

#### **Кейс 4: Тактика 1 линии лечения метастатического рака молочной железы после позднего прогрессирования на адъювантной гормонотерапии**

Пациентка Н., 50 лет, в постменопаузе, наблюдается у районного онколога по поводу рака левой молочной железы, cT2N1M0, люминальный В HER2-негативный подтип. В анамнезе радикальная резекция молочной железы с лимфаденэктомией, 8 циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме AC — T (4 цикла доксорубицин + циклофосфамид → 4 цикла терапии паклитакселом), далее — гормонотерапия летрозолом 2,5 мг/сут в течение 5 лет.

Пациентка не получает летрозол уже на протяжении полутора лет по причине завершения полного курса лечения.

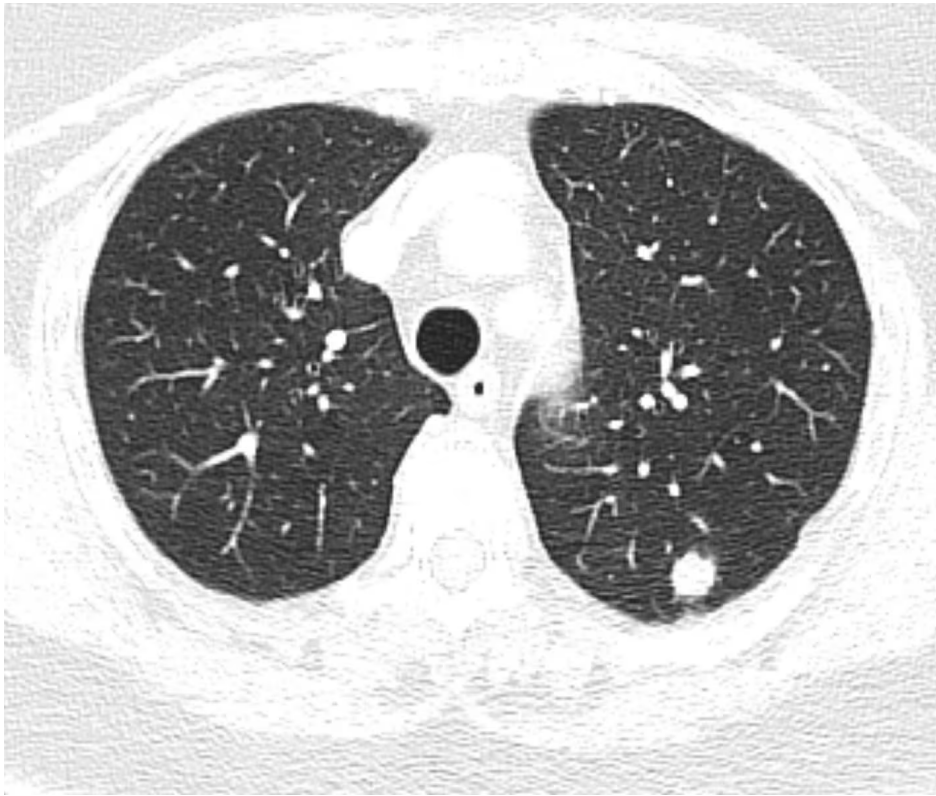
При очередном контрольном осмотре пациентка обратила внимание на незначительное увеличение трансаминаз в биохимическом анализе крови. Испугавшись возможного прогрессирования, пациентка самостоятельно выполняет ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором находят несколько гипоэхогенных очагов.

Пациентка обращается на консультацию к районному онкологу с результатами УЗИ. На основании результатов ультразвукового исследования врач решает, что пациентка нуждается в дообследовании. Поэтому выписывает ей направления на компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием и на остеосцинтиграфию.

По результатам обследования:

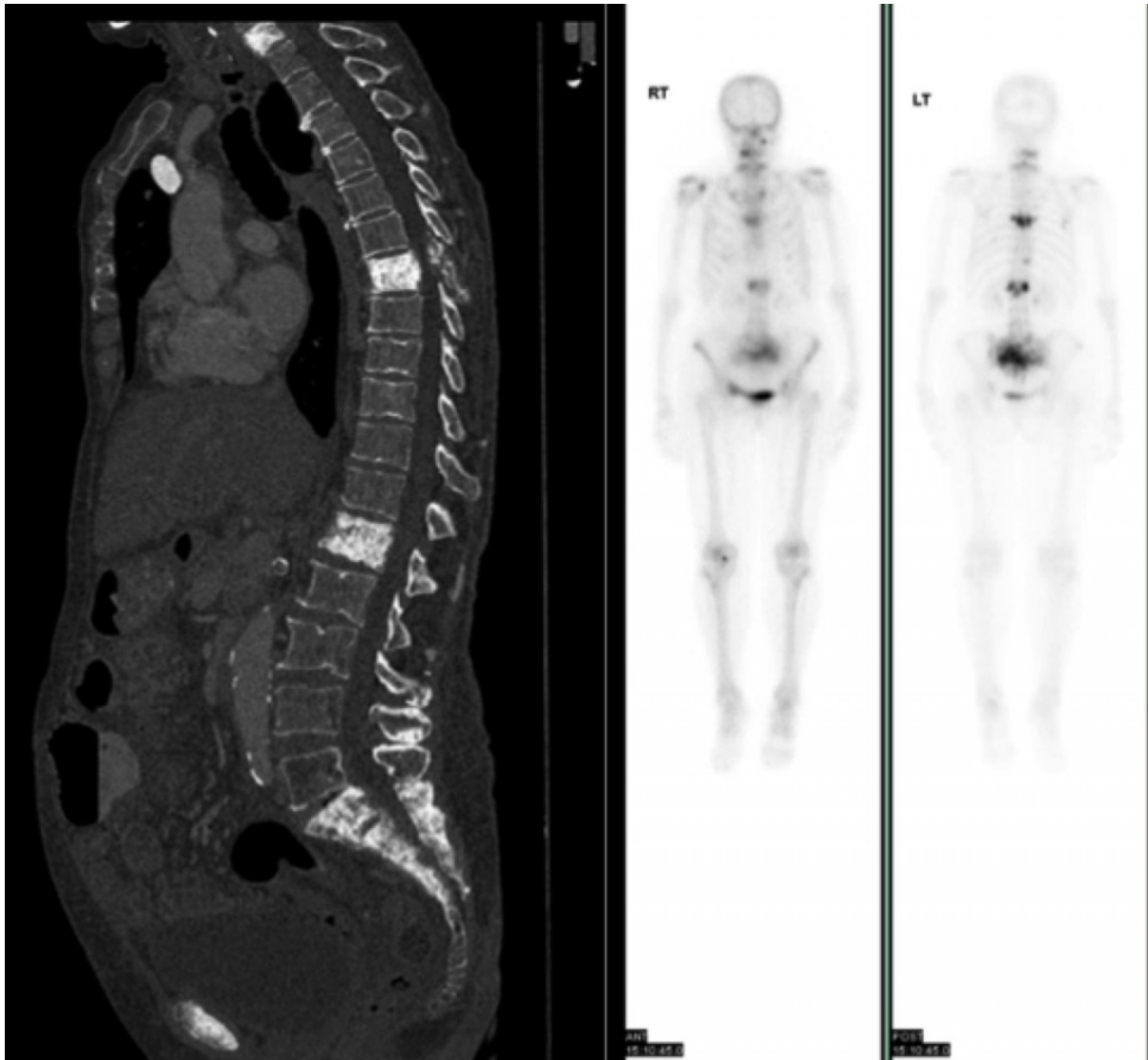


*Рис. 1 — КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, портальная фаза. При сравнении в динамике с результатами от 01.2022 (выполнено до оперативного лечения) отмечается появление нескольких гиподенсных очагов в паренхиме печени, картина может соответствовать вторичному поражению.*



*Рис. 2 — КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. В нижней доле левого легкого визуализируется солитарный очаг. С учетом анамнеза и рентгенологической картины, наиболее соответствует вторичному поражению.*

По данным остеосцинтиграфии и компьютерной томографии также выявлено поражение позвоночника:



*Рис. 3 — отмечается литическое поражение тел позвонков поясничного отдела, поражение остистого отростка L3, патологический перелом тела позвонка L1.*

Районный онколог рекомендовал начать гормонотерапию в виде фулвестранта с CDK4/6-ингибиторами и направил пациентку в городское учреждение, в котором, по результатам консилиума, будет принято окончательное решение относительно дальнейшей тактики лечения.

Пациентка явилась к вам на прием, чтобы получить второе мнение по поводу предстоящего лечения. Вы, на основании своих знаний о существовании такой особенности рака молочной железы, как конверсия рецепторного статуса при прогрессировании, рекомендуете выполнение биопсии метастатического очага печени и его последующее гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Весьма неохотно пациентка соглашается с вами. Ваш коллега-хирург помог вам с выполнением трепан-биопсии метастатического очага в печени. Хирург предусмотрительно решил направить материал еще и на генетическое исследование с

целью оценки мутационного статуса PIK3CA и BRCA. Вы отпустили пациентку и попросили явиться через неделю, когда будут готовы результаты патоморфологического исследования.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования материала, полученного при биопсии опухолевого очага печени:

- ГИ: неспецифицированная карцинома молочной железы, Grade 3, ER — 6, PR — 4, HER2/neu — 1 (слабая мембранная экспрессия), Ki-67 — 47%. Люминальный B, HER2-негативный рак молочной железы.
- Результаты генетического исследования № 3425- 3: мутаций в генах PIK3CA не обнаружено. Мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, по данным выполненного NGS, не обнаружено.

Пациентка явилась к вам для обсуждения оптимальной тактики дальнейшего лечения.

### Вопросы:

#### 1. Предложите оптимальную тактику дальнейшего лечения

– эрибулин 1,4 мг/м<sup>2</sup>, день 1 и 8 до прогрессирования заболевания (очень сомнительный вариант)

– фулвестрант в моно-режиме (сомнительный вариант)

– фулвестрант + рибоциклиб (оптимальный вариант)

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

– фулвестрант + абемациклиб (приемлемый, но не оптимальный вариант)

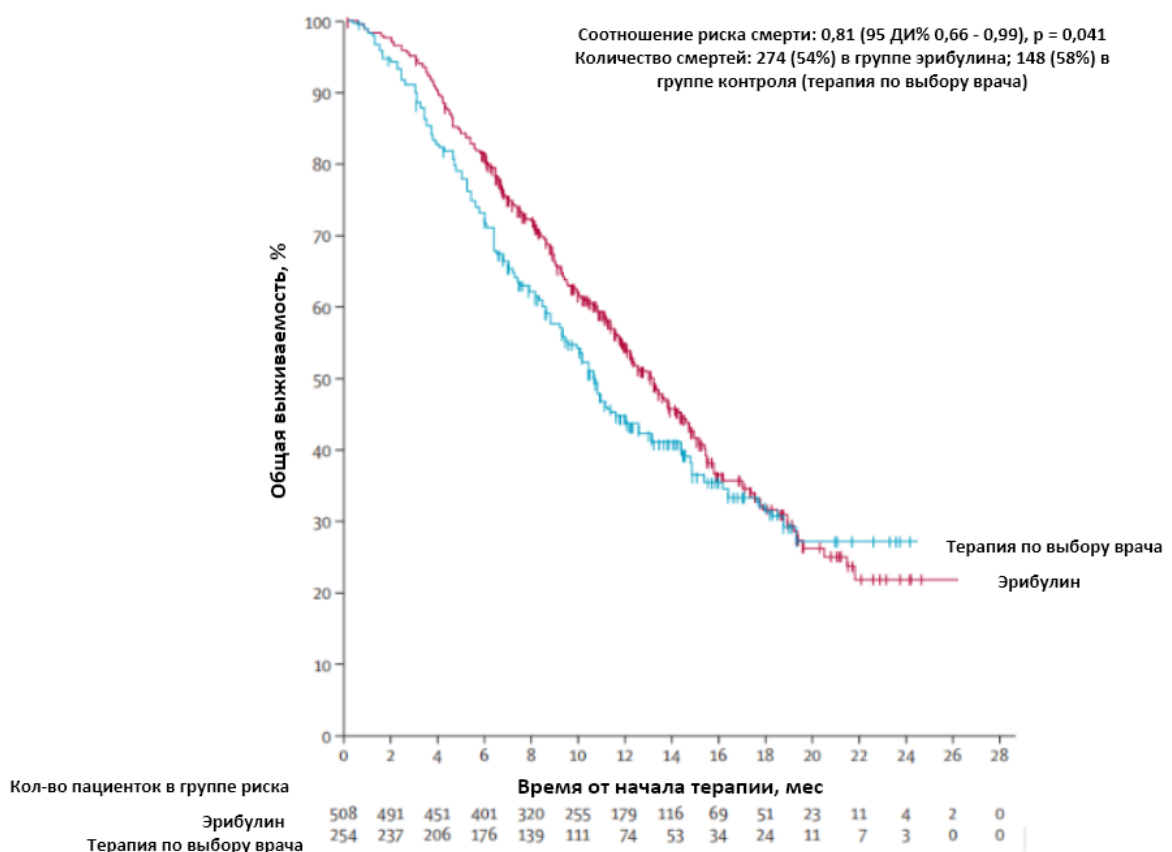
---

**1. Эрибулин 1.4 мг/м<sup>2</sup>, день 1 и 8 до прогрессирования заболевания (очень сомнительный вариант)**

Прогрессирование после гормонотерапии и объем опухолевого поражения в данном случае действительно поначалу может навести на мысль о целесообразности проведения химиотерапии. Правда выбор терапевтических режимов, с учетом ранее проведенного химиотерапевтического лечения с применением таксанов и антрациклинов, несколько ограничен.

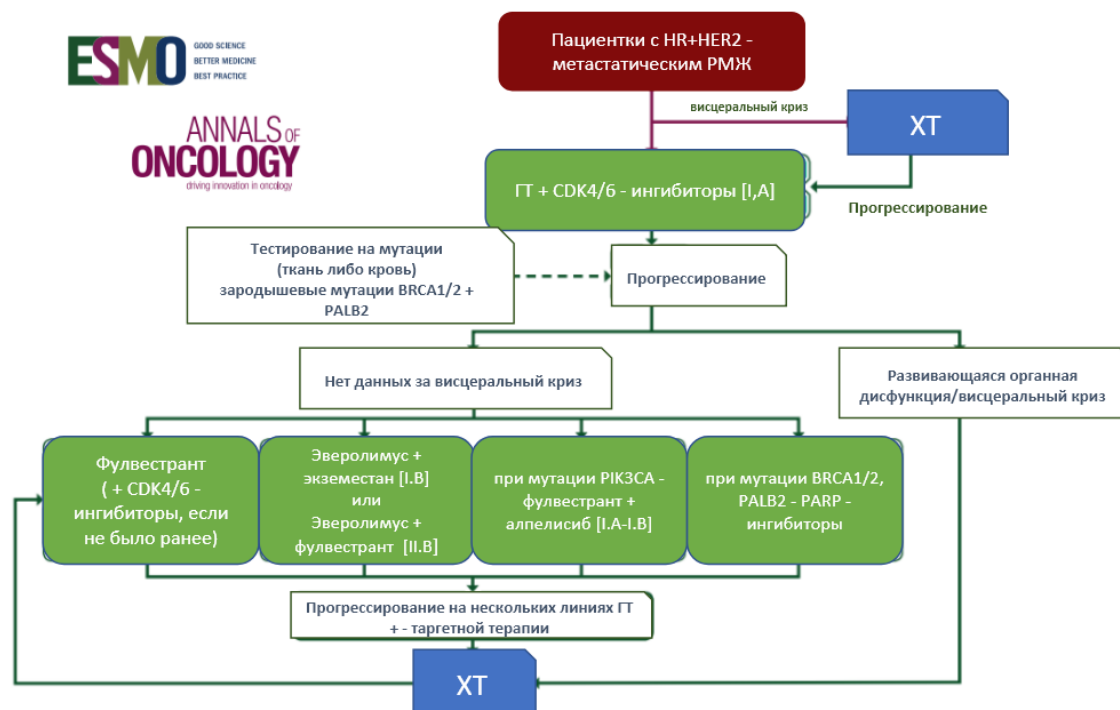
Эрибулин — один из наиболее «ходовых» режимов химиотерапии предлеченного метастатического рака молочной железы. Доказательной базой его применения выступает исследование [EMBRACE](#), где сравнивали эрибулин в моно-режиме и различные химиотерапевтические режимы по выбору врача — гемцитабин, винорельбин, капецитабин. 64% пациенток относились к пациенткам с HR+/HER2-раком молочной железы.

По сравнению с озвученными вариантами химиотерапии, эрибулин демонстрирует скромное, но статистически значимое преимущество в общей выживаемости:



*Однако может быть у нас не исчерпаны возможности гормоно- и таргетной терапии?*

Если взглянуть хотя бы на не самые свежие [рекомендации](#) ESMO от 2021 года, которые не учитывают возможность применения CDK4/6-ингибиторов при висцеральном кризе. То уже складывается впечатление, что, прежде чем провести химиотерапию, мы можем попробовать другие варианты терапии, в то время как химиотерапия выступает той опцией лечения, к которой мы переходим в самую последнюю очередь:



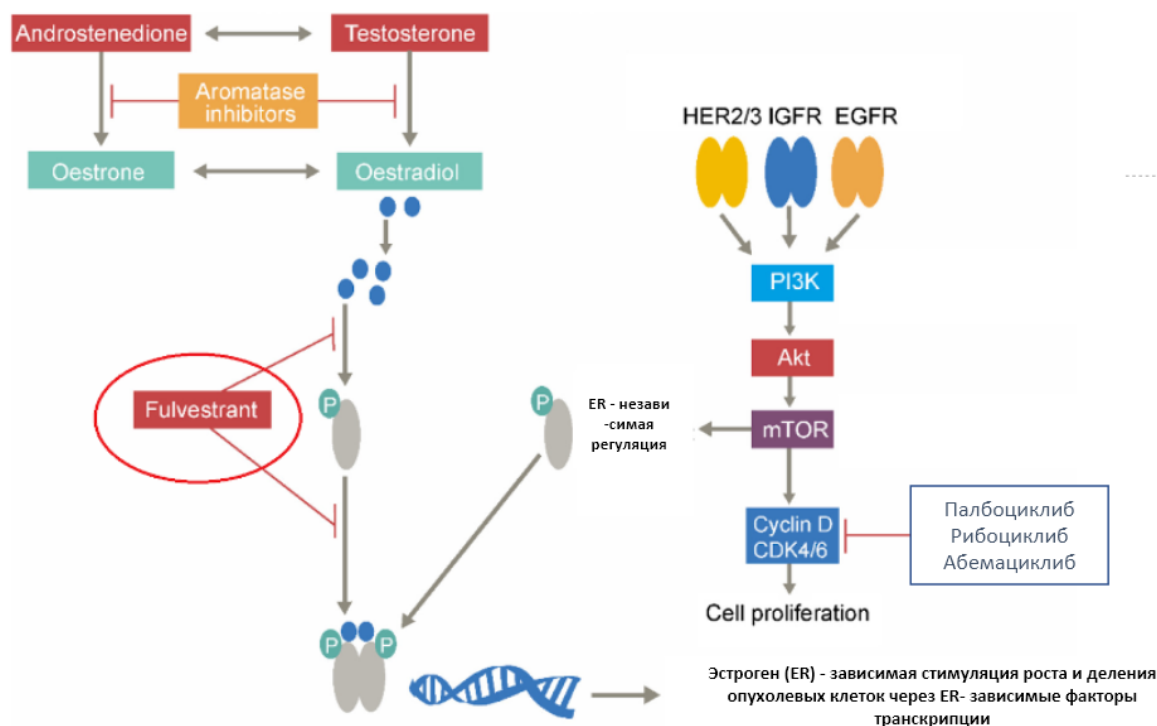
Адаптировано из "ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Gennari A et al. Ann Oncol. 2021 "

Т.е. с учетом гормоноположительного подтипа, который мы подтвердили у нашей пациентки дважды, мы можем предложить несколько вариантов гормонотерапии, в том числе в сочетании с таргетной терапией. Указанные виды терапии могут отдалить момент применения химиотерапии, эффективность которой кажется весьма сомнительной, особенно с учетом ожидаемого профиля нежелательных явлений. Что это за варианты?

- фулвестрант
- фулвестрант + CDK 4/6-ингибиторы
- экземестан + эверолимус

## 2. Фулвестрант в моно-режиме

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



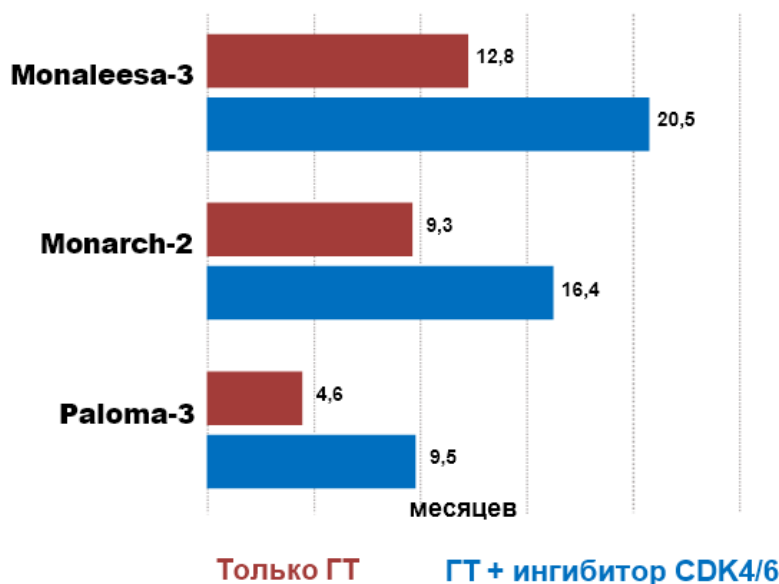
Однако существующие данные свидетельствуют об очень скромной эффективности фулвестранта в моно-режиме после прогрессирования на ингибиторах ароматазы:

- 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 прогресса; 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 (оптимальный вариант)

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

5. Фулвестрант + абемациклиб (приемлемый, но не оптимальный вариант)

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

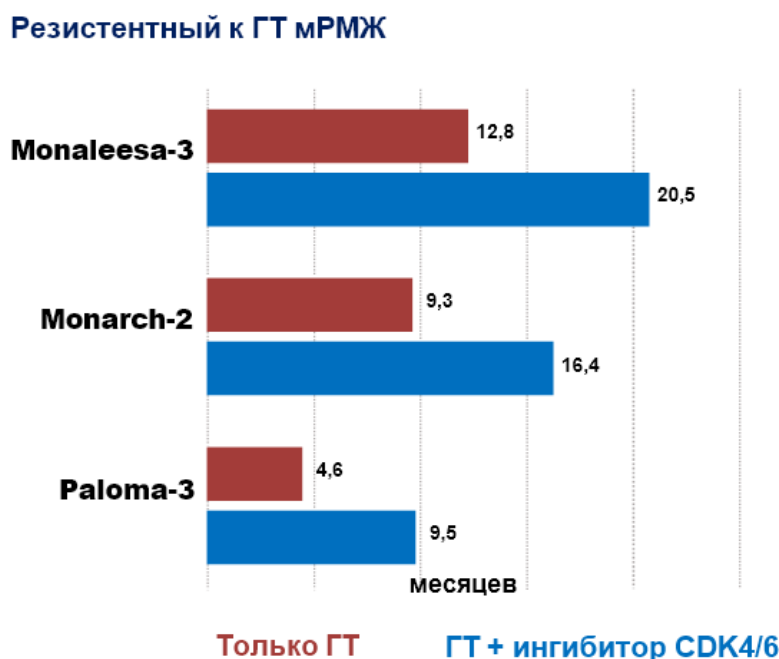
Однако, существующие данные свидетельствуют об очень скромной эффективности фулвестранта в моно-режиме после прогрессирования на ингибиторах ароматазы:

– 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, 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; ГТ — гормонотерапия фулвестрантом; мРМЖ — метастатический рак молочной железы.

Наша пациентка в наибольшей степени соответствует критериям включения в исследования **MONALEESA-3**:

– пациентка с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы, у которой случилось позднее прогрессирование после завершения адъювантной гормонотерапии. Эта группа пациенток составляла половину популяции пациенток, включенных в исследование

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

В то время как в MONARCH-2 и PALOMA-3 исследователи сосредотачивались на пациентках с **гормонорезистентностью**, т.е. пациентках, у которых случился ранний рецидив после адъювантной гормонотерапии, либо в ходе гормонотерапии первой/второй линиях по поводу метастатического HR+/HER2- рака молочной железы

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

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

В нашем случае было бы корректней воспроизводить протокол именно MONALEESA-3. Доказательная база в отношении сочетания с фулвестрантом у пациенток с поздним рецидивом наиболее убедительна именно в отношении схемы с рибоциклибом.

Применение палбоциклиба либо абемациклиба с фулвестрантом у таких пациенток не запрещено нашими клиническими рекомендациями. Но об их ожидаемой эффективности у обрисованной популяции пациенток известно меньше. Рассмотрение же возможности применения абемациклиба либо палбоциклиба будет более актуальным при гормонорезистентных случаях. Т.е. при раннем рецидиве после адъювантной гормонотерапии либо после предлеченных случаев HR+/HER2- рака молочной железы (при условии отсутствия применения CDK4/6-ингибиторов ранее, естественно).