

# Елена АРТАМОНОВА:

## «Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией позволило двукратно увеличить продолжительность жизни пациенток с HR+/HER2-мРМЖ»

По инициативе ВОЗ октябрь объявлен месяцем борьбы с раком молочной железы (РМЖ), а 15 октября – Международным днем борьбы с этим тяжелым заболеванием. В 2020 г. к данному событию приковано особое внимание, поскольку оно состоится на фоне охватившей весь мир пандемии COVID-19, существенно осложнившей жизнь онкологических пациентов.

Между тем в последние годы в данной области медицины наблюдается серьезный прогресс, прежде всего, благодаря развитию таргетной терапии и возможности нацеливать лечение на специфическую генетическую мутацию или биомаркер пациента. Об этом мы решили поговорить с Еленой АРТАМОНОВОЙ, заведующей отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, д.м.н.

**?** Елена Владимировна, несмотря на принимаемые меры, РМЖ остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Какова на сегодняшний день ситуация в России и как она соотносится с общемировой?

– РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей у женщин как в РФ, так и в мире<sup>1</sup>. В 2018 г. в нашей стране зарегистрировано 70682 новых случаев, что составляет 20,9% от всей опухолевой патологии у женщин. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, на его долю приходится 16,2% летальных случаев. Для сравнения: в США РМЖ выявляется у каждой 8-й женщины<sup>2</sup>. По прогнозам европейских статистиков, в странах ЕС-27 в 2020 г. у более чем 355000 женщин диагностируют РМЖ (13,3% от всех диагнозов рака).

<sup>1</sup> GLOBOCAN 2018.

<sup>2</sup> Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020.

Важно отметить, что благодаря проводимым в РФ программам доля случаев заболеваемости РМЖ, выявленных на ранних стадиях, в нашей стране увеличивается. Так, в 2018 г. заболевание диагностировано на I–II стадии в 71,2% случаев, тогда как 10 лет назад этот показатель составлял всего 62,7%. Летальность в течение первого года после постановки диагноза также снижается на протяжении десяти лет – с 9,7% в 2008 г. до 5,8% в 2018 г.

**?** Какие основные причины приводят к развитию РМЖ?

**Насколько велик вклад генетического фактора?**

– Семейный анамнез РМЖ давно признан фактором риска развития РМЖ, однако только от 5 до 10% пациенток имеют истинную наследственную предрасположенность. Дополнительными причинами являются возраст первых родов – более 35 лет, пролиферативные заболевания молочной железы без атипии, а также раннее менархе и поздняя менопауза, применение гормональных контрацептивов и заместительной гормонотерапии, отсутствие родов, постменопаузальное ожирение и употребление алкоголя. Однако до 50% больных РМЖ не имеют значимых факторов риска.

**?** Как известно, РМЖ может быть связан с мутациями разных генов. Какова частота встречаемости пациенток с гормоноположительным (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-м



Елена АРТАМОНОВА

типом (HER2-) РМЖ? Насколько часто он переходит в распространенную или метастатическую форму?

– HR+/HER2-РМЖ является наиболее распространенным подтипом и встречается у 60–70% пациенток. По статистике, у 8% всех пациентов (с любыми подтипами РМЖ) рак обнаруживается уже на метастатической стадии. Среди пациентов, у которых HR+/HER2-РМЖ был диагностирован на более ранней стадии, рецидив при дальнейшем наблюдении выявляется не менее чем в 20–30% случаев.

**?** Расскажите, пожалуйста, о ключевых подходах к лечению пациенток с распространенной или метастатической формой люминального HER2-негативного РМЖ? Как они изменились в последнее время?

– Основой лечения люминального HER2-негативного РМЖ, согласно всем российским и международным клиническим рекомендациям, является гормонотерапия, поскольку

этот подтип РМЖ характеризуется повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона. Первые препараты для гормонотерапии появились еще в 70-е гг. прошлого века, и в последнее время арсенал данных средств значительно расширился. Но, к сожалению, с течением времени у опухоли развивается резистентность к гормонотерапии, обусловленная активацией обходных сигнальных путей, которые стимулируют деление клеток. Это приводит к прогрессированию опухоли, увеличению старых и появлению новых метастазов.

Настоящим прорывом в терапии метастатического РМЖ (мРМЖ), позволяющим преодолеть резистентность к гормонотерапии, стала разработка препаратов, селективно блокирующих ключевые молекулы, которые управляют делением раковых клеток, – циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) и белка mTOR. Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией позволило практически в два раза увеличить выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) пациенток с HR+/HER2-мРМЖ по сравнению с одной гормонотерапией, длительно, иногда годами, сдерживать рост опухоли и говорить о возможности перевода данной формы РМЖ в хроническое заболевание.

В настоящее время в нашей стране врачам и пациентам доступны три препарата из данной группы: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

**? Какое место занимает рибоциклиб в терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2-негативного мРМЖ?**

– Рибоциклиб – это единственный ингибитор CDK 4/6, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы MONALEESA-3 и MONALEESA-7 продемонстрировал достоверное увеличение продолжительности жизни пациенток с HR+/HER2-мРМЖ. В ходе этих КИ были получены следующие результаты: медиана ВБП в группе рибоциклиб + нестероидный ингибитор ароматазы (НСИА) + овариальная супрессия (ОС

гозерелином) составила 27,5 мес. в сравнении с 13,8 мес. в группе плацебо + НСИА + гозерелин (95% ДИ: 0,436–0,743). Медиана ВБП в первой линии лечения мРМЖ в группе рибоциклиб + фулвестрант составила 33,6 мес. в сравнении с 19,2 мес. в группе плацебо + фулвестрант (95% ДИ: 0,415–0,718). Но главным достижением стало, безусловно, увеличение продолжительности жизни пациенток с гормонзависимым HER2-негативным мРМЖ: снижение риска смерти при применении рибоциклиба составило 28% в исследовании MONALEESA-3 и 30% – в исследовании MONALEESA-7. Увеличение общей выживаемости отмечено в том числе у пациенток с висцеральными метастазами независимо от статуса менопаузы. Кроме того, включение рибоциклиба в режим гормонотерапии позволяет улучшить качество жизни и снизить проявления болевого синдрома на 40%. Рибоциклиб исследован в различных популяциях пациенток и в комбинации с разными препаратами для гормонотерапии, включая нестероидные ингибиторы ароматазы, фулвестрант, а также комбинацию НСИА с овариальной супрессией агонистом ЛГРГ (лютеинизирующий рилизинг-гормон). На примере рибоциклиба можно с уверенностью констатировать, что с появлением нового класса препаратов заметно увеличилась продолжительность жизни пациенток, а терапия ингибиторами CDK 4/6 не только поддерживает качество жизни, но и улучшает его.

**? Насколько быстро наступает полное ингибирование опухолевого роста на фоне терапии с применением рибоциклиба (Рисарз)?**

– Согласно результатам исследования MONALEESA-2, в группе пациентов, принимающих рибоциклиб, наблюдался довольно быстрый и продолжительный эффект при назначении этого препарата в первой линии терапии в комбинации с ингибиторами ароматазы. Уменьшение размера опухолевых

очагов отмечалось уже через 8 нед. от начала терапии.

**? В какой степени применение рибоциклиба на фоне гормонотерапии позволило увеличить интервал времени до начала проведения химиотерапии (ХТ)? Насколько важна такая отсрочка?**

– Безусловно, такая отсрочка очень важна, поскольку токсичность и особенности проведения ХТ негативно влияют на качество жизни пациенток. В КИ MONALEESA-3 добавление рибоциклиба к гормонотерапии привело к значительному увеличению времени до необходимости проведения первого курса ХТ. Через 42 мес. ХТ еще не получали 56,4% пациенток в группе принимавшей рибоциклиб и 43,7% пациенток в группе плацебо. Значимого увеличения времени до назначения следующей линии ХТ также удалось достичь и в исследовании MONALEESA-7. Через 42 мес. ХТ еще не получали 65,8% пациенток в группе принимавшей рибоциклиб и 49,0% пациенток в группе плацебо.

**? Какова рекомендуемая доза препарата и длительность лечения?**

– Согласно инструкции по медицинскому применению рибоциклиба, рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней. Проводить терапию следует до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности.

**? Если вернуться к вопросу резистентности к гормонотерапии, то согласно данным исследований одним из механизмов ее развития является мутация гена PIK3CA, которая встречается у 40% пациенток с люминальным HER2-отрицательным РМЖ. Когда появляется эта мутация и как она влияет на течение м РМЖ?**

– Мутация гена PIK3CA – это первая драйверная мутация, которая возникает очень рано,

еще на доклиническом этапе развития опухоли. Она приводит к гиперактивации белка фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и неконтролируемому делению раковых клеток. Для пациенток с распространенным РМЖ мутация PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируется с сокращением продолжительности жизни и со снижением эффективности существующих видов терапии. Это относится как к химиотерапии, так и к гормонотерапии, включая и комбинации с ингибиторами CDK4/6 или mTOR.

**? На каком этапе следует определять наличие этой мутации? Как проводится тестирование?**

– Мутация PIK3CA появляется уже на ранних этапах патогенеза РМЖ, но ключевую роль начинает играть именно на стадии метастатической болезни. Поскольку наличие мутаций PIK3CA ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, для назначения наиболее эффективной терапии тестирование рекомендуется проводить всем пациенткам при постановке диагноза HR+/HER2-отрицательного мРМЖ:

- с рецидивом на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- с мРМЖ de novo;

Кроме того, тестирование следует проходить всем больным, получающим в настоящий момент 1-ю линию терапии по поводу HR+/HER2-мРМЖ для возможности планирования терапии 2-й линии.

Для определения мутации PIK3CA лучше использовать свежий материал тканевой биопсии (предпочтительно парафиновые блоки), но можно применить и архивный материал, поскольку мутация является стабильным биомаркером. Она обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях. Определение проводят с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) после выделения ДНК из образца ткани (первичной опухоли или метастаза).

**? Имеются ли в арсенале врачей препараты, действующие на сигнальный путь, активированный у пациенток с мутацией PIK3CA? Каковы особенности лечения таких больных?**

– В июне 2020 г. в России был зарегистрирован препарат Пикрэй (алпелисиб) – селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), гиперактивированной в результате мутаций гена PIK3CA. Применение алпелисиба дает возможность целенаправленно и избирательно воздействовать на причину агрессивного роста опухоли у пациенток с мутацией PIK3CA. Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+/HER2-распространенным или мРМЖ с мутацией гена PIK3CA и прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

**? Как изменился прогноз лечения пациенток с появлением инновационного препарата алпелисиб (Пикрэй)?**

– В настоящее время мРМЖ считается неизлечимым заболеванием, а целями терапии являются увеличение продолжительности и сохранение качества жизни. Алпелисиб является единственным одобренным для клинического применения таргетным препаратом, позволяющим контролировать рост опухоли у пациенток с мутацией PIK3CA. Применение алпелисиба в комбинации с препаратом гормонотерапии фулвестрантом позволяет остановить прогрессирование заболевания и в два раза увеличить выживаемость без прогрессирования болезни при мРМЖ с мутацией PIK3CA.

**? На чем основано действие этого препарата?**

– Причиной агрессивного роста опухоли у пациентов с мутацией PIK3CA является гиперактивация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Алпелисиб блокирует альфа-изоформу каталитической субъединицы PI3K и за счет этого контролирует рост опухоли.

**? Каким группам больных показан алпелисиб? Какие критерии учитываются при назначении данной терапии?**

– Наибольшую пользу терапия препаратом алпелисиб может принести пациенткам с HR+/HER2-рМЖ с мутацией гена PIK3CA, резистентным к гормонотерапии:

- при прогрессировании на фоне проведения адъювантной гормонотерапии или в течение 1 года после ее завершения – в 1-й линии терапии мРМЖ;
- при прогрессировании на фоне лечения мРМЖ (моногомонотерапия или комбинация с ингибитором CDK4/6) – во 2-й линии терапии мРМЖ.

**? Какова схема применения алпелисиба?**

– Рекомендуемая доза препарата алпелисиб составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды. Препарат Пикрэй применяют в комбинации с фулвестрантом. Рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг в/м в дни 1, 15 и 29 и далее 1 раз в месяц. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до возникновения непереносимой токсичности.

**? В какой степени новые подходы к лечению ГР+ HER2-распространенного РМЖ изменили сложившиеся ранее представления о лечении этой патологии и прогноз заболевания?**

– До внедрения в клиническую практику таргетных препаратов медиана продолжительности жизни пациенток с HR+/HER2-распространенным РМЖ составляла около 2 лет. Сейчас с появлением таких высокоэффективных препаратов, как ингибиторы CDK4/6 и алпелисиб, этот показатель уже превышает 4 года. Подбор терапии все больше становится персонализированным – с учетом индивидуальных характеристик опухоли, что позволяет более эффективно контролировать активность заболевания, сохраняя качество жизни пациенток.

Беседовала **Ирина ШИРОКОВА**, «Ремедиум»