

Кейс 13. Тактика ведения метастатического рака после прогрессирования на схеме фулвестрант + рибоциклиб при PIK3CA-мутации

Пациентка Р., 52 года. Длительное время получает лечение по поводу гормоноположительного HER2-негативного рака молочной железы cT3N2M0. В анамнезе радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией, 8 циклов адъювантной полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид №4 → доцетаксел №4), лучевая терапия и 3 года адъювантной гормонотерапии анастрозолом.

Гормонотерапия анастрозолом **прервана по причине прогрессирования заболевания** в виде метастатического поражения костей, легких и регионарных лимфатических узлов.

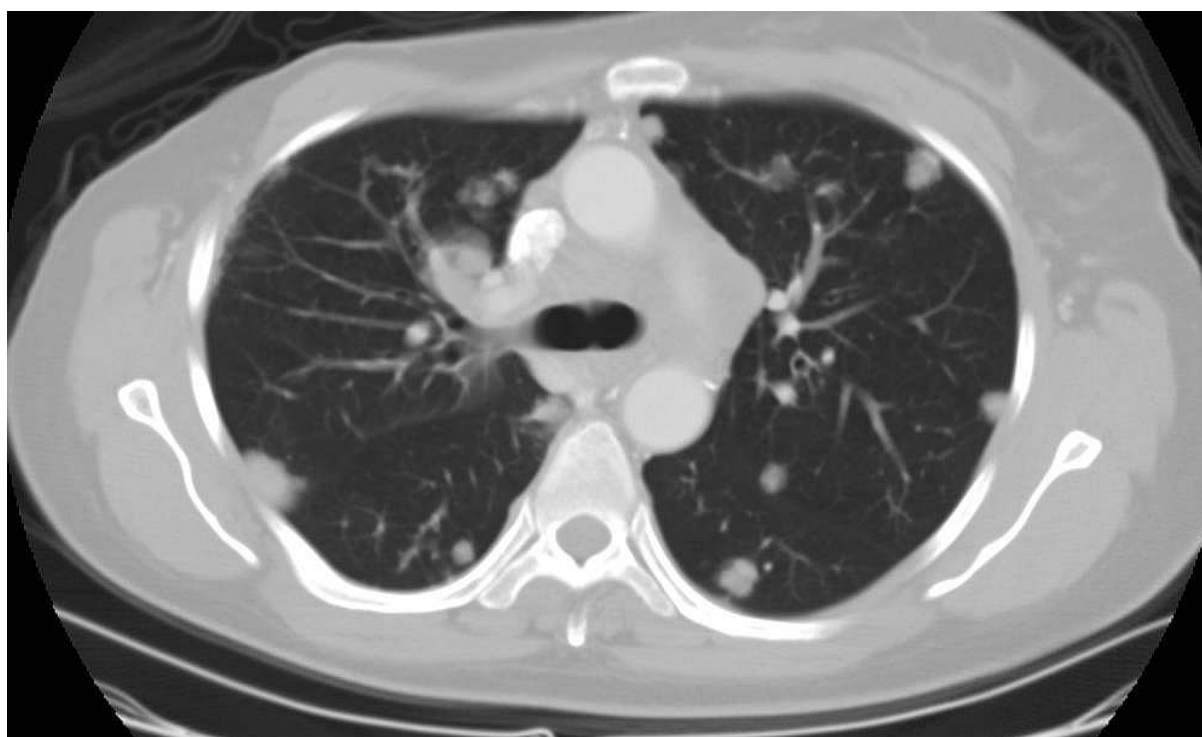


Рис. 1 — компьютерная томография органов грудной клетки. Отмечается наличие множественного двустороннего метастатического поражения легких.

На фоне терапии по схеме рибоциклиб + фулвестрант (протокол MONALEESA-3) отмечался регресс очагов на 40% и выживаемость без прогрессирования около 11 месяцев. Однако при очередном контрольном обследовании отмечен значимый рост большинства очагов в легких + присоединение новых метастатических очагов.

В ходе терапии фулвестрантом с рибоциклибом было выполнено молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала, тщательно сбереженного пациенткой. По результатам исследования была обнаружена мутация **PIK3CA H1047X**.

У Вас возникла идея о возможности применения алпелисиба в данной ситуации, и с этой целью вы представили пациентку на онкологическом консилиуме в вашем учреждении. Однако в ходе обсуждения со старшими коллегами, заведующими отделениями, вы сталкиваетесь с несколькими контраргументами против этой идеи:

«— Пациентка очень быстро спрогрессировала на рибоциклибе, даже до медианы из MONALEESA-3 не дотянула. Ей нужна химиотерапия! Либо экземестан с эверолимусом, но потом химия.»

«— У пациентки уже был фулвестрант, а алпелисиб можно только с фулвестрантом.»

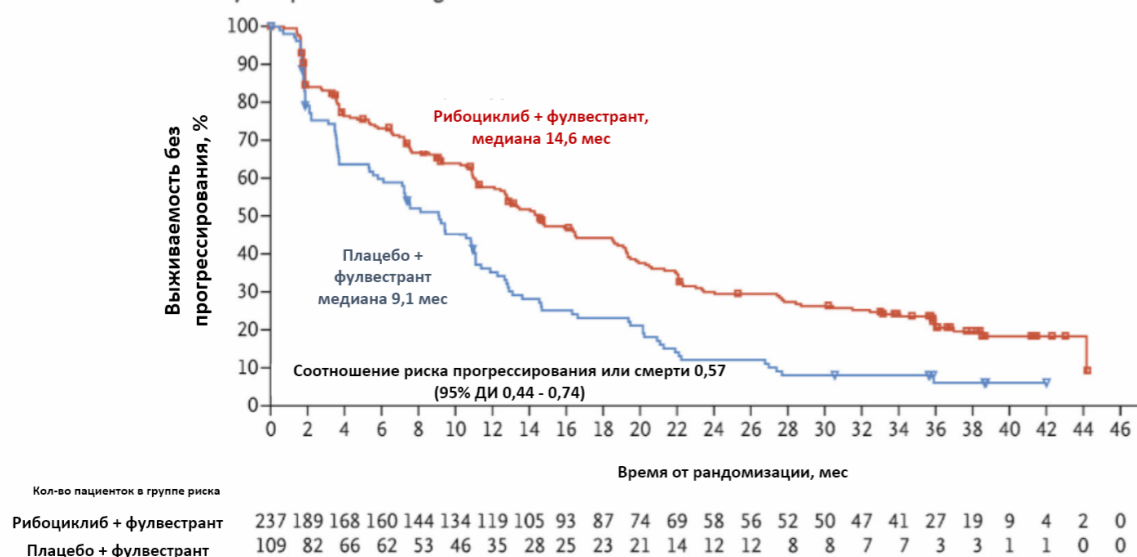
Какая дальнейшая тактика лечения будет наиболее оптимальной?

1. Согласиться с предложением провести терапию по схеме экземестан + эверолимус
2. Согласиться с предложением начать химиотерапию (эрибулин, капецитабин либо таксаны ввиду сроков адъювантной химиотерапии)
3. Настаивать на терапии по схеме алпелисиб + фулвестрант

Ответ (ко всем трем вариантам ответов). Вступать в спор со старшими коллегами нелегко. Да и ситуация действительно непростая: пациентка действительно спрогрессировала раньше, чем вы ожидали.

- Медиана выживаемости без прогрессирования в MONALEESA-3 среди пациенток, получающих рибоциклиб с фулвестрантом в качестве первой линии по поводу раннего рецидива заболевания либо прогрессирования метастатического рака молочной железы в ходе линии составляла 14,6 месяцев (вне зависимости от мутационного статуса PIK3CA).

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



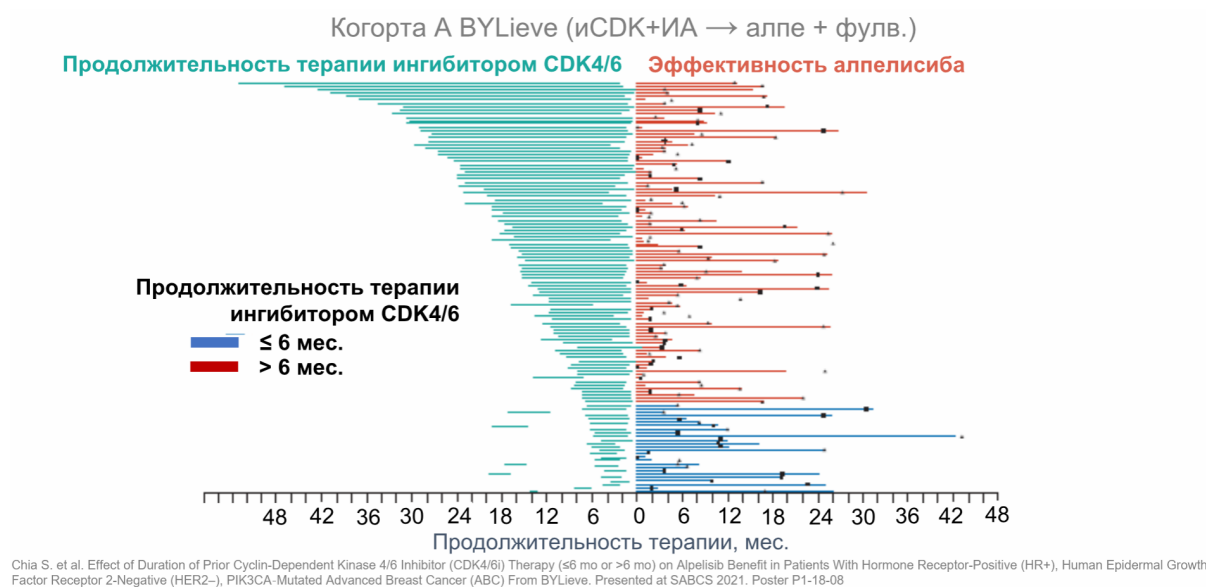
- Однако, наличие **PIK3CA** - мутации, согласно [поданализу](#) исследования MONALEESA 3, сопряжено с более ранним наступлением прогрессирования при применении рибоциклиба с фулвестрантом в сравнении с пациентками, у которых, по результатам генетического тестирования, **не была** обнаружена указанная мутация:

	события, количество		Медиана выживаемости без прогрессирования, мес		
ген	рибоциклиб+ фулвестрант	плацебо +фулвестрант	рибоциклиб+ фулвестрант	плацебо +фулвестрант	Соотношение рисков, дов.интервал
PIK3CA					
дикий тип	108/265	70/124	22,34 мес	16,49 мес	0,67; 0,49 - 0,91
мутация	75/135	49/76	16,36 мес	11,10 мес	0,75; 0,52 - 1,08

Различия составляли 22,34 мес против 16,36 мес в пользу пациенток с отсутствием мутации PIK3CA. Отчасти это объясняет столь сравнительно короткий промежуток времени, в течение которого был достигнут контроль над заболеванием при терапии рибоциклибом.

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

В пользу того, что сравнительно быстрое прогрессирование на CDK4/6-ингибиторах не должно рассматриваться как повод отказа от приема алпелисиба, свидетельствует и исследование **BYLieve**: ответ на алпелисиб возможен даже у пациенток, которые получали ингибиторы CDK4/6 в первой линии менее, чем 6 месяцев.



[— ссылка на пояснение \(BYLieve II phase trial\)](#)

Что касается фулвестранта, который ранее применялся у пациентки из нашего случая. Тут ваши коллеги совершенно правы, ведь фулвестрант — это **единственный препарат, с которым одобрено применение алпелисиба в комбинации**.

- Однако на этот счет есть данные о возможном применении фулвестранта с алпелисибом, если ранее он уже применялся. Речь о *real world data* — ретроспективном [анализе](#) результатов лечения по схеме алпелисиб + фулвестрант у 157 пациенток с PIK3CA-мутацией, которые ранее уже получали фулвестрант.

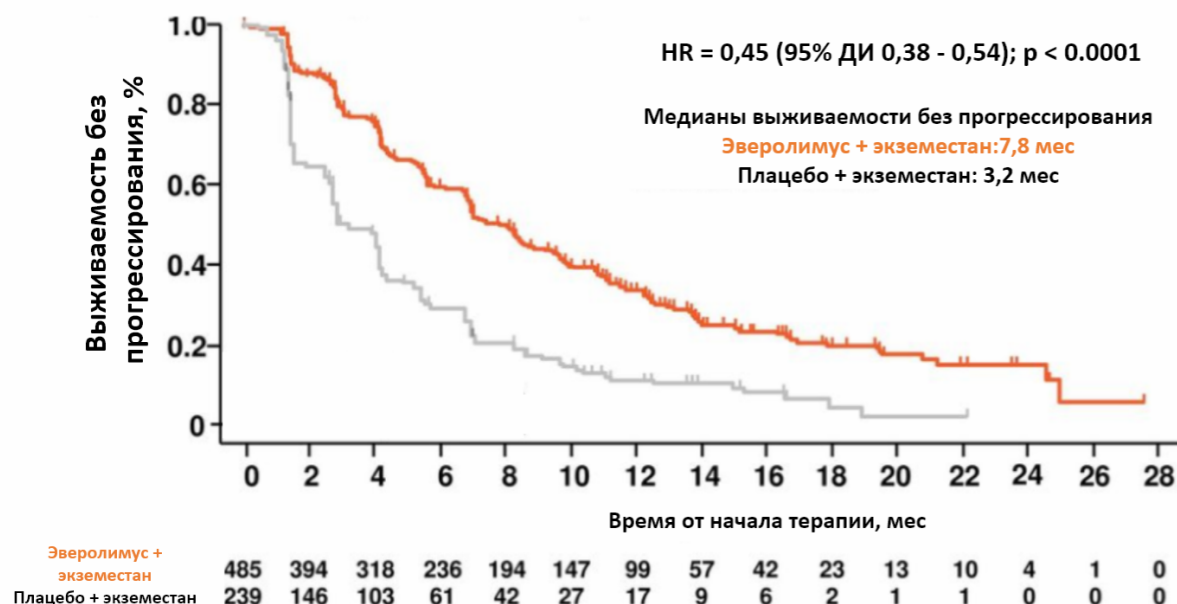
По причине того, что в указанном анализе большинство пациенток получали алпелисиб с фулвестрантом в поздних линиях лечения (3+), медиана выживаемости без прогрессирования для общей группы пациенток составляла 5,7 месяцев (см. таблицу ниже).

Линия терапии	1 линия	2 линия	3 линия	4 линия +
кол-во пациенток	18	28	42	69
медиана выживаемости без прогрессирования, мес	11,9 мес (95 % ДИ 1,1 - не достигнуто)	6,2 мес (95 % ДИ 2,5 - 9,1)	4,0 мес (95 % ДИ 2,7 - 7,5)	4,8 мес (95 % ДИ 3,8 - 7,3)

- Помимо этого, можно снова обратиться к результатам исследования BYLieve в отношении наиболее предлеченной когорты (когорты C), среди которой **32% пациенток ранее уже получали фулвестрант**. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении фулвестранта с алпелисибом для этой когорты составляла 5,6 месяцев (5,4 - 8,1 месяц).

Намного ли это хуже - и хуже ли того, что мы ожидаем при других, предложенных вариантах терапии?

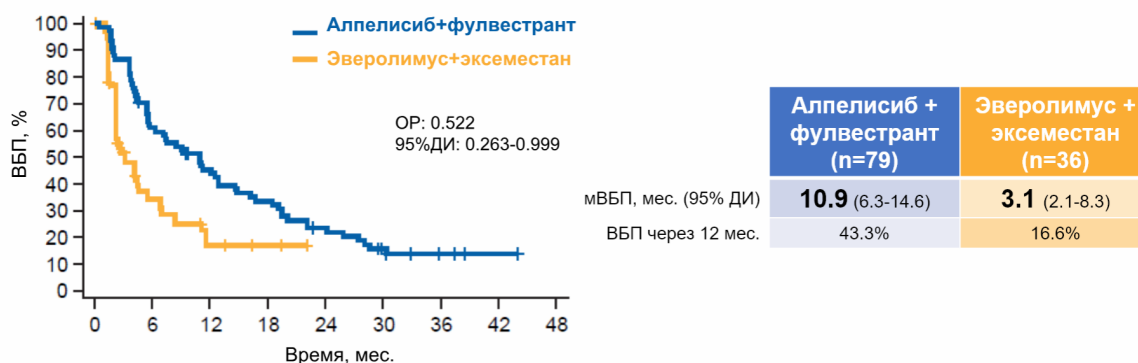
Комбинация эверолимус + экземестан. Например, от комбинации эверолимус с экземестаном в BOLERO-2.



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

Но с учетом наличия PIK3CA-мутации, ожидаемая эффективность указанной комбинации оказывается несколько ниже того, что наблюдалось для общей популяции пациенток в BOLERO-2.

Сравнение данных SOLAR-1 и BOLERO-2



Примечательно, что применение фулвестранта с алпелисибом в тех случаях, когда ранее пациентка уже получала фулвестрант в моно - режиме по поводу рака молочной железы, не запрещено ни инструкцией по медицинскому применению к фулвестранту, ни российскими клиническими рекомендациями.

Различные варианты монокимиотерапии. Что можно ожидать от различных [вариантов](#) монокимиотерапии (эрибулина, капецитабина, иксабепилона) у предлеченных пациенток с метастатическим раком молочной железы?

- в исследовании [EMBRACE](#), при применении эрибулина в сравнении с терапией по выбору врача отмечалось:
 - преимущество в общей выживаемости: медиана в 13,1 против 10,6 месяцев (HR 0,81, 95 ДИ 0,66 - 0,99, $p = 0,041$);
 - отсутствие статистически значимых различий в беспрогрессивной выживаемости: медиана 3,7 против 2,2 мес, (HR 0,87, 95 ДИ 0,71 - 1,05, $p = 0,13$);
 - преимущество в отношении частоты объективного ответа: 12 % против 5%, $p = 0,002$
- В исследовании, проведенного и опубликованного [Barrios et al в 2010](#), применение капецитабина, в сравнении с сунитинибом (не зарегистрирован для лечения рака молочной железы):
 - позволило добиться нумерического улучшения общей выживаемости: медиана 24,6 месяцев против 15,3 месяцев ($p = 0,35$)
 - медиана беспрогрессивной выживаемости при применении капецитабина 4,2 месяца
- Сочетание капецитабина и бевацизумаба в сравнении с терапией капецитабином в моно - режиме в исследовании, опубликованном [Miller et al в 2005](#) году, отмечалось:
 - отсутствие различий в общей выживаемости - 15,1 против 14,5 месяцев
 - отсутствие различий в беспрогрессивной выживаемости - 4,9 против 4,2 месяцев, $p = 0,99$
- Согласно работе, опубликованной [Thomas et al.](#) в 2007 году, применение иксабепилона с капецитабином, по сравнению с капецитабином в моно - режиме, позволило добиться улучшения выживаемости без прогрессирования с 4,2 мес до 5,8 мес, (HR 0,75, 95% ДИ - 0,64 - 0,88, $p = 0,0003$), и увеличения шанса на достижение объективного ответа: 35% против 14%, $p = 0,0001$
 - в более поздних работах ([Sparano et al, 2010](#)) было продемонстрировано отсутствия улучшения общей выживаемости при добавления иксабепилона к капецитабину: медианы общей выживаемости составляли 16,4 против 15,6 месяцев, $p = 0,116$)

В большинстве случаев их ожидаемая эффективность составляет от 2,2 до 6,2 месяца в выживаемости без прогрессирования, если мы говорим о химиотерапии HR+ HER2-негативных случаев метастатического предлеченного рака молочной железы.

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