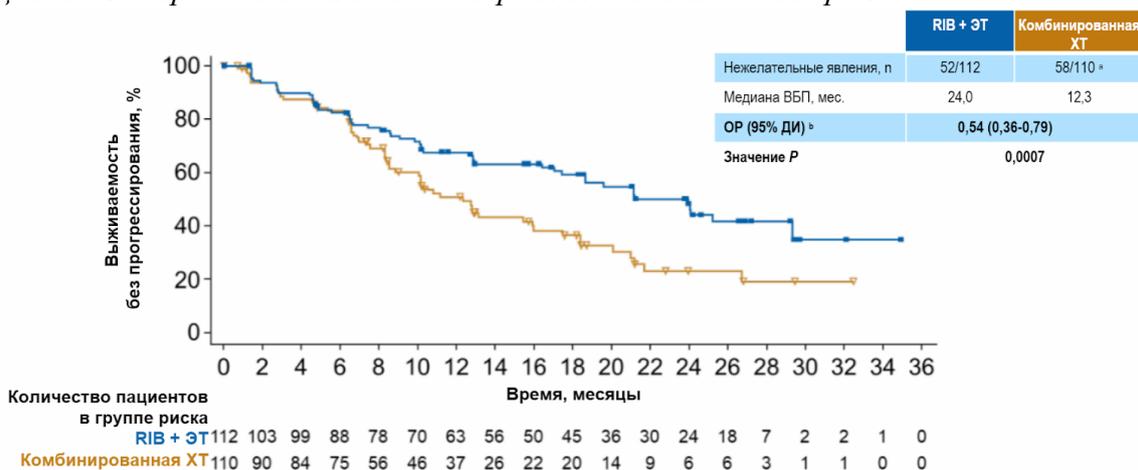


– к улучшению общей выживаемости с 11,5 до 14,5 месяцев (*hazard ratio of 0.775 (P.0126; 95% CI, 0.634 to 0.947)*)

Справедливости ради, изучалась также опция паклитаксела с капецитабином в исследовании 2 фазы, с частотой ответа 43%. Однако исследование с доцетакселом выступает более убедительным в виду большего числа пациенток и предлеченного характера включенных в [исследование](#) пациенток, что в большей степени соответствует нашему случаю.

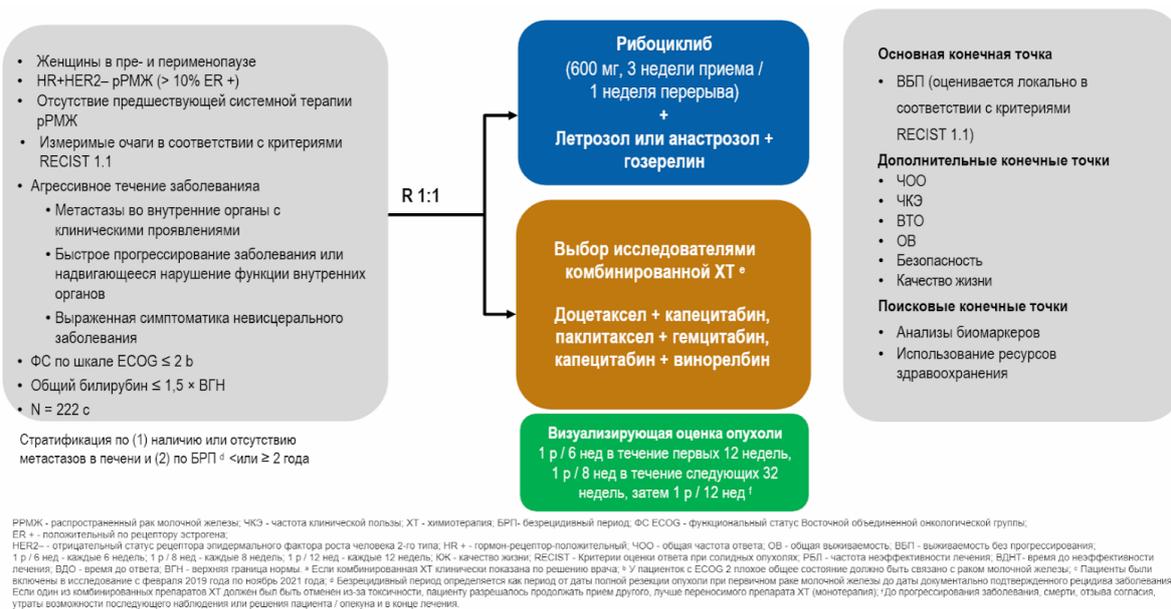
5. Рибоциклиб 600 мг/сут + ингибиторы ароматазы 1 мг/сут

Вы, наверняка, слышали про нашумевшее исследование *RIGHT CHOICE* — исследование 2 фазы, где продемонстрировано преимущество комбинации рибоциклиба с ингибиторами ароматазы по сравнению с различными режимами химиотерапии у пациенток с агрессивным течением гормоноположительного рака молочной железы.



И наверняка удивитесь, найдя этот ответ по условиям нашей задачи, неверным.

*Все дело в том, что мы можем ожидать такой же результат в нашей работе, как в клинических исследованиях тогда и только тогда, когда мы полностью воспроизводим протокол лечения, и когда наши пациенты соответствуют той популяции пациентов, которые включались в исследования. Со вторым моментом в данном случае есть некоторые проблемы: наша пациентка не соответствует популяции пациенток, которые включались в исследование **RIGHT CHOICE**.*



- *в RIGHT CHOICE включались пациентки, которые ранее не получали системную терапию по поводу метастатического рака молочной железы.*

В нашем же случае пациентка не просто получала терапию. Она получила две линии гормонотерапии, одной из которой была комбинация с CDK4/6-ингибитором и анастрозолом, что делает попытку проведения именно данного режима терапии неоправданным: скорее всего, мы не увидим такого же эффекта, как в RIGHT CHOICE.

При поддержке ООО «Новартис Фарма», 771305/Onco/web/02.24/0