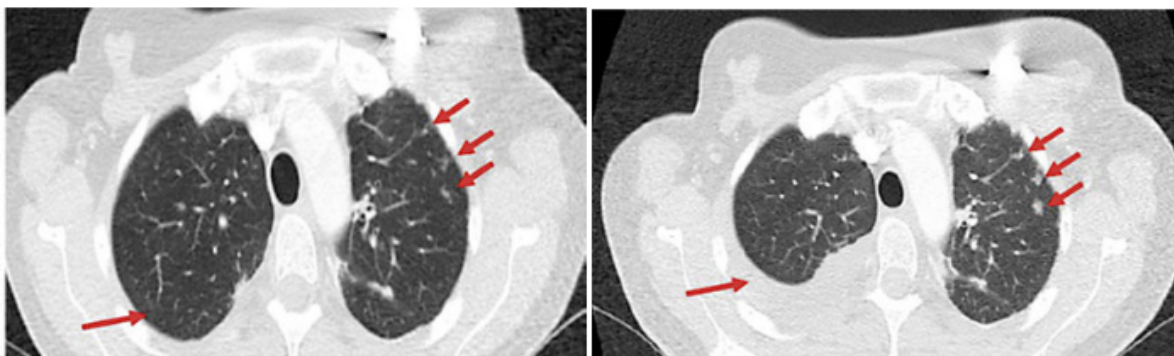


**Кейс 5: Тактика 2 линии лечения метастатического рака молочной железы после прогрессирования на гормонотерапии 1 линии (ранее не применялись CDK4/6-ингибиторы)**

Пациентка Л., 64 года, наблюдается и получает лечение в областном диспансере по поводу метастатического рака молочной железы cT3N1M1 (поражение легких, костей), проводится гормонотерапия 1 линии анастрозолом 1 мг/сут в моно-режиме, которая она получает на протяжении 4 -х месяцев.

По данным ранее проведенного морфологического исследования опухолевого материала: лобулярная карцинома молочной железы, Grade 2, ER — 8, PR — 6, HER2/neu — 0 (отсутствие мембранной экспрессии), Ki-67 — 31%. Люминальный B, HER2-негативный рак молочной железы.



*Рис. 1 — динамика заболевания на фоне проведения гормонотерапии ингибиторами ароматазы, разница в сроках исследования — 4 месяца.*

При очередном контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания в виде значимого роста метастатических очагов в легких на 30% в сравнении с *padir* по RECIST 1,1, а также отмечается появление правостороннего гидроторакса. Пациентка осмотрена хирургом, показаний для торакоцентеза в настоящее время не выявлено.

В анамнезе гипертоническая болезнь 2 ст, варикозная болезнь вен нижних конечностей. При осмотре складывается впечатление о стабильном состоянии, ECOG 2.

Результаты генетического исследования: мутаций в генах PIK3CA при исследовании опухолевого материала первичной опухоли методом ПЦР не обнаружено.

Пациентка явилась к вам для обсуждения оптимальной тактики дальнейшего лечения.

Вопросы:

1. Предложите **оптимальную тактику дальнейшего лечения**

– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> либо доцетаксел 75- 00 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели до прогрессирования заболевания

– фулвестрант в моно-режиме (сомнительный вариант)

– фулвестрант + рибоциклиб ( возможный вариант, и, по - видимому, оптимальный)

– фулвестрант + палбоциклиб (возможный, но не оптимальный вариант)

– фулвестрант + абемациклиб (возможный вариант)

– экземестан + эверолимус (возможный, но весьма не оптимальный вариант)

---

1. Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> либо доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели до прогрессирования заболевания

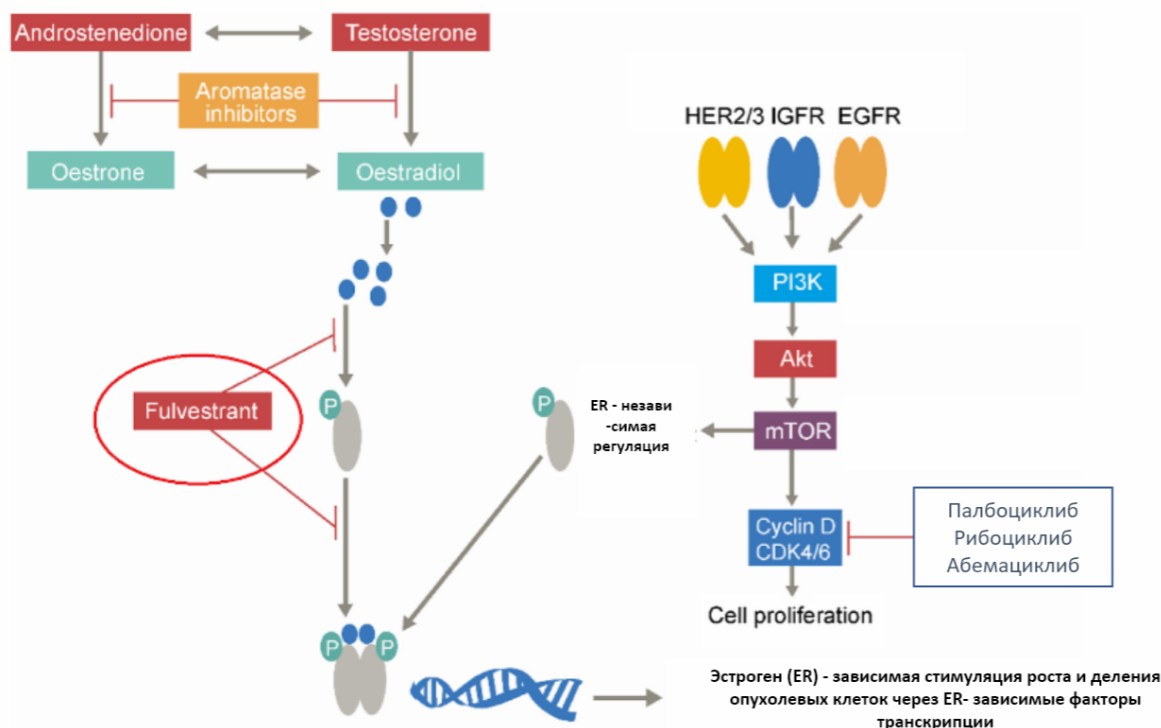
*Прогрессирование после гормонотерапии и объем опухолевого поражения с осложнениями заболевания в виде гидроторакса в данном случае действительно поначалу может навести на мысль о целесообразности проведения химиотерапии ввиду возникшей гормонорезистентности.*

*Однако возможности гормонотерапии в настоящей ситуации не исчерпаны.*

*Отсутствие в анамнезе терапии CDK4/6-ингибиторов, состояние пациентки и результаты исследований, посвященных применению CDK-ингибиторов у пациенток с гормонорезистентным заболеванием, ожидаемый профиль нежелательных явлений полихимиотерапии, позволяют рассматривать возможность применения фулвестранта с CDK4/6-ингибиторами в данном случае как варианта лечения с более приемлемым профилем нежелательных явлений и сопоставимой эффективностью.*

## 2. Фулвестрант в моно-режиме

Раннее прогрессирование на ингибиторах ароматазы выступает поводом для смены гормонотерапии. И наиболее подходящим вариантом из всех существующих и доступных действительно выступает **фулвестрант**.



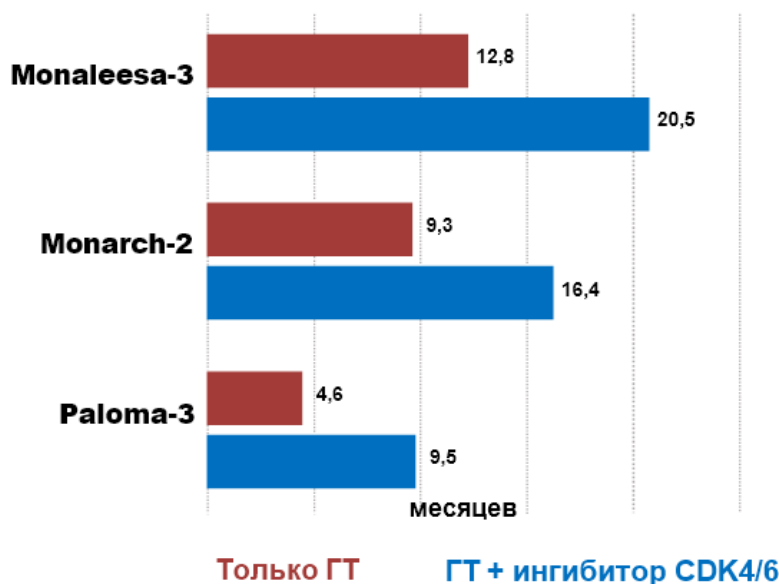
Однако существующие данные свидетельствуют об очень скромной эффективности фулвестранта в моно-режиме после прогрессирования на ингибиторах ароматазы:

- медиана выживаемости без прогрессирования в 3 месяца
- медиана общей выживаемости в 20 с лишним месяцев (что больше следствие индолентного течения гормоночувствительного рака молочной железы, нежели эффекта фулвестранта)

Можно ли дополнить лечение фулвестрантом добавлением других препаратов? Будет ли это эффективно?

Исследования, в которых оценивалась комбинация CDK4/6 с фулвестрантом свидетельствуют о том, что мы можем сочетать фулвестрант с одним из CDK4/6-ингибиторов:

## Резистентный к ГТ мРМЖ



*Подпись к рис.: Результаты исследований MONALEESA-3, MONARCH-2, PALOMA-3 — медианы выживаемости без прогрессирования; ГТ — гормонотерапия фулвестрантом; мРМЖ — метастатический рак молочной железы*

*Все эти данные свидетельствуют о том, что фулвестрант в моно-режиме при прогрессирующем гормоночувствительном раке молочной железы выступает возможным, но далеко не самым оптимальным вариантом терапии.*

3. Фулвестрант + рибоциклиб (возможный вариант)

4. Фулвестрант + палбоциклиб (возможный, но не оптимальный вариант)

5. Фулвестрант + абемациклиб (возможный вариант)

Прогрессирование на ингибиторах ароматазы при метастатическом раке молочной железы выступает поводом для смены гормонотерапии. И наиболее подходящим вариантом из всех существующих и доступных опций действительно выступает фулвестрант.

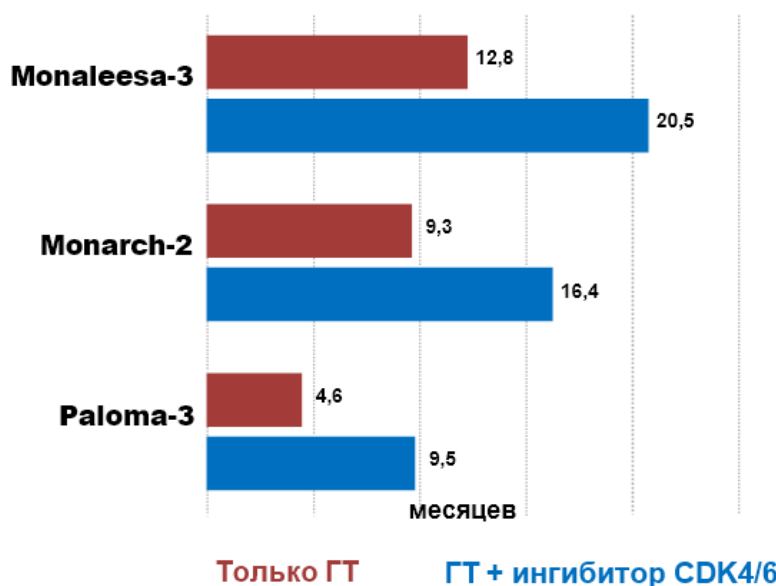
Однако существующие данные свидетельствуют об очень скромной эффективности фулвестранта в моно-режиме после прогрессирования на ингибиторах ароматазы:

– медиана выживаемости без прогрессирования в 3 месяца

– медиана общей выживаемости в 20 с лишним месяцев (что больше следствие индолентного течения гормоночувствительного рака молочной железы, нежели эффекта фулвестранта)

Можно ли дополнить лечение фулвестрантом добавлением других препаратов? Будет ли это эффективно?

Исследования, в которых оценивалась комбинация CDK4/6 с фулвестрантом свидетельствуют о том, что мы можем сочетать фулвестрант с одним из CDK4/6-ингибиторов:



Подпись к рис.: Результаты исследований MONALEESA-3, MONARCH-2, PALOMA-3 — медианы выживаемости без прогрессирования для общей популяции пациенток, включенных в исследования; ГТ — гормонотерапия фулвестрантом; мРМЖ — метастатический рак молочной железы

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

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

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

Применение всех CDK4/6- ингибиторов допустимо российскими клиническими рекомендациями, *однако*, они не дают ответа на вопрос относительно того, какой вариант терапии будет наиболее оптимальным.

Принимая во внимания условия нашей задачи, мы должны рассматривать течение заболевания у нашей пациентки как **гормонорезистентное**, в соответствии с стандартным определением эндокринной резистентности, [предложенного](#) ESMO/ABC4.

При рассмотрении вопроса выбора CDK4/6 - ингибитора в качестве компонента терапии 2 линии и пытаясь отталкиваться от результатов исследований MONARCH 2, MONALEESA 3, PALOMA 3, мы сталкиваемся с рядом препятствий, не позволяющим проводить достоверные сравнения различных CDK4/6 - ингибиторов:

- отсутствием прямых проспективных сравнений между различными CDK4/6 - ингибиторами в рамках терапии метастатического рака молочной железы во второй линии
- различные определения гормонорезистентности, которые использовались при включении пациенток в указанные выше исследования.

Так, стандартное определение [ESMO/ABC4](#) гормонорезистентного заболевания, [определение](#) первичной и вторичной эндокринной резистентности, использовалось в исследовании MONARCH 2.

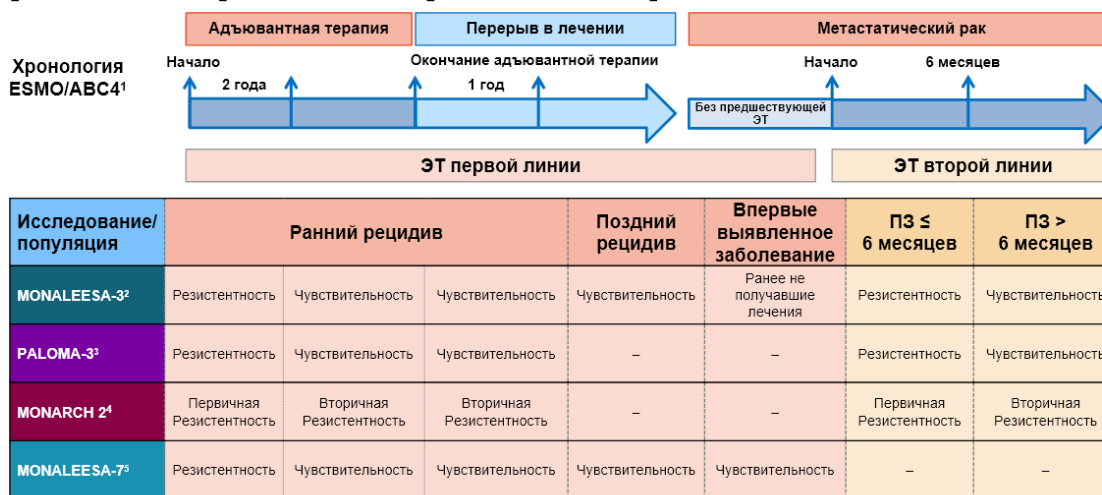
Термин	MONALEESA-3 <sup>1</sup>	PALOMA-3 <sup>2</sup>	MONALEESA-3 <sup>3</sup>	MONARCH 2 <sup>4</sup>
Определение	Специальное поисковое исследование	Определенное протоколом	Специальное поисковое исследование	ESMO/ABC4
Резистентность	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецидив в течение ≤ 24 месяцев на фоне (нео)адьювантной ЭТ</li><li>• ПЗ в течение ≤ 6 месяцев на фоне первой линии ЭТ по поводу РРМЖ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты, у которых отсутствовала чувствительность к ЭТ (согласно описанию, приведенному ниже)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецидив в течение ≤ 2 лет на фоне (нео)адьювантной ЭТ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецидив в первые 2 года (нео)адьювантной ЭТ<sup>б</sup></li><li>• ПЗ в первые 6 месяцев ЭТ по поводу РРМЖ<sup>б</sup></li></ul>
Чувствительность	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты, у которых отсутствовала резистентность к ЭТ (согласно описанию, приведенному выше)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Адьювантная терапия в течение ≥ 24 месяцев до рецидива заболевания</li><li>• Зарегистрированная клиническая польза<sup>в</sup> от ≥ 1 линии предшествующей ЭТ при РРМЖ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты, у которых отсутствовала резистентность к ЭТ (согласно описанию, приведенному выше)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Вторичная резистентность: пациенты, у которых не было выявлено первичной резистентности к ЭТ</li></ul>
	<i>В категорию пациентов с чувствительностью к ЭТ в исследовании MONALEESA-3 включена более широкая популяция, чем в исследовании PALOMA-3, поскольку в первом случае охвачены пациенты с поздним рецидивом, которые не допускались к участию в исследовании PALOMA-3</i>			
Ранее не получавшие лечения	Без предшествующей ЭТ	—	—	—

Между тем, если представить доступность всех вариантов терапии и необходимость сделать между ними выбор, нам невольно придется прибегнуть к непрямым сравнениям и отталкиваться от того, насколько каждое из исследований применимо к нашему

случаю - с пониманием всех ограничений и минусов такого подхода к принятию решения.

**Насколько представлены в каждом из исследований пациентки с гормонорезистентным заболеванием, если применять к ним стандартное определение гормонорезистентности?**

### **В опорных исследованиях ингибиторов CDK4/6 III фазы применяли разные определения резистентности к ЭТ**



В рамках данного вопроса важно еще раз проговорить критерии гормонорезистентности метастатического HR+HER2 - рака молочной железы. Это пациентки:

- у которых случилось прогрессирование заболевания в ходе адъювантной гормонотерапии, либо в течение года после ее завершения (ранний рецидив);
- у которых случилось прогрессирование заболевания в ходе первой линии гормонотерапии по поводу метастатического рака - в течение шести месяцев от ее начала (первичная резистентность) либо после шести месяцев от начала (вторичная резистентность)

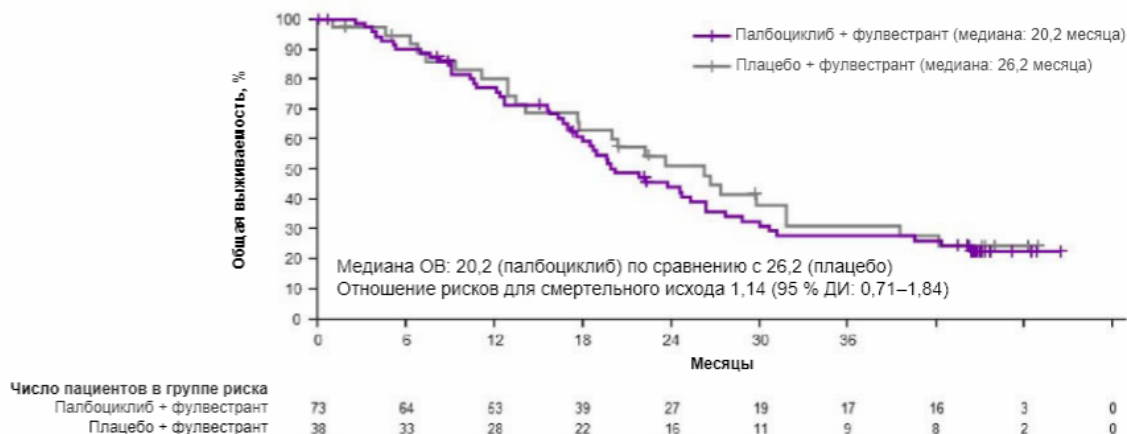
Течение заболевания у нашей пациентки соответствует **первичной резистентности**, т.к. опухоль не демонстрирует какой бы то ни было чувствительности к проводимой гормонотерапии, о чем свидетельствуют сроки прогрессирования - спустя 4 месяца от начала лечения.

**Каковы результаты применения CDK4/6 - ингибиторов в отношении пациенток, столкнувшихся в ходе лечения метастатического HR+HER2 - рака молочной железы с первичной гормонорезистентностью?**

- В PALOMA 3 такому портрету пациентки соответствует всего 21 % от всей популяции пациенток, включенных в исследование. У таких пациенток преимущества от добавления палбоциклиба к фулвестранту в отношении общей выживаемости, к сожалению, **не наблюдалось**, хотя, очевидно, что судить

достоверно об этом сложно, учитывая объем оцениваемой выборки и отсутствие заранее запланированной конечной точки.

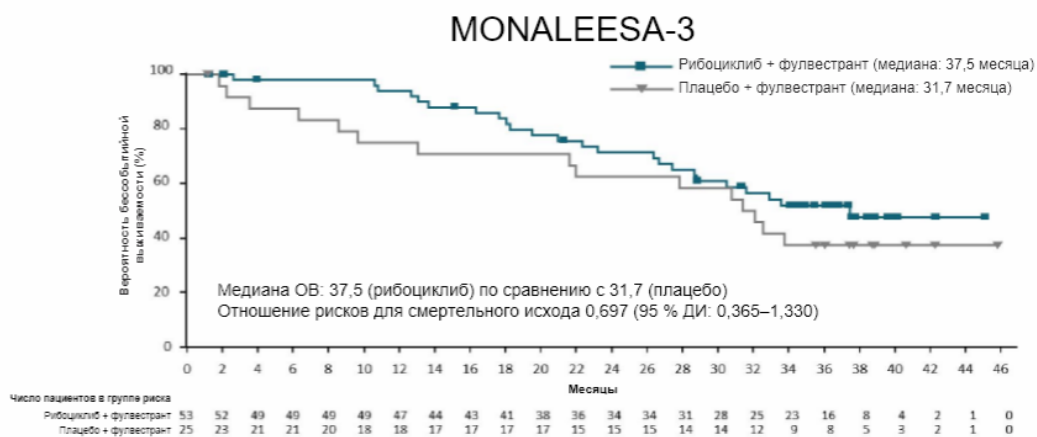
### PALOMA-3



Речь здесь даже не столько про эффективность или неэффективность палбоциклиба - а сколько про то, что мы не можем судить сколь нибудь достоверно судить об его эффективности для обрисованной популяции пациенток..

Все это не позволяет быть уверенным в целесообразности применения именно палбоциклиба.

- В MONALEESA 3 пациенток с первичной эндокринной резистентностью было всего 78, что также составляет весьма малую часть от всей популяции пациенток, включенных в данное исследование. По причине столь малого объема выборки, продемонстрировать статистически значимые различия - что в отношении беспрогрессивной выживаемости (**отношение рисков 0,84 (95%ДИ 0,45 - 1,57)**), что в отношении общей выживаемости - при добавлении рибоциклиба к фулвестранту также не удалось. Однако, прослеживалась **тенденция к большей общей выживаемости** в группе рибоциклиба..

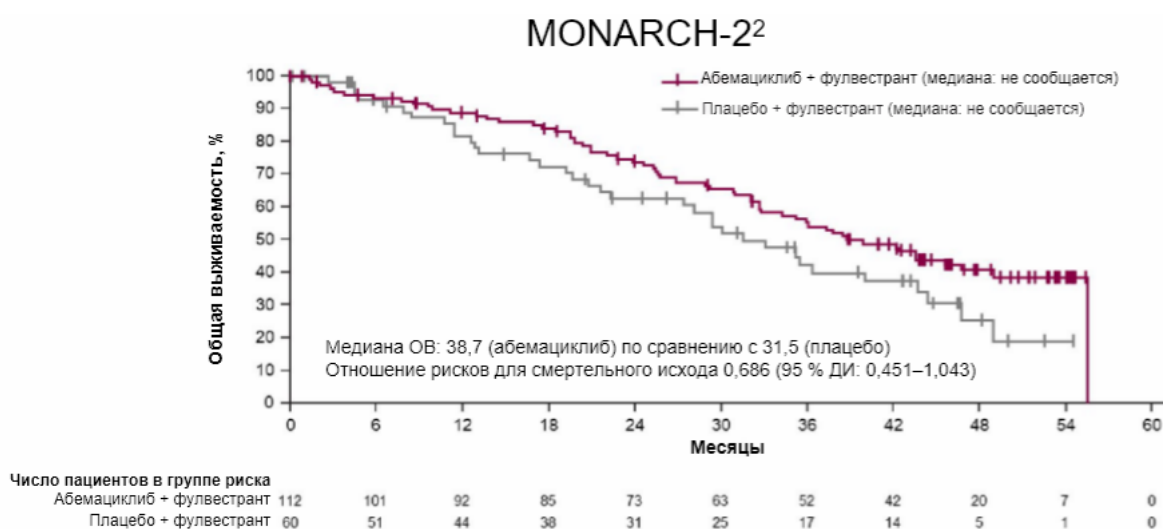


- MONARCH 2, также не балует нас количеством пациенток, которые столкнулись с первичной гормонорезистентностью в ходе терапии 1 линии по поводу метастатического рака молочной железы - их было в исследовании всего 59,

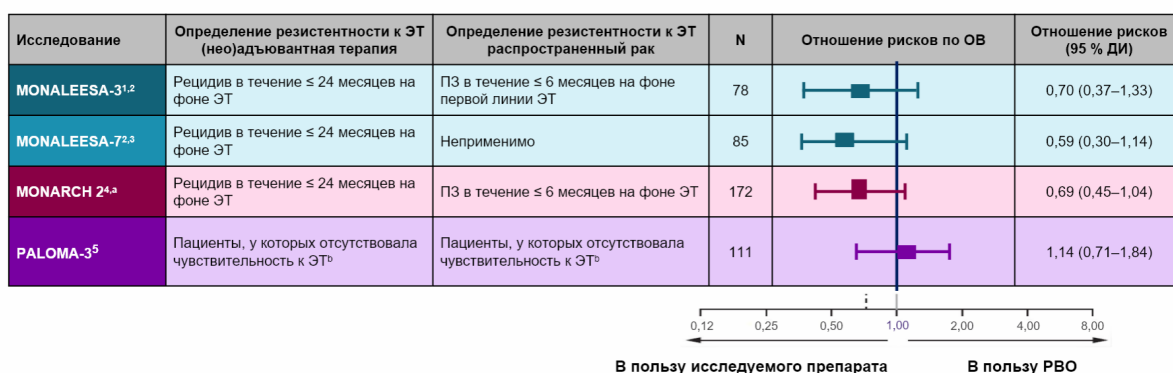


пациенток с гормонорезистентным заболеванием (первичная и вторичная резистентность - 172).

– Как и в MONALEESA 3 и PALOMA 3, в отношении указанной группы пациенток, не прослеживалось статистически значимых различий в беспрогрессивной выживаемости при добавления CDK4/6 - ингибитора к фулвестранту (соотношение риска **0.594 (0,327 - 1,058) p = 0,354**). Не обнаружилось их и при сравнении показателей общей выживаемости (несмотря на нумерически большую медиану общей выживаемости в группе абемациклиба).



**Значит ли это, что CDK4/6 - ингибиторы не должны использоваться для данной группы пациенток? (не совсем)**



Интерпретировать выше приведенные данные следует очень аккуратно, т.к. речь идет о подгрупповых анализах с очень небольшим, не репрезентативным количеством пациенток. Подгрупповые анализы не могут служить основанием для принятия решения, они больше подходят для формирования новых статистических гипотез для будущих проспективных исследований.

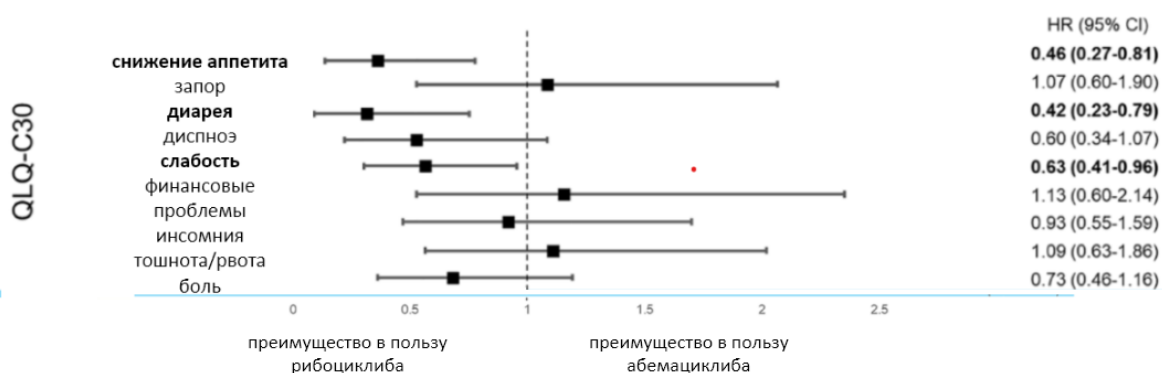
Однако, их оценка также полезна в рутинной клинической работе, так как иллюстрирует то, что декларируемый выигрыш в выживаемости при добавлении новых препаратов в целом, и CDK4/6- ингибиторов в частности, к сожалению, может несколько отличаться от того, что мы увидим в работе с реальной пациенткой. По крайней мере, в отдельных клинических случаях, как в нашем кейсе, к примеру..

Отталкиваясь от приведенных данных, мы вынуждены констатировать:

- имеющиеся исследования не позволяют в полной мере судить о реальной эффективности CDK4/6 - ингибиторов для пациенток с первичной гормонорезистентностью
- пациентки с первичной гормонорезистентностью, по всей видимости, среди всех пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы, возможно получают наименьшую пользу от применения гормонотерапии в сочетании с CDK4/6 - ингибиторами

С очень большой осторожностью, мы бы склонялись к выбору между **абемациклибом** и **рибоциклибом** для нашей пациентки - по причине продемонстрированной в поданализах MONARCH 2 и MONALEESA 3 **тенденции к большей общей выживаемости** при применении указанных препаратов в сочетании с фулвестрантом.

Выбор между препаратами в данном случае будет определяться другим аспектом лечения - качеством жизни пациенток при применении указанных ингибиторов. В этом случае уместно экстраполировать данные недавнего [мета-анализа](#), в котором качество жизни пациенток, принимающих рибоциклиб, было несколько выше, чем в группе абемациклиба. :



Результаты, полученные при использовании опросников QLQ-C30 и BR23 среди пациенток, получающих терапию рибоциклибом и абемациклибом, свидетельствуют о более высоком качестве жизни пациенток, получающих **комбинацию с рибоциклибом**, в отношении таких параметров, как:

- потеря аппетита
- диарея

- слабость
  - симптомы в верхней конечности на стороне опухолевого поражения (включая боль, отек и возможность осуществления активных движений)
- Отталкиваясь от этих данных, можно было бы склоняться при выборе терапии в сторону рибоциклиба - с пониманием того, что эффективность рибоциклиба и абемациклиба, скорее всего, сопоставима, в то время как качество жизни оказывается более приемлемым при применении рибоциклиба.

## 6. Экземестан + эверолимус (возможный, но весьма не оптимальный вариант)

Прогрессирование заболевания при применении нестероидных ингибиторов ароматазы при HR+ раке молочной железы может служить показанием для проведения терапии по схеме экземестан (стероидный ингибитор ароматазы) + эверолимус (mTOR-ингибитор). Об этом свидетельствуют существующие рекомендации, а также результаты исследования BOLERO-2.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 4.2023 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

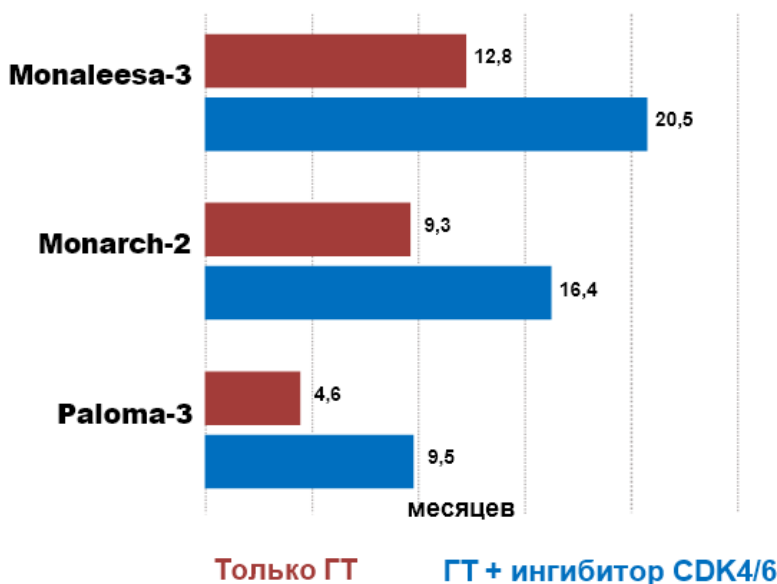
#### SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE<sup>a</sup>

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal <sup>m,n</sup> or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p><b>Preferred Regimens</b></p> <p><b>First-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)<sup>c</sup></li> <li>▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib</li> <li>▶ Aromatase inhibitor + palbociclib</li> </ul> </li> <li>• Fulvestrant<sup>d</sup> + CDK4/6 inhibitor<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)<sup>e</sup></li> <li>▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)<sup>e</sup></li> <li>▶ Fulvestrant + palbociclib</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Second- and Subsequent-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)<sup>f,g</sup></li> <li>• For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options, see <a href="#">BINV-Q (6)</a><sup>h</sup></li> <li>• Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)<sup>i,j</sup></li> </ul>	<p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <p><b>First- and/or Subsequent-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fulvestrant<sup>k</sup></li> <li>▶ For <i>ESR1</i> mutated tumors, see <a href="#">BINV-Q (6)</a></li> </ul> </li> <li>• Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)<sup>k</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anastrozole</li> <li>▶ Letrozole</li> </ul> </li> <li>• Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tamoxifen</li> </ul> </li> <li>• Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Exemestane</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b></p> <p><b>Subsequent-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Megestrol acetate</li> <li>• Estradiol</li> <li>• Abemaciclib<sup>l</sup></li> <li>• Additional targeted therapy options, see <a href="#">BINV-Q (6)</a></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromatase inhibitor ± trastuzumab</li> <li>• Aromatase inhibitor ± lapatinib</li> <li>• Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab</li> <li>• Fulvestrant ± trastuzumab</li> <li>• Tamoxifen ± trastuzumab</li> </ul>

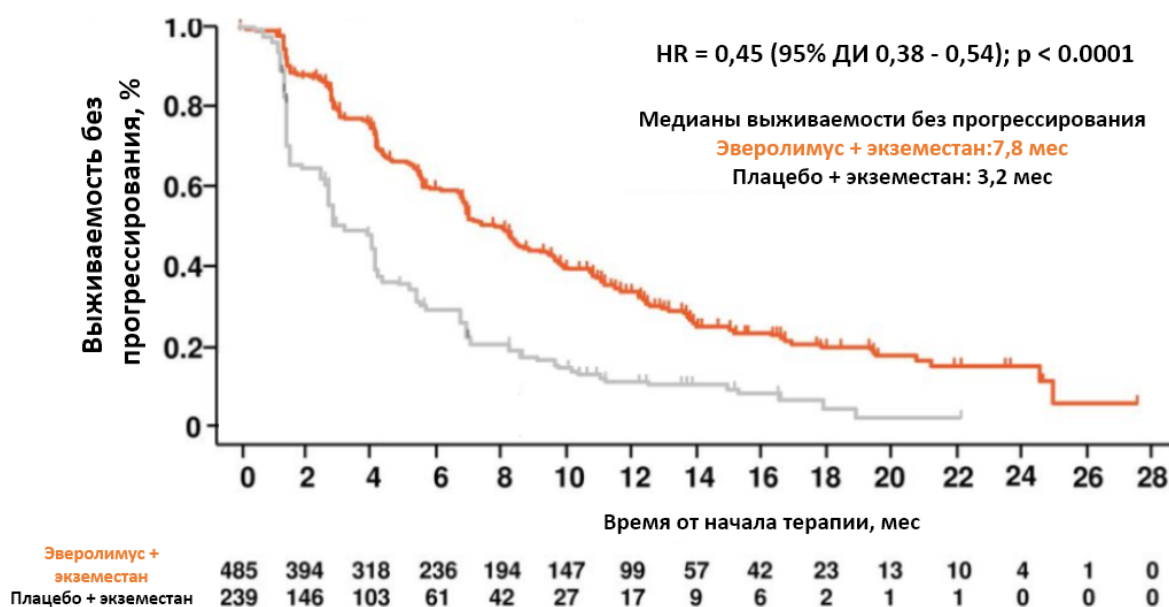
- [ссылка на пояснение \(BOLERO-2\)](#)

Однако в сравнении с исследованиями, посвященными изучению эффективности применения CDK4/6-ингибиторам в сочетании с фулвестрантом (MORACH-2, MONALEESA-3), преимущество в выживаемости без прогрессирования в BOLERO-2 оказывается куда меньшим.

## Резистентный к ГТ мРМЖ

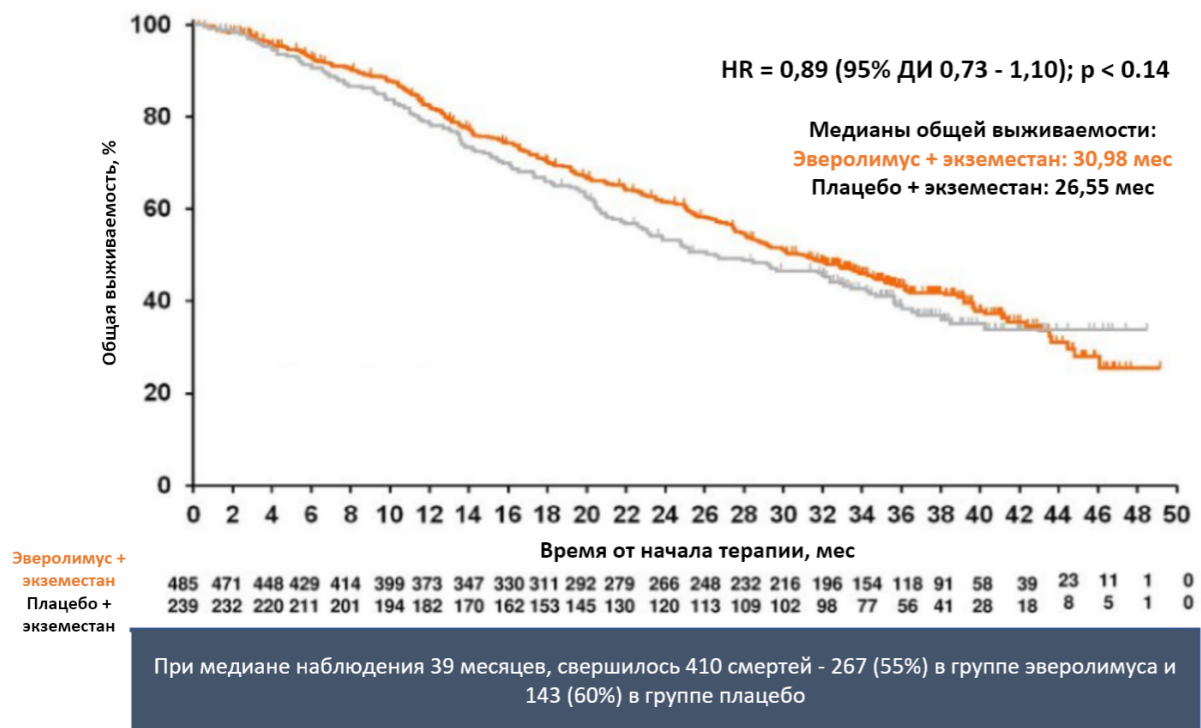


Подпись к рис.: Результаты исследований MONARCH-2, PALOMA-3, MONALEESA-3 — выживаемость без прогрессирования при применении фулвестранта (ГТ) либо фулвестранта + ингибиторов CDK4/6.



Результаты исследования BOLERO-2 — финальный анализ выживаемости без прогрессирования при применении эверолимуса с экземестаном в сравнении с плацебо + экземестан.

Вторым доводом против комбинации эверолимуса с экземестаном выступает отсутствие значимого улучшения общей выживаемости при применении комбинации в сравнении с экземестаном + плацебо:



Третьим доводом выступает крайне низкая частота объективного ответа, которая наблюдается при применении указанной комбинации: в BOLERO-2 она составляла всего 9,5%. Ввиду того, что у пациентки имеются симптомы, обусловленные прогрессированием опухолевого заболевания (одышка в связи с гидротораксом, который возник на фоне опухолевого поражения плевры), нам следует подумать о вариантах терапии с более высокой частотой объективного ответа:

- 48,1% в MONARCH-2 при применении абемациклиба с фулвестрантом
- 40,9% в MONALEESA-3 при применении рибоциклиба с фулвестрантом
- 24,9% в PALOMA-3 при применении палбоциклиба с фулвестрантом