

Кейс 12. Тактика ведения метастатического рака молочной железы при метастатическом поражении ЦНС в первой линии

Пациентка Н., 42 года. Госпитализирована в отделение неврологии с картиной генерализованного судорожного синдрома, откуда переведена в палату реанимации и интенсивной терапии.

При госпитализации были исключены электролитные нарушения, которые могли бы спровоцировать картину судорожного синдрома. По «Cito!» выполнена компьютерная томография головного мозга с целью исключения острого нарушения мозгового кровообращения (по типу геморрагического инсульта), субарахноидального кровоизлияния, иными словами, всего, что могло бы обуславливать сложившуюся клиническую картину.

По данным компьютерной томографии выявлено опухолевое поражение головного мозга:

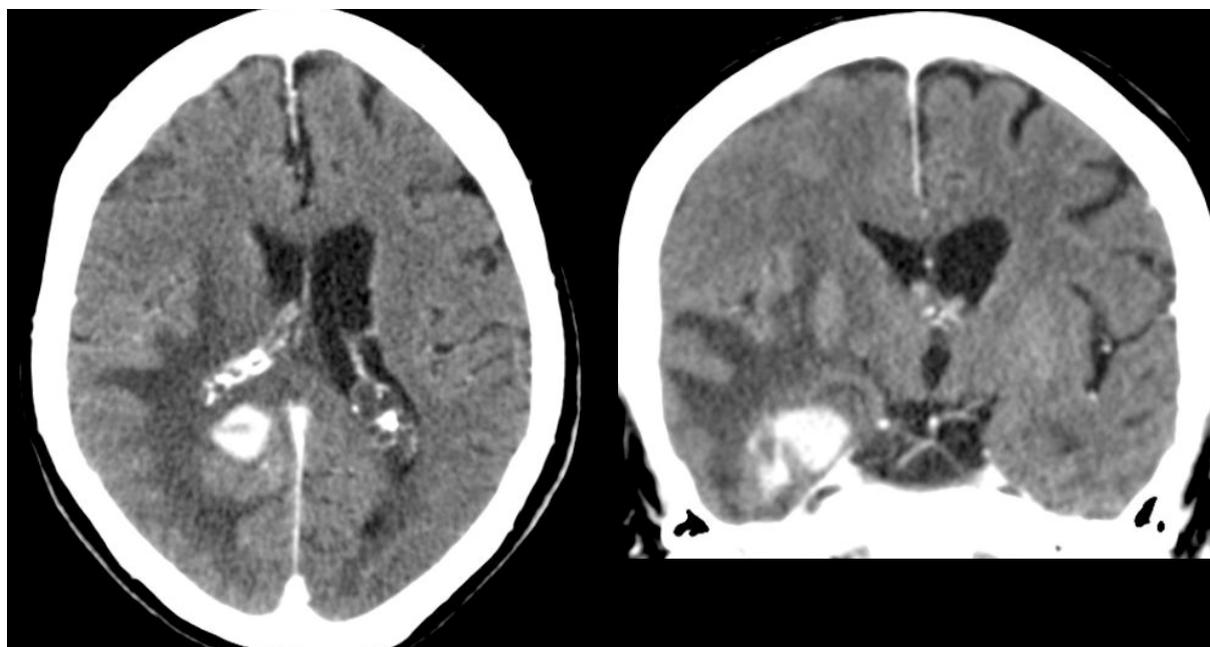


Рис. 1 — срезы компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием. Отмечается наличие опухолевого очага в правой височной доли с признаками перитуморального отека и нарушения ликвородинамики

Ваш коллега, врач-невролог, пригласил вас на консультацию. При знакомстве с документацией больной вы узнаете, что пациентка получает лечение по поводу HR+ HER2-негативного рака молочной железы cT1cN0M0/pT2N1. Ей проведено лечение в виде органосохраняющей резекции с биопсией сигнального лимфоузла, лучевая терапия на зону операции, 8 циклов адъювантной полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид → доцетаксел). И в настоящее время пациентка находится на терапии экземестаном в сочетании с овариальной супрессией (гозерелин).

Сложившаяся картина вас несколько озадачила, так как метастатическое поражение головного мозга при гормоноположительном раке молочной железы, при условии негативного HER2-статуса — явление весьма редкое. По некоторым данным, это [встречается](#) не более чем в 12 % случаев. В то время как при HER2-позитивном и трижды негативном подтипе частота метастазирования в головной мозгкратно [выше](#).

Вы решаете провести магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием. И обнаруживаете, что объем поражения головного мозга несколько больше, чем представлялся ранее. Выявлено еще несколько очагов в обеих долях головного мозга.

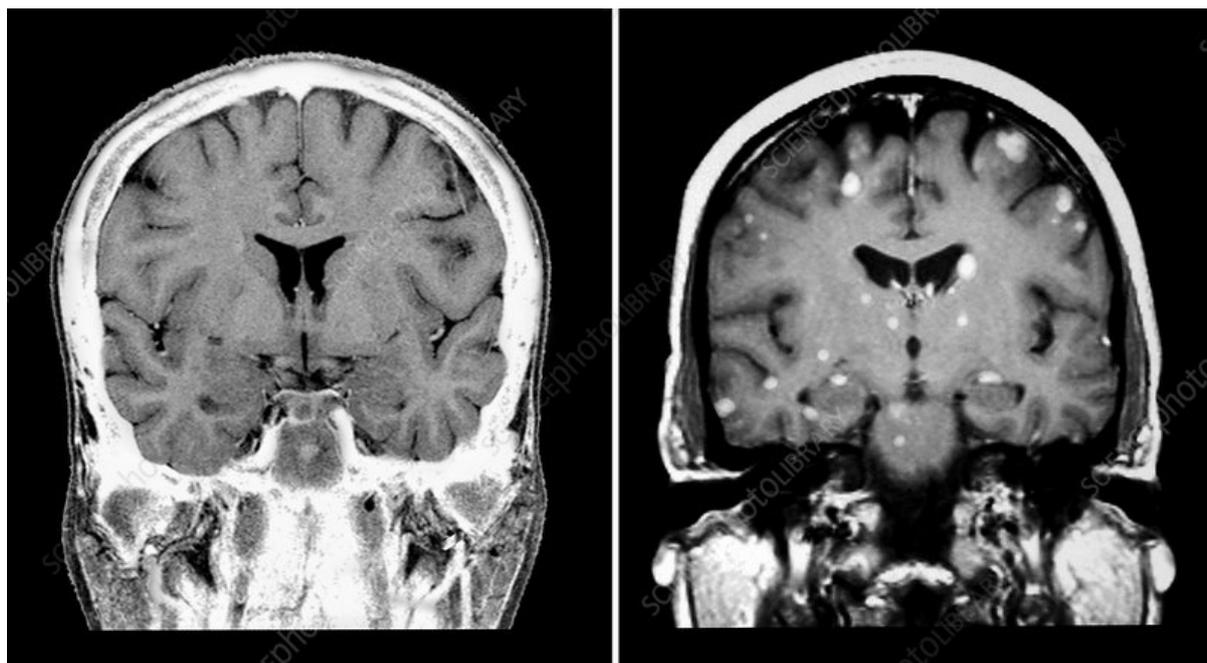
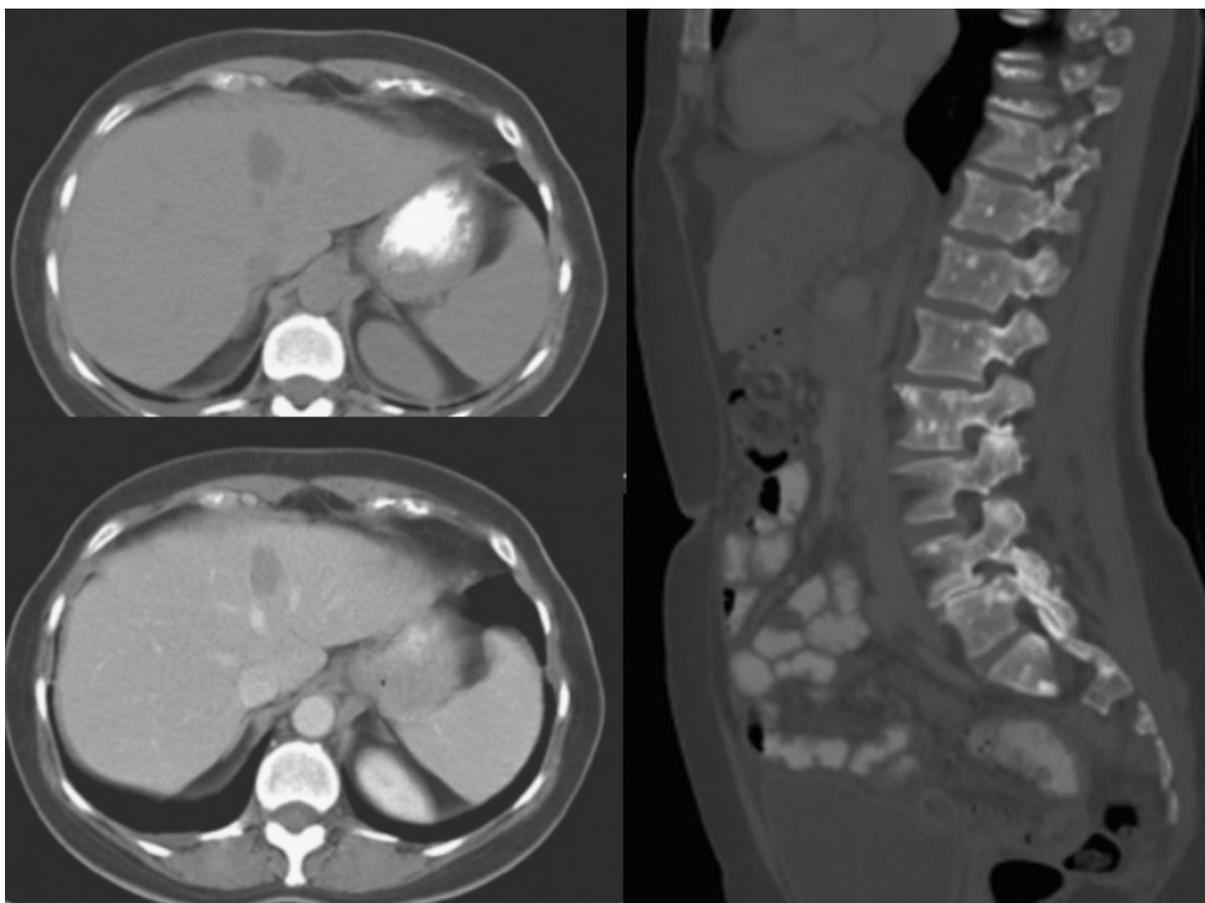


Рис. 2 — срезы выполненной магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием. Отмечается двустороннее поражение больших полушарий. С учетом анамнеза, очаги, наиболее вероятно, вторичного (метастатического) генеза.

Назначено дообследование. По МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием вы констатируете наличие еще и экстракраниальных очагов поражения в костях и печени.



Вы собираете консилиум из нейрохирурга и радиотерапевта, а также приглашаете заведующего вашим отделением. Вы сходите в мнении по вопросу проведения локальной терапии на зону метастатического поражения головного мозга в виде лучевой терапии. А также считаете целесообразным проведение повторной гистологической верификации опухоли. Очагом для проведения биопсии выбрано новообразование в печени.

По данным гистологического исследования: картина протоковой неспецифицированной карциномы молочной железы, ER — 6, PR — 0, HER2 0+ (отсутствие мембранной экспрессии), Ki-67 — 45%, Grade 3. Картина соответствует первичной опухоли.

Мутационный профиль пациентки: герминальных мутаций BRCA1, 2 не обнаружено. Обнаружена герминальная мутация гена **СНЕК2**. Мутаций PIK3CA в опухолевом материале (очаг из печени) не обнаружено.

Перед вами встает вопрос относительно дальнейшей тактики лекарственной терапии.

1. Карбоплатин AUC 5-6 + гемцитабин 1000 мг/м², день 1, 8

2. Рибоциклиб + фулвестрант

3. Абемациклиб + фулвестрант

4. Олапариб 300 мг x 2 раза в сутки в связи с выявленной мутацией СNEК2

1. Карбоплатин AUC 5-6 + гемцитабин 1000 мг/м², день 1, 8

Ввиду проведенного локального лечения на зону метастатического поражения, а также в силу наличия экстракраниальных метастазов, принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный В рак молочной железы, пациентка нуждается в проведении **гормонотерапии**, в сочетании с CDK4/6-ингибиторами. Как опции с наиболее высокой ожидаемой эффективностью в отношении всех интересующих нас конечных точек: общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа.

В то же время химиотерапия по схеме карбоплатин + гемцитабин кажется менее предпочтительным вариантом:

– ввиду ожидаемого ухудшения качества жизни и ожидаемого профиля нежелательных явлений химиотерапии (главным образом, гематологической токсичности)

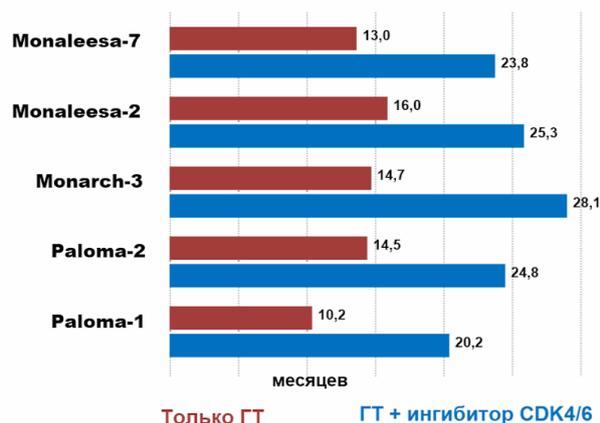
– скромной эффективности: согласно существующим данным ([ретроспективное исследование](#)), эффективность данного режима при метастатическом раке молочной железы составляет:

- ожидаемая частота объективного ответа — 34% при HER2-негативном раке
- медиана выживаемости без прогрессирования — 3,7 месяца, медиана общей выживаемости — 7,7 месяцев
- данных об эффективности в отношении интракраниальных очагов не получено

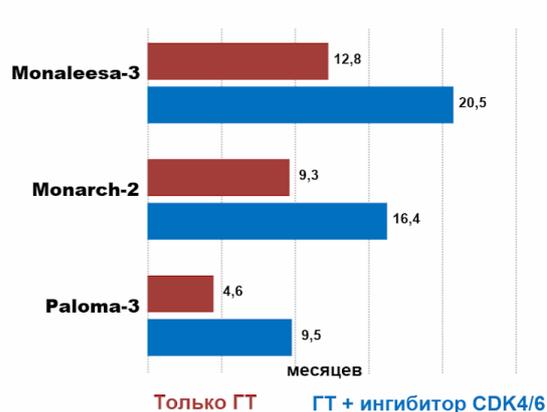
В то же время, если взглянуть на данные хотя бы в отношении выживаемости без прогрессирования при применении фулвестранта с CDK4/6-ингибиторами у пациенток с гормонорезистентным HR+HER2-раком молочной железы, то бросается в глаза то, что медиана выживаемости без прогрессирования оказываются выше, чем медиана общей выживаемости в вышеупомянутом исследовании с гемцитабином-карбоплатином.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)¹

Чувствительный к ГТ мРМЖ



Резистентный к ГТ мРМЖ



В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ?

Адаптировано из 1. Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019) 5:27. 2. Кононенко И.Б. и др. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55.

Комбинированная схема с CDK4/6-ингибиторами также [позволяет](#) увеличить шанс на уменьшение опухолевых очагов, о чем свидетельствуют вышеупомянутые исследования.

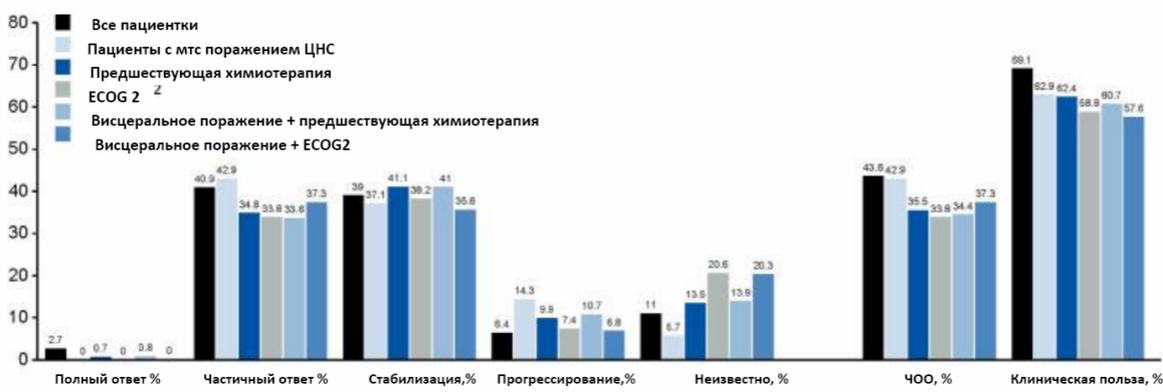
Исследование	PALOMA - 1	PALOMA - 2	MONALEESA - 2	MONARCH - 3	MONALEESA - 7
ЧОО, %	55 против 39	55 против 44	53 против 39	53 против 37	51 против 36
Клиническая польза, %	81 против 58	85 против 70	80 против 73	78 против 71	80 против 67

Что касается эффективности при интракраниальном поражении, то картина следующая:

- В несравнительном исследовании 2 фазы, проведенном Sara M Tolaneу et al (2020), частота объективного ответа в отношении интракраниального поражения при применении абемациклиба у предлеченных пациенток с HR+HER2-негативным заболеванием (когорта A), составляла 5%, клинический бенефит (включающий в себя и стабилизацию, и уменьшение очагов) составлял 24%.
- В несравнительном исследовании 2 фазы, проведенном Priscilla K. Brastianos et al (2021), частота объективного ответа в отношении интракраниального поражения при применении абемациклиба у предлеченных пациенток составляла 7%, клинический бенефит (включающий в себя и стабилизацию, и уменьшение очагов) составлял 40%.
- В несравнительном [исследовании](#) II фазы (n = 15), в котором оценивалась эффективность палбоциклиба при интракраниальном поражении, наблюдаемая частота интракраниального ответа в 7%; однако, в данной работе было лишь три пациентки с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы, что

делает эти данные неприменимыми к нашему случаю при наличии исследований более высокого качества

- Есть данные в виде подгруппового [анализа](#) исследования 3b фазы **ComplEement-1**, в котором анализировалась эффективность комбинации рибоциклиб + летрозол на популяции пациенток (n = 51) с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы с поражением головного мозга. Наблюдаемая частота объективного ответа составляла 41%, клиническая польза прослеживалась в 62% случаев.



Таким образом, существующие данные, пусть и при непрямом сравнении, свидетельствуют о наибольшей пользе **рибоциклиба с ингибиторами ароматазы** при применении в первой линии терапии HR+ HER2 - рака молочной железы по поводу метастатического поражения головного мозга.

2. Рибоциклиб + фулвестрант

3. Абемациклиб + фулвестрант

Ввиду проведенного локального лечения на зону метастатического поражения, а также в силу наличия экстракраниальных метастазов, принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный В рак молочной железы, пациентка нуждается в проведении **гормонотерапии**, в сочетании с CDK4/6-ингибиторами. Как опции с наиболее высокой ожидаемой эффективностью в отношении всех интересующих нас конечных точек: общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа.

Исследование	PALOMA - 1	PALOMA - 2	MONALEESA - 2	MONARCH - 3	MONALEESA - 7
ЧОО, %	55 против 39	55 против 44	53 против 39	53 против 37	51 против 36
Клиническая польза,%	81 против 58	85 против 70	80 против 73	78 против 71	80 против 67

В нашем случае пациентка столкнулась с **ранним прогрессированием** — прогрессированием заболевания на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами

ароматазы. Поэтому при выборе между различными режимами с CDK4/6-ингибиторами нам следует в данном случае исходить из двух вещей:

- данных об эффективности при применении в первой линии по поводу раннего прогрессирования заболевания
- данных об интракраниальной противоопухолевой активности

Данных об эффективности при применении в первой линии по поводу раннего прогрессирования заболевания.

В отношении первого пункта у нас есть данные, что **рибоциклиб** эффективен в комбинации с фулвестрантом у пациенток, которые получают указанную схему в первой линии по поводу раннего прогрессирования заболевания:

[– ссылка на пояснение \(MONALEESA-3\)](#)

Однако пациенток, спрессиовавших на фоне применения гормонотерапии, было не более половины от всей популяции, включенной в исследование, что делает результаты данного исследования менее репрезентативными для нашего случая.

С другой стороны, пациентки с ранним прогрессированием, как в нашем случае, составляли всю популяцию пациенток в MONARCH-2 (абемациклиб) и PALOMA-3 (палбоциклиб).

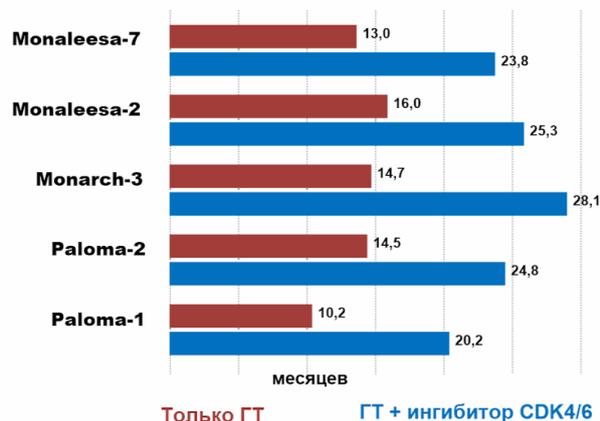
[– ссылка на пояснение \(MONARCH-2\)](#)

[– ссылка на пояснение \(PALOMA-3\)](#)

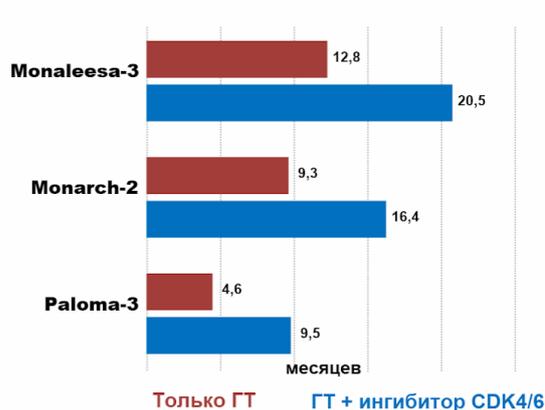
Но если данные в отношении выживаемости без прогрессирования сопоставимы, то в отношении общей выживаемости мы сталкиваемся с рядом различий.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)¹

Чувствительный к ГТ мРМЖ



Резистентный к ГТ мРМЖ



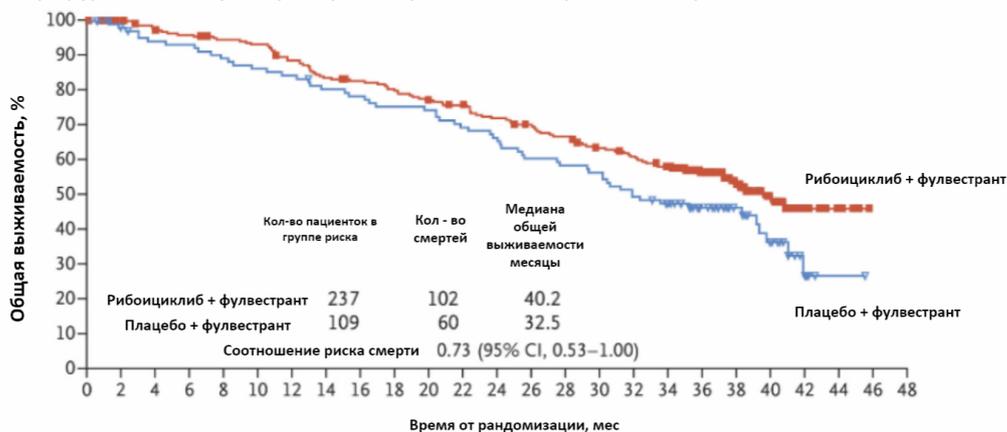
В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ?

Адаптировано из 1. Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019) 5:27. 2. Кононенко И.Б. и др. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55.

Общая выживаемость. Если рассмотреть вопрос с позиции того, что даст большее преимущество в общей выживаемости, то картина следующая:

- различия в общей выживаемости в MONALEESA-3 в подгруппе пациентов с гормонорезистентным заболеванием (ранний рецидив + 2 линия) были статистически незначимыми: **40,2 месяцев против 32,5 месяца (HR 0,73, 95% ДИ 0,53-1,0)**. Хотя нумерический выигрыш в 8 месяцев игнорировать не стоит

Пациентки с ранним рецидивом или получающим терапию в рамках 2 линии (MONALEESA 3)



Кол-во пациенток в группе риска	Рибоциклиб + фулвестрант	Плацебо + фулвестрант
237	231	222
218	213	210
199	188	184
179	172	167
158	152	145
135	129	122
94	63	36
17	7	1
0	0	0

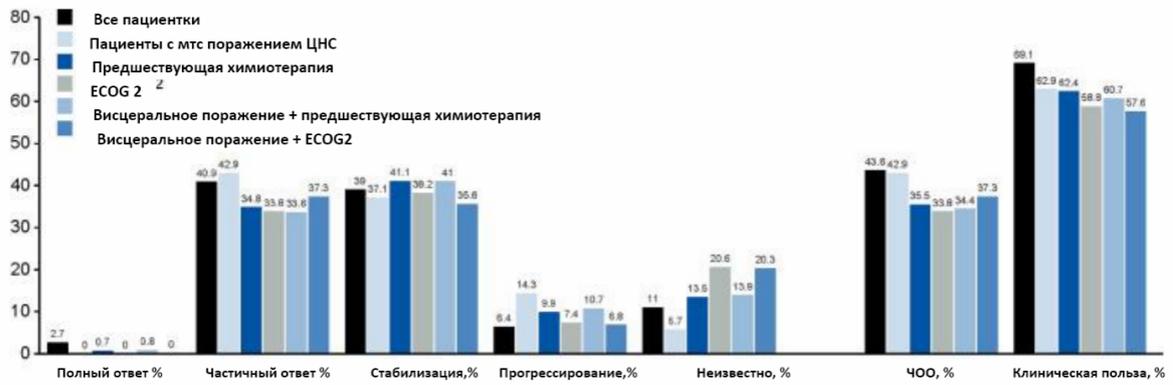
- различия в общей выживаемости в PALOMA-3 приобрели статистическую значимость лишь по результатам 6-летнего наблюдения за пациентками: **34,9 месяца против 28,0 месяца (HR 0,806, 95% ДИ 0,65-0,99)**. Нумерический выигрыш меньше, чем в исследовании с рибоциклибом

- различия в общей выживаемости в MONARCH-2 были клинически и статистически значимыми: **46,7 месяца против 37,3 месяца (HR: 0,757; 95% CI: 0,606-0,945; p=0.01)**

Данные об эффективности из MONARCH-2 кажутся более внушительными, чем из MONALEESA-3 и PALOMA-3. Но в указанные исследования не включались пациентки с метастатическим поражением ЦНС. Есть ли данные об интракраниальной эффективности указанных режимов?

Данные об интракраниальной противоопухолевой активности в настоящее время имеются в отношении всех CDK4/6 - ингибиторов. Правда, данные совершенно не одинаковые.

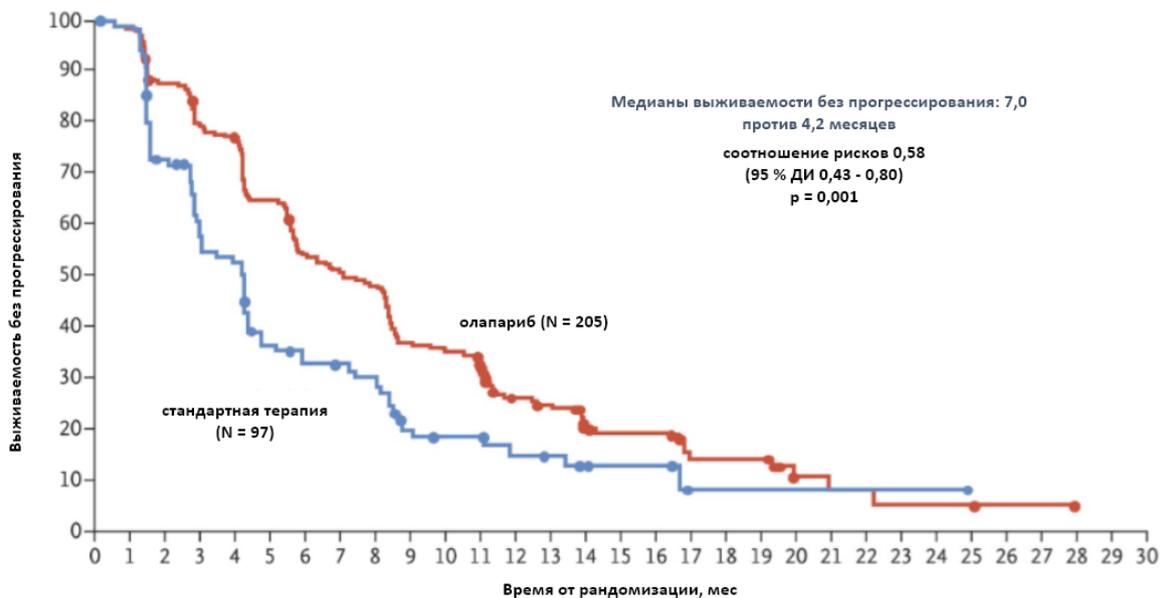
- В несравнительном исследовании 2 фазы, проведенном Sara M Tolaneu et al (2020), частота объективного ответа в отношении интракраниального поражения при применении абемациклиба у предлеченных пациенток с HR+HER2-негативным заболеванием (когорты A), **составляла 5%**, клинический бенефит (включающий в себя и стабилизацию, и уменьшение очагов) составлял 24%.
- В несравнительном исследовании 2 фазы, проведенном Priscilla K. Brastianos et al (2021), частота объективного ответа в отношении интракраниального поражения при применении абемациклиба у предлеченных пациенток составляла 7%, клинический бенефит (включающий в себя и стабилизацию, и уменьшение очагов) составлял 40%.
- В несравнительном исследовании II фазы (n = 15), в котором оценивалась эффективность палбоциклиба при интракраниальном поражении, наблюдаемая частота интракраниального ответа в 7%; однако, в данной работе было лишь три пациентки с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы, что делает эти данные неприменимыми к нашему случаю при наличии исследований более высокого качества
- Есть данные в виде подгруппового анализа исследования 3b фазы **ComplEEment-1**, в котором анализировалась эффективность комбинации рибоциклиб + летрозол на популяции пациенток (n = 51) с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы с поражением головного мозга. Наблюдаемая частота объективного ответа составляла 41%, клиническая больза прослеживалась в 62% случаев.



Таким образом, существующие данные, пусть и при непрямом сравнении, свидетельствуют о наибольшей пользе **рибоциклиба с ингибиторами ароматазы** при применении в первой линии терапии HR+ HER2 - рака молочной железы по поводу метастатического поражения головного мозга.

4. Олапариб 300 мг x 2 раза в сутки в связи с выявленной мутацией CHEK2

Олапариб является отличным терапевтическим решением при метастатическом раке молочной железы, о чем свидетельствует [исследование OlympiAD](#).



Однако в нашем случае отсутствуют показания для применения олапариба — герминальная мутация генов BRCA. В свою очередь, эффективность олапариба при мутации CHEK2 неизвестна, что не позволяет нам применять олапариб в нашем случае.