

## Кейс 14. Тактика ведения метастатического рака молочной железы при прогрессировании на схеме анастрозол + палбоциклиб

Пациентка К., 49 лет. Лечится в рамках дневного стационара по поводу HR+ HER2- рака молочной железы cT2N1M1 с метастатическим поражением костей и легких. Схема лечения — палбоциклиб + анастрозол. На фоне проводимой терапии отмечается уменьшение размеров очагов в легких (-29% по RECIST 1.1), остеосклеротические изменения в зонах скелета, где ранее отмечалась литическая деструкция.

Через 13 месяцев от начала терапии, при очередном контрольном обследовании, констатировано появление новых метастатических очагов в легких. Картина по костям стабильная.

В отношении анамнеза жизни, данных за сопутствующую патологию не получено. По данным ранее проведенного молекулярно-генетического тестирования: герминальных мутаций гена BRCA1 и гена BRCA2 не выявлено. В опухолевом материале мутации гена PIK3CA не обнаружено.

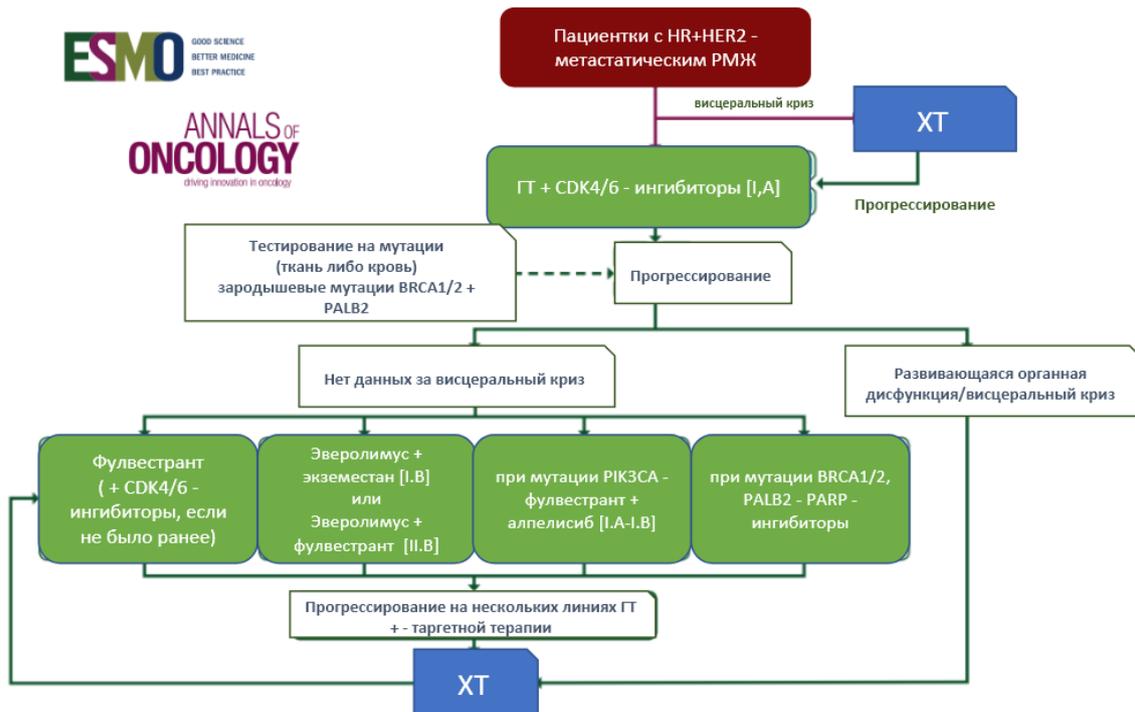
Какая дальнейшая тактика кажется вам наиболее оптимальной?

1. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней + эверолимус 10 мг/сут
2. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней с заменой палбоциклиба на рибоциклиб 600 мг/сут
3. Смена терапии — абемациклиб 150 мг x 2 раза в сутки в моно-режиме
4. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней в моно-режиме
5. Смена терапии — паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в еженедельном режиме

1. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней + эверолимус 10 мг/сут

*Гормоноположительный подтип опухоли пациентки и прогрессирование на комбинации палбоциклиба с анастрозолом диктует необходимость и возможность продолжения гормонотерапии, но при условии замены применяемых препаратов.*

*Согласно рекомендациям ESMO от 2021 года, при прогрессировании на CDK4/6-ингибиторах, мы должны рассмотреть возможность применения гормонотерапии с эверолимусом.*

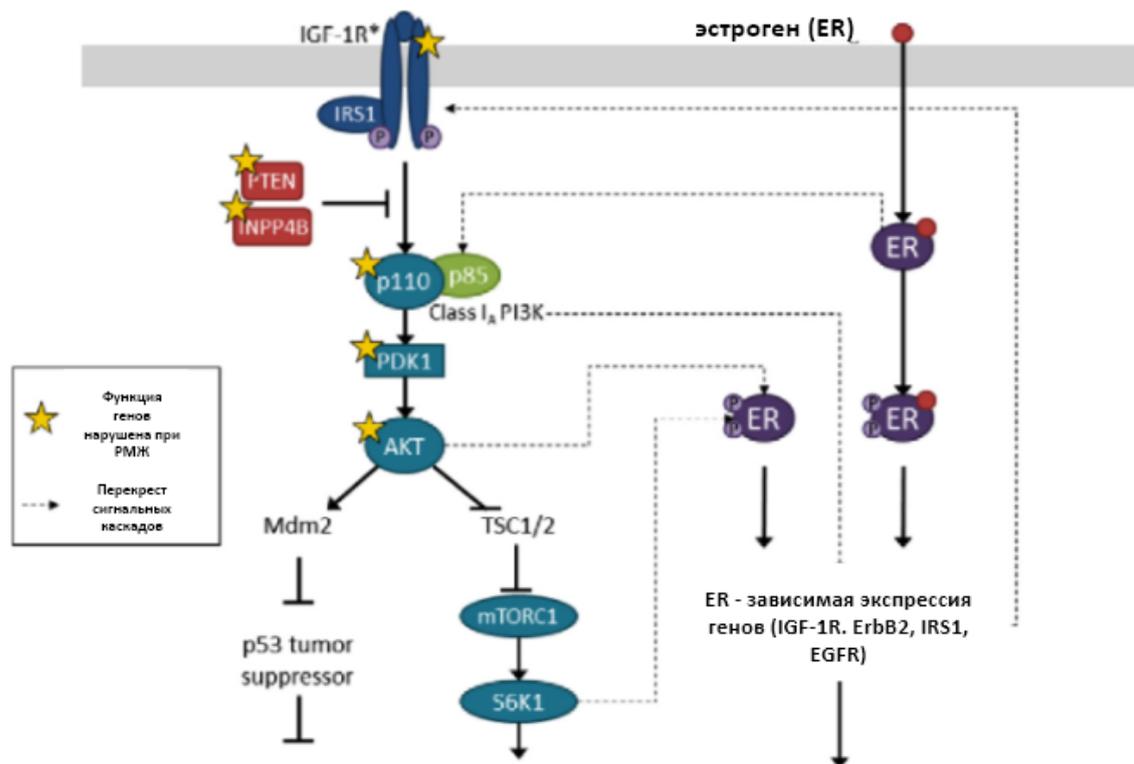


Адаптировано из "ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Gennari A et al. Ann Oncol. 2021 "

*Мы можем предложить пациентке один из вариантов комбинации с эверолимусом:*

– *фулвестрант + эверолимус*

– *экземестан + эверолимус*



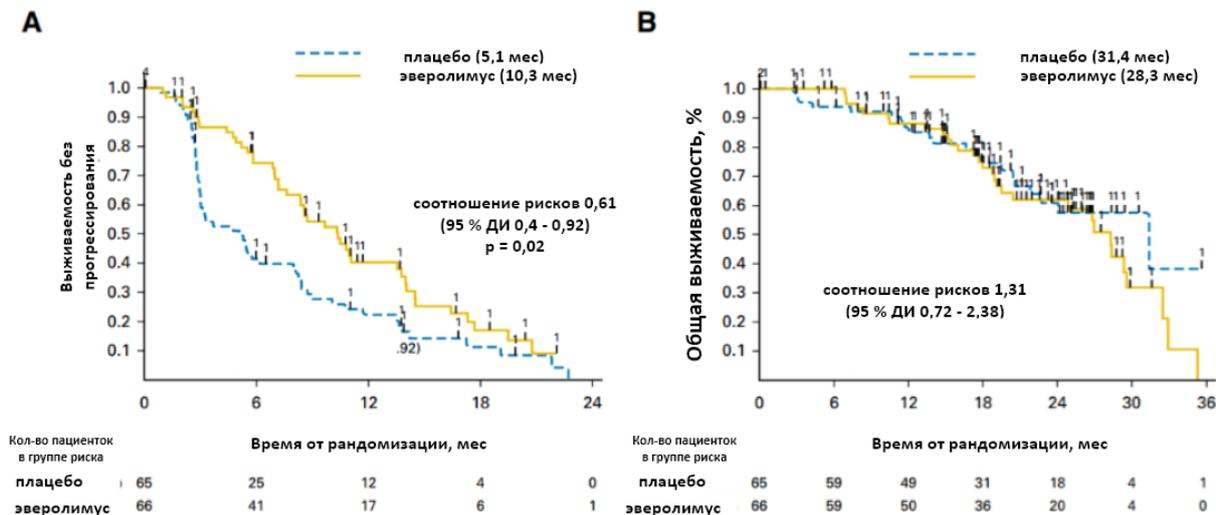
## РОСТ, ПРОЛИФЕРАЦИЯ И ВЫЖИВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

Применение эверолимуса патогенетически оправдано, т.к. его мишенью выступает белок *mTOR*. *mTOR* (мишень рапамицина млекопитающих) — компонент сигнального каскада *PI3K-AKT-mTOR*. Его aberrantная 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 экземестан + эверолимус имеют под собой доказательную базу, оправдывающую их применение у предлеченных пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы:

— [ссылка на пояснение \(BOLERO-2\)](#) в этом исследовании 3 фазы продемонстрировано преимущество в выживаемости без прогрессирования при добавлении эверолимуса к экземестану 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 выразилось как **HR 0.61 (95 % ДИ 0,4-0,92)**



Однако что в BOLERO-2, что в PrE 0102 не отмечалось значимого улучшения общей выживаемости, а сами цифры общей выживаемости в обоих исследованиях практически одинаковы. Все это делает комбинацию эверолимуса: будь то с фулвестрантом, либо с экземестаном, вполне приемлемой опцией. Однако отсутствие выигрыша в общей выживаемости от добавления эверолимуса к гормонотерапии делает этот вариант не самым оптимальным и позволяет нам рассматривать возможность применения других вариантов терапии.

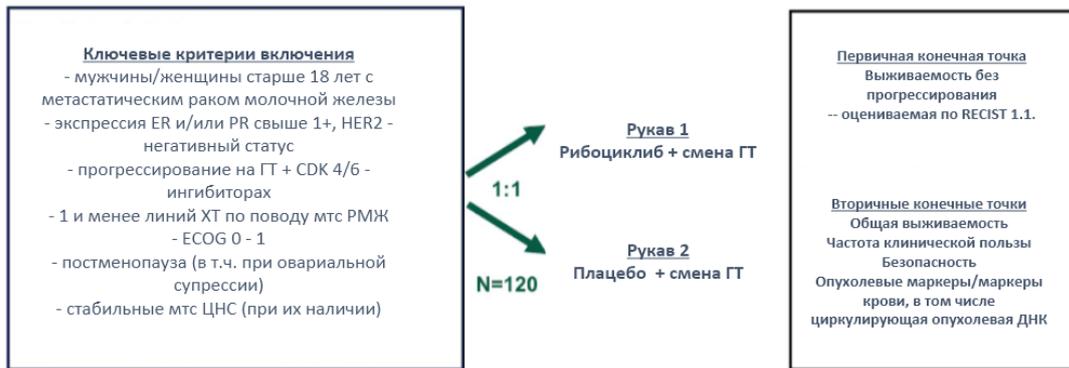
## 2. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней с заменой палбоциклиба на рибоциклиб 600 мг/сут

Эверолимус действительно выступает отличной опцией для лечения HR+HER2-рака молочной железы. Однако есть данные, которые свидетельствуют о том, что мы можем отложить применение этой опции с не самым приятным профилем переносимости и побочных эффектов и попробовать поменять палбоциклиб на другой CDK4/6-ингибитор.

В 2022 году стали известны результаты исследования 2 фазы [MAINTAIN](#), в котором пациентки, прогрессировавшие на терапии палбоциклибом с гормонотерапией (таких было почти 87%), либо на терапии рибоциклибом с гормонотерапией (таких было почти 12%) рандомизированы на две группы:

- одни получали другой CDK4/6-ингибитор с гормонотерапией (фулвестрант)
- другие получали только фулвестрант либо экземестан

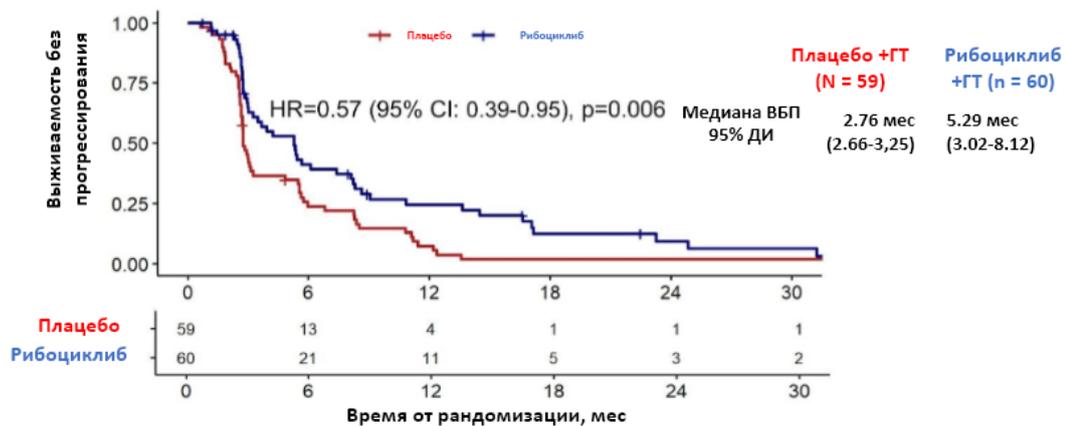
## Дизайн исследования MAINTAIN



Фулвестрант применялся в качестве гормонотерапии (ГТ) у пациентов, спродвигнувшихся при терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака и в случае, если ранее фулвестрант не использовался. Протокол позволял использоваться в качестве ГТ экземестан, 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

По результатам, которые были доложены на ASCO 2022, констатируется преимущество в выживаемости без прогрессирования среди пациенток, у которых осуществлялась замена палбоциклиба на рибоциклиб.

### Выживаемость без прогрессирования



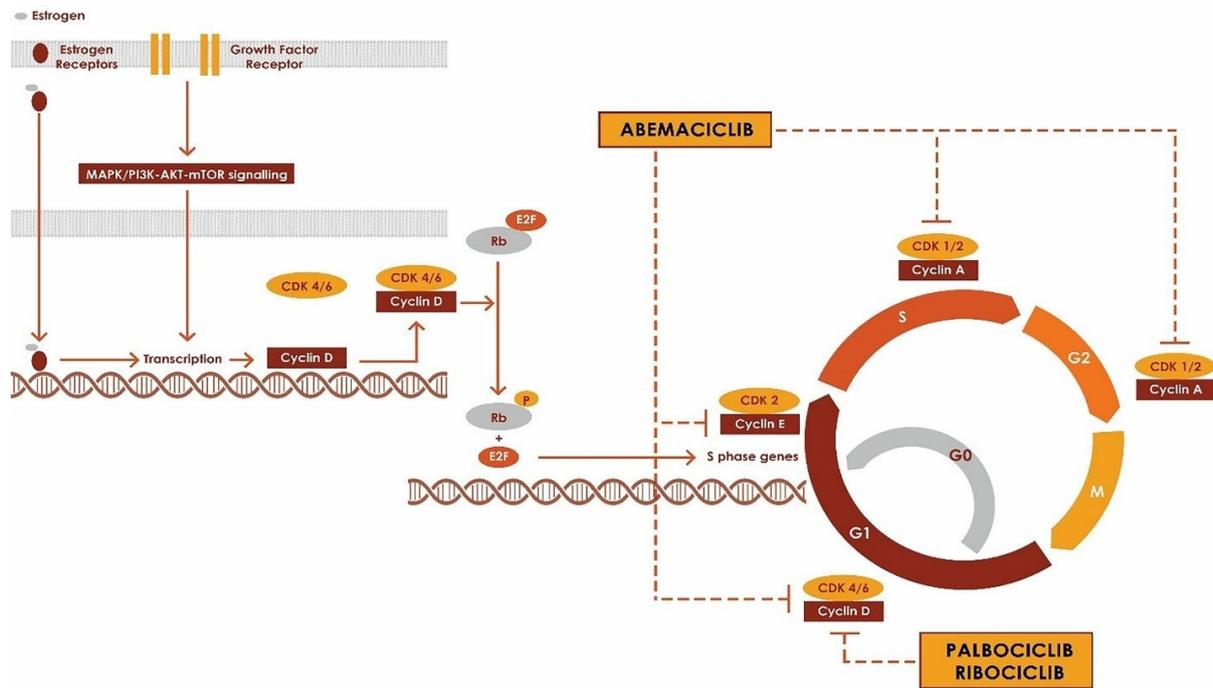
Отсутствие данных по общей выживаемости на момент написания данного кейса пока не позволяет убедительно и однозначно рекомендовать замену CDK4/6-ингибитора как самый подходящий вариант. Тем не менее, возможность такой опции должна рассматриваться в тех случаях, когда пациентки начинают свое лечение по поводу HER2- HR+ метастатического рака молочной железы с палбоциклиба.

3. Смена терапии — абемациклиб 150 мг x 2 раза в сутки в моно-режиме либо в сочетании с фулвестрантом или экземестаном

Эверолимус действительно выступает отличной опцией для лечения HR+HER2-рака молочной железы. Однако есть данные, которые свидетельствуют о том, что мы можем отложить применение этой опции с не самым приятным профилем

переносимости и побочных эффектов и попробовать поменять палбоциклиб на другой CDK4/6-ингибитор.

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.



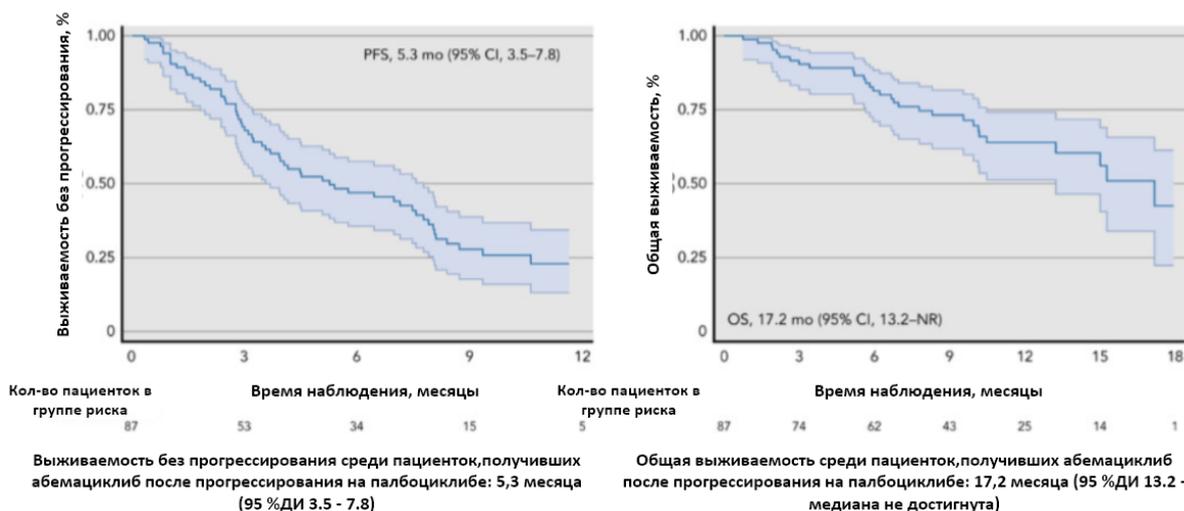
Такая опция предусмотрена в [российских](#) рекомендациях. Правда, для пациенток в третьей и более поздних линиях лечения, когда исчерпаны все варианты гормонотерапии.



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



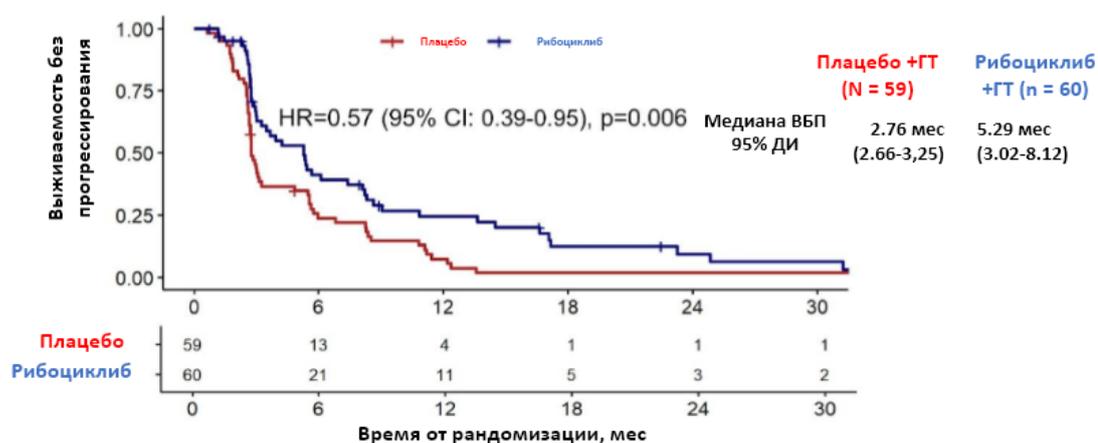
Ретроспективный характер указанных данных не позволяет с уверенностью рекомендовать абемациклиб как наилучший вариант в данном случае. Нам следует дождаться окончательных результатов исследования postMONARCH, которых на момент написания данного кейса еще нет. Тем не менее, в ряде случаев можно рассматривать абемациклиб в качестве опции терапии у предпочтенных пациенток.

#### 4. Смена терапии — фулвестрант 500 мг, 1 раз в 28 дней в моно-режиме

Если в отношении возможности повторного применения CDK4/6-ингибиторов после терапии палбоциклибом есть пока много вопросов, то совершенно очевидным является слабая польза от фулвестранта в монорежиме у пациенток, которые спрессирировали на терапии CDK4/6-ингибиторами с ингибиторами ароматазы.

Об этом красноречиво свидетельствуют данные из [MAINTAIN study](#)

### Выживаемость без прогрессирования



Большинство пациенток спрессирировали уже на третьем месяце от начала терапии фулвестрантом в моно-режиме, что свидетельствует о слабой эффективности фулвестранта, если она вообще присутствует.

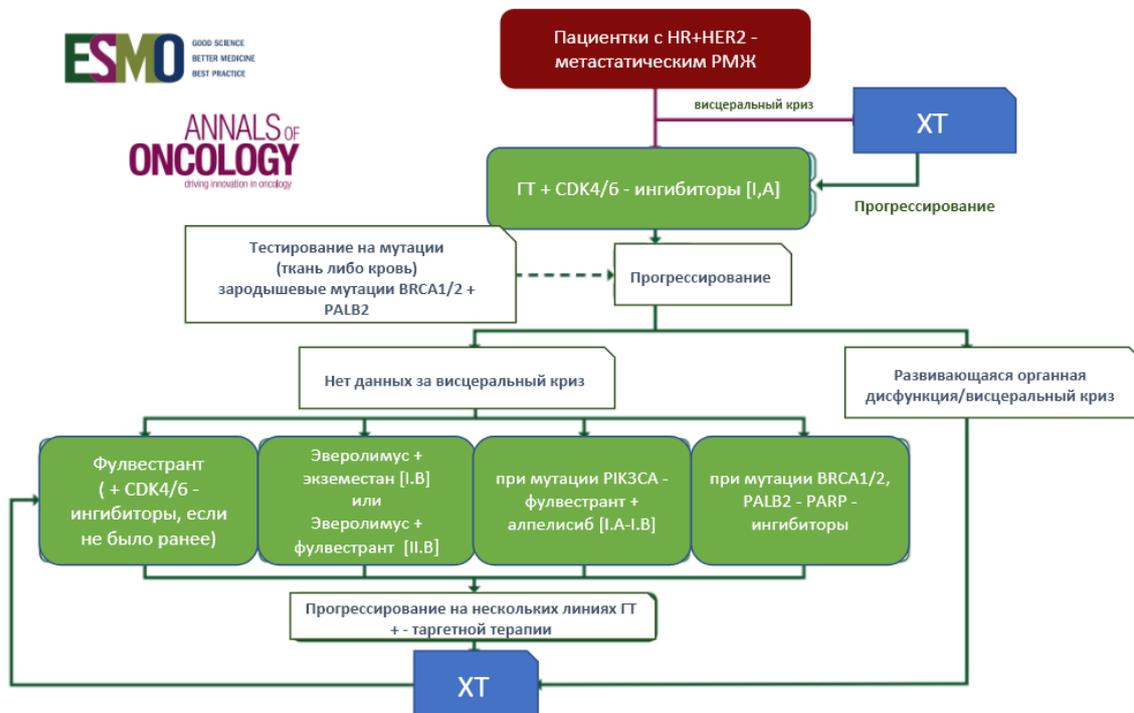
#### 5. Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в еженедельном режиме

Гормоноположительный подтип опухоли пациентки и прогрессирование на комбинации палбоциклиба с анастрозолом диктует необходимость и возможность продолжения гормонотерапии, но при условии замены применяемых препаратов.

В нашем случае эффективность гормонотерапии пока не исчерпана, что позволяет рассматривать применение именно гормонотерапии, которая характеризуется более приемлемым и удовлетворительным профилем переносимости.

Против применения химиотерапии свидетельствует и наличие бессимптомного заболевания, которое делает вопрос о достижении противоопухолевого ответа менее острым и лишает нас необходимости добиваться уменьшения опухолевых масс во что бы то ни стало, как при висцеральном кризе.

Такая позиция прослеживается в европейских рекомендациях ESMO по лечению метастатического рака молочной железы от 2021 года, согласно которым, при прогрессировании на CDK4/6-ингибиторах, мы должны рассмотреть возможность применения гормонотерапии с эверолимусом.



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 "

Такая же позиция прослеживается и в российских рекомендациях по лечению рака молочной железы.

