

Кейс 7. Тактика 2 линии лечения метастатического рака молочной железы после прогрессирования на CDK-ингибиторах (без PIK3CA-мутации)

Пациентка О., 63 года. Длительное время наблюдается у вас и лечится по поводу HR+ HER2-негативного рака молочной железы. В анамнезе органосохраняющая резекция с удалением единичных лимфоузлов аксиллярной зоны (в рамках БСЛУ) с последующей адъювантной гормонотерапией тамоксифеном, после которой спустя 10 лет случилось прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения легких и литического поражения скелета.

Выполненное молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала показало отсутствие мутаций PIK3CA. Носительство мутации BRCA1.2 и PALB2 было исключено с помощью NGS образца крови, сданного пациенткой еще до проведения терапии первой линии.

Пациентка получала лекарственную терапию 1 линии по схеме абемациклиб + летрозол, на фоне которой отмечался полный регресс метастатического поражения легких, нарастание остеосклеротических изменений на месте ранее отмечавшегося литического поражения костей.

Однако спустя 24 месяца на контрольном обследовании вновь констатировано метастатическое поражение легких, появление новых очагов литического поражения позвоночника.

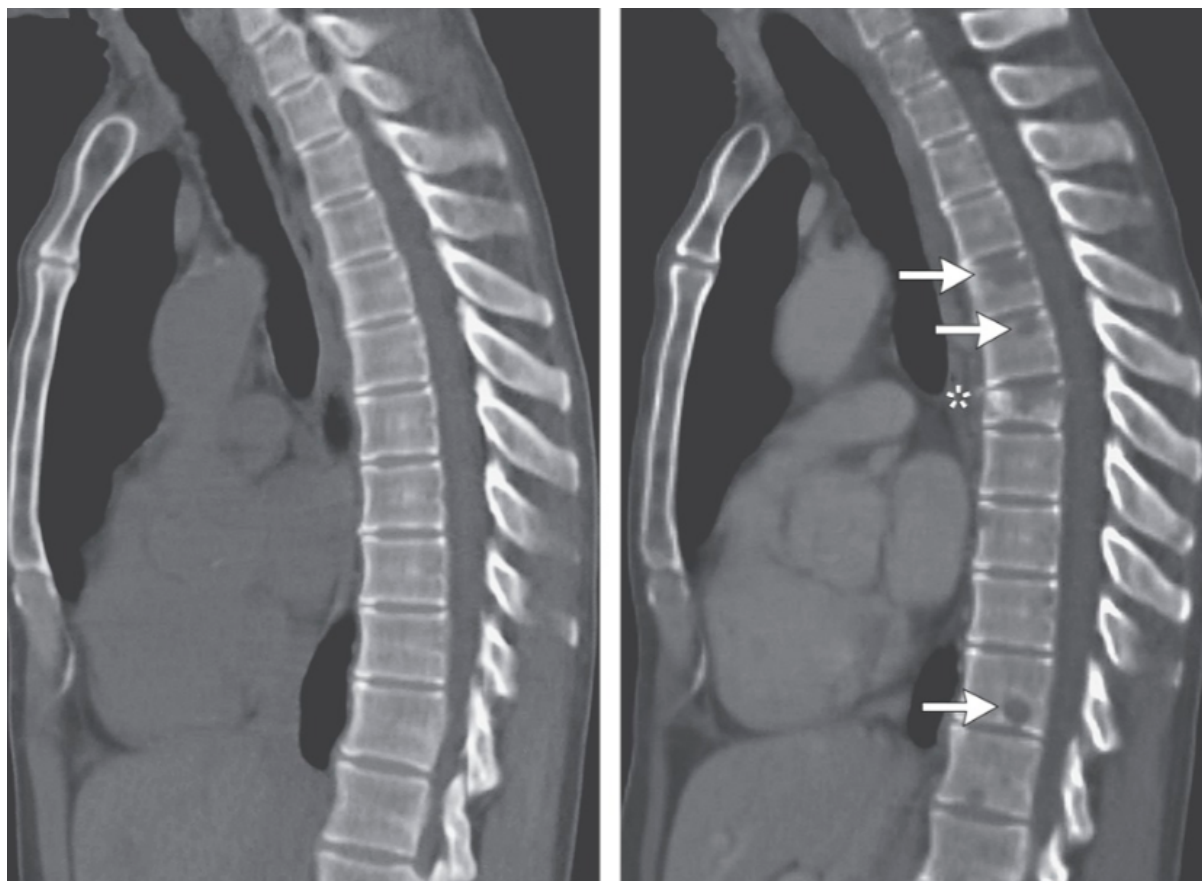


Рис. 1 — МСКТ органов грудной клетки, срез в сагиттальной проекции. В динамике отмечается появление и нарастание остеолитических изменений, ассоциированных с вторичным поражением.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка страдает сахарным диабетом 2 типа, по поводу которого принимает метформин; атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий без значимого стеноза, по поводу которого принимает розувастатин. Также в анамнезе присутствует гипертоническая болезнь 2 ст.

Вопрос: что, с учетом ранее проведенного лечения и подтипа опухоли, отсутствия мутации PIK3CA, будет наилучшим терапевтическим решением для данной пациентки?

1. Эксеместан 25 мг/сут + эверолимус 10 мг/сут до прогрессирования заболевания
2. Паклитаксел 175 мг/м² либо доцетаксел 60-75 мг/м² до прогрессирования заболевания
3. Рибоциклиб 600 мг, день 1-21 + фулвестрант 500 мг, цикл 28 дней
4. Доксорубицин 60-75 мг/м² в объеме 6-7 циклов с последующим наблюдением
5. Олапариб 300 мг х 2 раза в сутки до прогрессирования

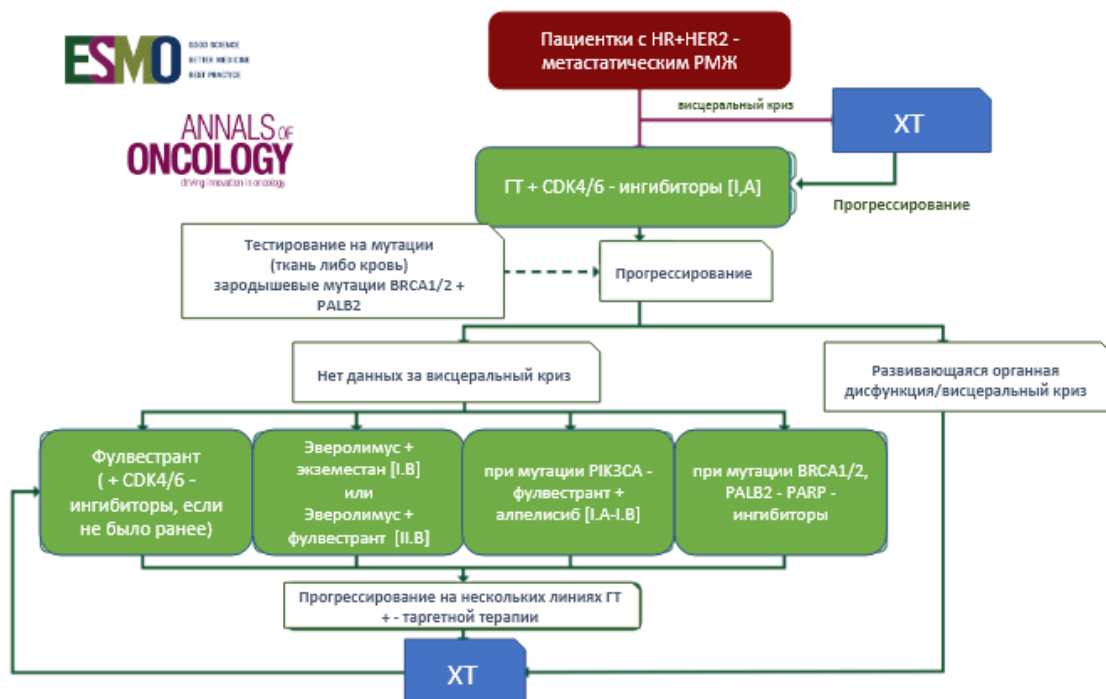
1. Эксеместан + эверолимус до прогрессирования заболевания

Гормоноположительный подтип опухоли пациентки дает возможность проведения гормонотаргетной терапии, т.к. ее возможности в данной ситуации не являются исчерпанными. У пациентки были только ингибиторы ароматазы, тамоксифен и ингибиторы CDK4/6.

Проведение гормонотаргетной терапии позволит отсрочить момент назначения и проведения химиотерапии и сохранить пациентке качество ее жизни еще на некоторое время.

Такой подход, когда сначала используются все опции гормонотаргетной терапии, и лишь при утрате их эффективности, либо при висцеральном кризе применяется химиотерапия, предлагается всеми международными рекомендациями:

- Например, Европейским сообществом медицинской онкологии (ESMO)



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"

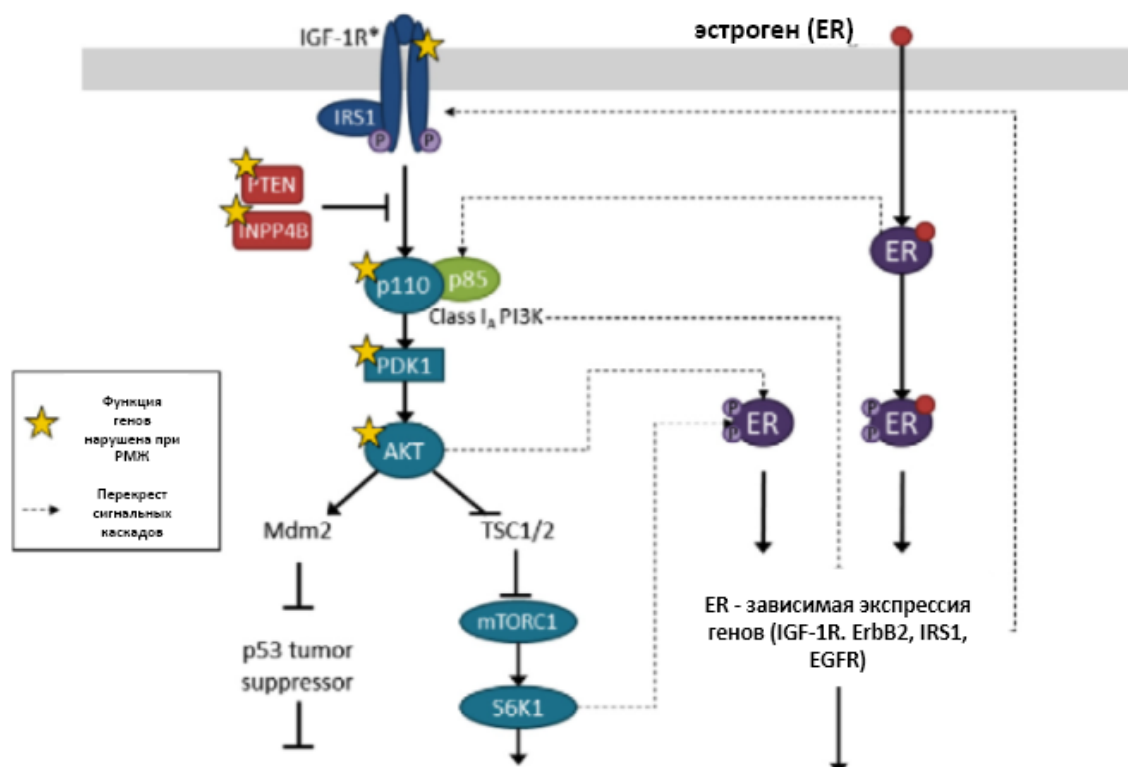
* NB - применение эверолимуса с фулвестрантом **не предусмотрено российскими рекомендациями**

- Национальной всеобщей онкологической сетью (NCCN):

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
Preferred Regimens First-Line Therapy • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib • Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib Second- and Subsequent-Line Therapy • 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}	Other Recommended Regimens First- and/or Subsequent-Line Therapy • Selective ER down-regulator ▶ 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 ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator ▶ Exemestane Useful in Certain Circumstances Subsequent-Line Therapy • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)

Поскольку признаков висцерального криза в нашем случае нет, мы можем обратиться к гормонотерапии и таргетной терапии.

У нас остались неиспользованными фулвестрант, экзестестан и эверолимус. Поэтому, мы можем предложить пациентке комбинацию гормонотерапии с эверолимусом:



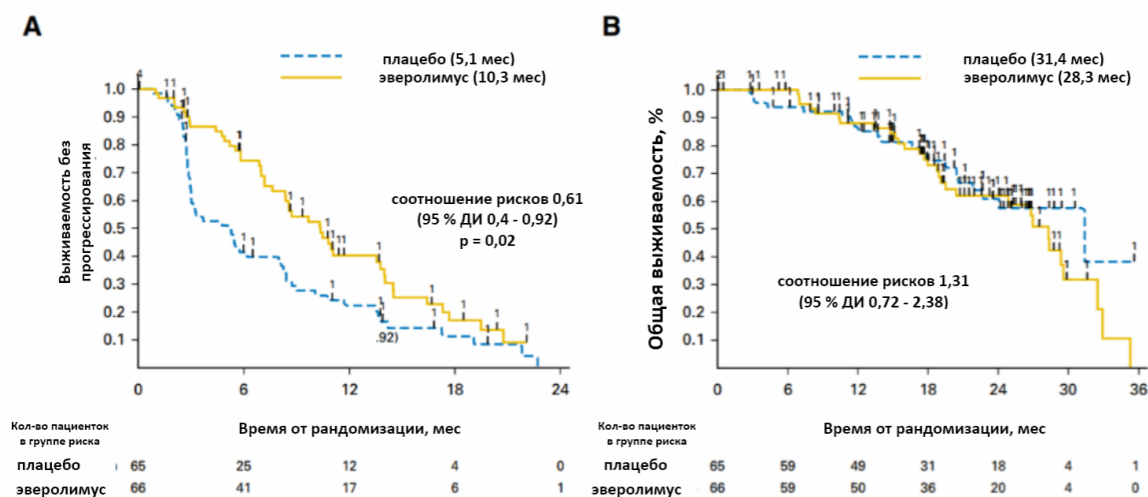
РОСТ, ПРОЛИФЕРАЦИЯ И ВЫЖИВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

Применение эверолимуса патогенетически оправданно, т.к. его мишенью выступает белок *mTOR*. *mTOR* (мишень рапамицина млекопитающих) — компонент сигнального каскада *PI3K-AKT-mTOR*. Его aberrантная экспрессия (постоянная активность) [рассматривается](#) как один из основных механизмов гормонорезистентности, что послужило поводом для проведения исследований с *mTOR*-ингибиторами при метастатическом раке молочной железы после прогрессирования на ингибиторах ароматазы.

Оба режима: что фулвестрант + эверолимус, что эксеместан + эверолимус имеют под собой доказательную базу, оправдывающую их применение у предлеченных пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы - но у кого же она более убедительна?

— [ссылка на пояснение \(BOLERO-2\)](#) — в этом исследовании 3 фазы продемонстрировано преимущество в выживаемости без прогрессирования при добавлении эверолимуса к эксеместану у предлеченных пациенток

— **PrE 0102** — исследование 2 фазы, в котором продемонстрировано преимущество в выживаемости без прогрессирования при добавлении эверолимуса к фулвестранту: медиана выживаемости без прогрессирования составляла **10,3 месяца в группе эверолимуса и 5,1 месяца в группе плацебо**. Снижение риска прогрессирования выражалось как **HR 0.61 (95 % ДИ 0,4-0,92)**



Примечательно, что в BOLERO-2, что в PrE 0102 не отмечалось значимого улучшения общей выживаемости, а сами цифры общей выживаемости в обоих исследованиях практически одинаковы.

Между тем, российские клинические рекомендации оправдывают применение эверолимуса только в комбинации с эксеместаном - в виду более убедительной доказательной базы в отношении комбинации эксеместан + эверолимус, нежели фулвестрант + эверолимус (исследование 3 фазы с большим количеством пациентов).

2. Паклитаксел 175 мг/м² еженедельно либо доцетаксел 60-75 мг/м² до прогрессирования заболевания

4. Доксорубицин 60-75 мг/м² в объеме 6-7 циклов с последующим наблюдением

Таксаны, если они не применялись в нео- либо в адъювантном режиме, могут быть использованы при метастатическом раке молочной железы.

Рандомизированные исследования [свидетельствуют](#) о сопоставимой эффективности еженедельного паклитаксела и эрибулина при метастатическом раке молочной железы:

- они демонстрируют сопоставимую медиану выживаемости без прогрессирования в 5 с лишним месяцев
- сопоставимую медиану общей выживаемости в 16-18 месяцев
- сопоставимую частоту возникновения сенсорной полинейропатии при их применении (52 против 51%)

Таксаны, в частности доцетаксел, [выступают](#) чуть более эффективной опцией терапии метастатического рака молочной железы, чем доксорубицин, о чем свидетельствует старое исследование от 1999 года, в котором:

- частота объективного ответа была выше в группе доцетаксела — 46 против 29%
- медиана выживаемости без прогрессирования — 26 против 21 недели

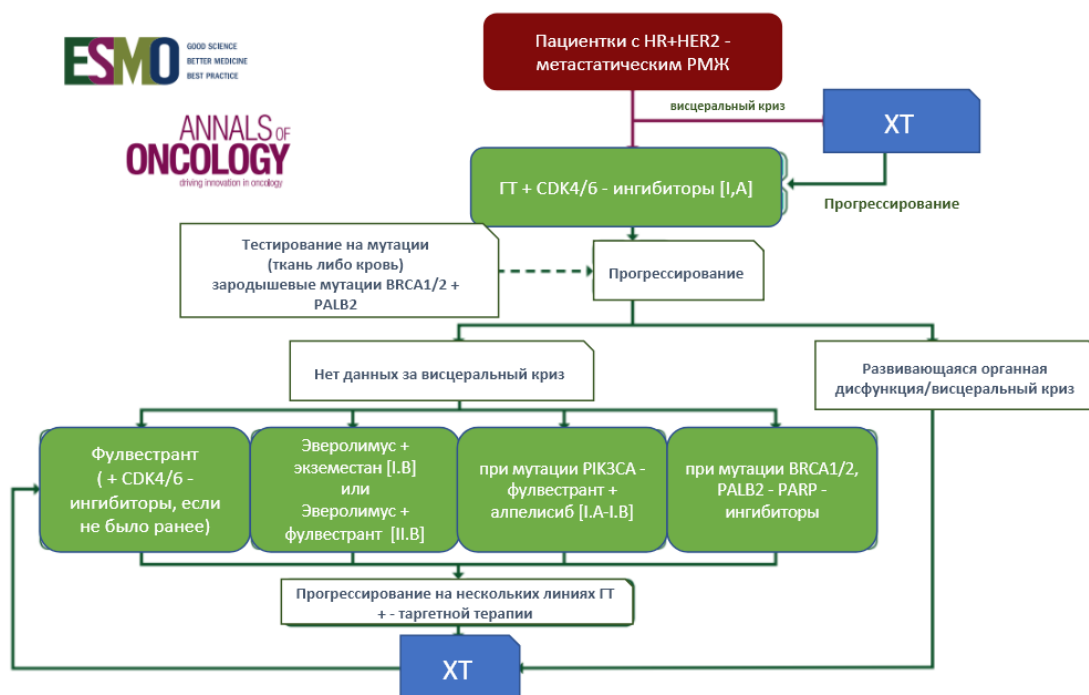
Но при этом отмечалась сопоставимая общая выживаемость с медианами в 14-15 месяцев.

Против применения доксорубицина выступает аргумент о его кардиотоксичности, которая является дозозависимым осложнением, а значит, мы не сможем продолжать терапию доксорубицином по мере достижения кумулятивной дозы в 450 мг/м², даже если она будет давать эффект у данной пациентки.

Однако является ли химиотерапия оптимальной опцией лечения в нашем случае? Мы имеем дело с гормоноположительным подтипом опухоли, в отношении которого были использованы только ингибиторы ароматазы, тамоксифен и ингибиторы CDK4/6. Иными словами, потенциал гормонотерапии еще не исчерпан, а ее проведение вместе с таргетной терапией эверолимусом позволит отсрочить момент назначения и проведения химиотерапии и сохранить пациентке качество ее жизни еще на некоторое время.

Такой подход, когда сначала используются все опции гормонотаргетной терапии, и лишь при утрате их эффективности, либо при висцеральном кризе применяется химиотерапия, предлагается всеми международными рекомендациями:

- Например, Европейским сообществом медицинской онкологии (ESMO)



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 "

3. Рибоциклиб 600 мг, день 1-21 + фулвестрант 500 мг, цикл 28 дней

Идея о применении рибоциклиба с фулвестрантом после прогрессирования на другом CDK4/6-ингибиторе — абемациклибе, могла бы прийти в голову после знакомства с исследованием MAINTAIN.

В этом исследовании пациентки, которые спроргрессировали на фоне применения ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией, получали другую опцию гормонотерапии (фулвестрант) и рандомизировались на получение плацебо либо на получение другого CDK4/6-ингибитора. Для большинства пациенток «другим» CDK-ингибитором стал рибоциклиб.

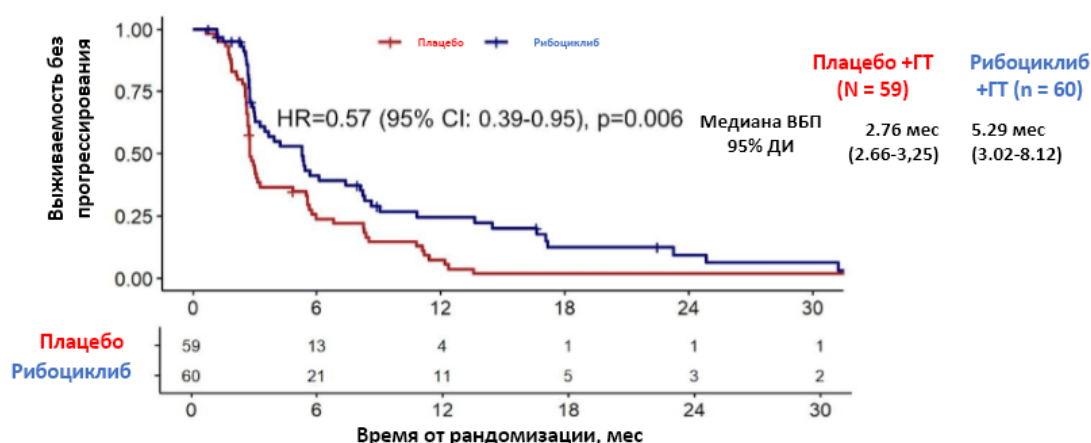
Дизайн исследования MAINTAIN



Фулвестрант применялся в качестве гормонотерапии (ГТ) у пациентов, спроргрессировавших при терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака и в случае, если ранее фулвестрант не использовался. Протокол позволял использоваться в качестве ГТ экзестеман,если ранее пациенты получали фулвестрант в качестве первой линии и прогрессировали. Рибоциклиб применялся по 600 мг в сутки в течение 3 недель 28 - дневного цикла

В MAINTAIN отмечалось улучшение выживаемости без прогрессирования при применении CDK4/6-ингибитора и фулвестранта в сравнении с моно-терапией фулвестрантом:

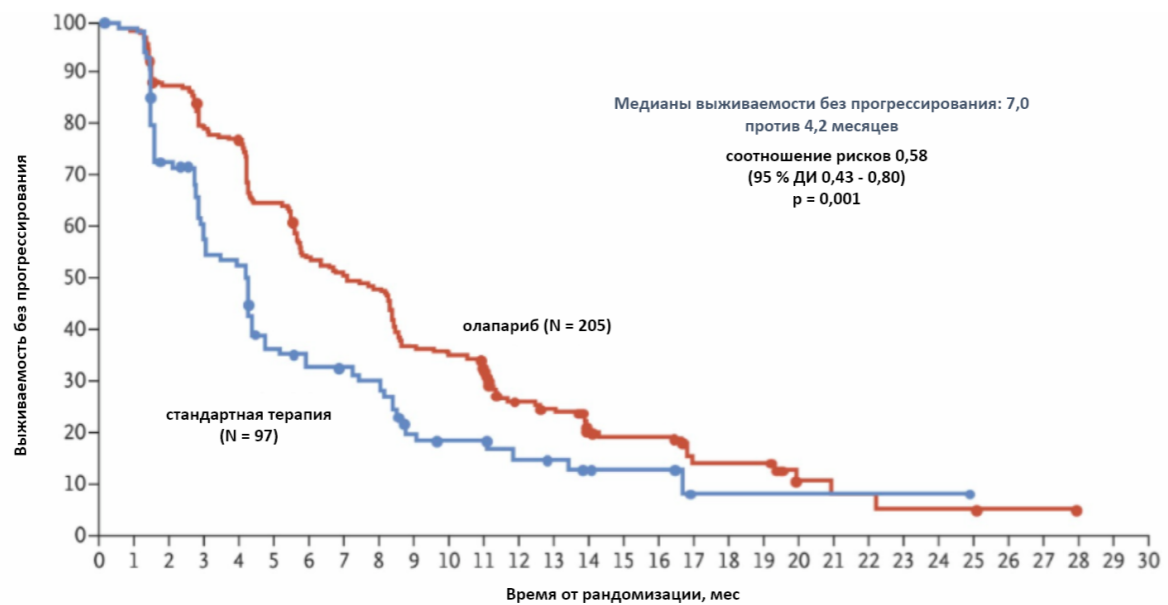
Выживаемость без прогрессирования



Однако в указанном исследовании большинство пациенток (86,5%), перед включением в исследование, получали **палбоциклиб**. У них осуществлялась смена CDK4/6-ингибитора палбоциклиба на рибоциклиб, в то время как абемациклиб исходно не получал никто. Поэтому мы не можем руководствоваться этими данными в нашем случае.

5. Олапариб 300 мг х 2 раза в сутки до прогрессирования

Олапариб выступает отличным терапевтическим решением у пациенток с метастатическим раком молочной железы, о чем свидетельствует исследование OlympiAD:



Однако мы не можем применить эту опцию в нашем случае по причине отсутствия у нашей пациентки мутации в гене **BRCA1** или **BRCA2**. Показания к применению олапариба в данной ситуации отсутствуют.

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