

Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики

Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»
Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

28 января 2022 г.

Обзор мероприятия

ЭКСПЕРТЫ:

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Фролова Мона Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по онкологии ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Аннотация

28 января 2022 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис», посвященный вопросам лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы [HR+ HER2(-)-рПМЖ]. Была представлена информация о двух новых наблюдательных исследованиях: ретроспективный анализ последовательности лечения пациентов с РМЖ в Москве и исследование PROSPERITY. Предварительные результаты анализа данных московских пациентов с РМЖ указывают на широкую практику применения гормонотерапии в ранних линиях лечения HR+ HER2(-)-рПМЖ. Отдельное внимание было уделено новым данным по использованию препарата алпелисиб (Пикрэй) для лечения HR+ HER2(-)-рПМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. Сделан обзор новых результатов, полученных в клинических исследованиях и реальной клинической практике ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова». Рассмотренные результаты свидетельствуют о том, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 независимо от длительности их применения, а также у больных, ранее получавших фулвестрант. Длительность лечения алпелисибом может быть увеличена за счет грамотного подхода к предотвращению и контролю нежелательных явлений.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, алпелисиб, Пикрэй, ингибиторы CDK4/6, фулвестрант

Для цитирования: Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики. Современная Онкология. 2022;24(1):24–29. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201466

Изучение подходов к терапии распространенного гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы в реальной клинической практике лечебно-профилактических учреждений г. Москвы

Обзор выступления Марины Борисовны Стениной

Для изучения подходов к лечению распространенного гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы [HR+ HER2(-)-рПМЖ] в реальной клинической практике лечебно-профилактических учреждений г. Москвы Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) при поддержке компании «Новартис Фарма» было инициировано ретроспективное исследование по изучению последовательности линий терапии пациентов с РМЖ в Москве (главный исследователь – проф. С.А. Тюляндин; координаторы – д-р мед. наук М.Б. Стенина, проф. Л.Г. Жукова, канд. мед. наук Д.Л. Строяковский).

В рамках сателлитного симпозиума д-р мед. наук М.Б. Стенина рассказала о целях и задачах, методах проведения исследования, а также представила его первые результаты.

Целью этого открытого многоцентрового нерандомизированного наблюдательного ретроспективного исследования был анализ клинико-анамнестических данных 1000 пациентов с установленным в 2014–2021 гг. диагнозом HR+ HER2(-)-рПМЖ, получавших лечение в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы.

В исследование включали истории болезней пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- морфологически доказанный РМЖ;
- первично-распространенный рак ($T_4N_{\text{любое}}M_0$), не подлежащий хирургическому лечению в перспективе;
- первично-метастатический РМЖ ($T_{\text{любое}}N_{\text{любое}}M_1$);
- прогрессирование после первичного лечения (отдаленные метастазы или местный рецидив, не подлежащий локальной терапии);
- распространенная/метастатическая стадия установлена в 2014–2019 гг.;
- возраст ≥ 18 лет;
- положительный статус рецепторов эстрогенов;
- отрицательный статус HER2;
- общее состояние и функция органов, включая костный мозг, позволяют проводить противоопухолевую терапию;
- доступна информация об эффективности и токсичности как минимум одной линии лечения.

Первичная конечная точка исследования была обозначена как доля больных без признаков висцерального криза, которые

Management of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: data of randomized trials and real-world evidence

**RUSSCO Big Conference "Breast Cancer"
The Satellite Symposium of Novartis Pharma
January 28, 2022
Event Overview**

EXPERTS:

Marina B. Stenina – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Mona A. Frolova – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof of RAS, Loginov Moscow Clinical Research Center

Abstract

The Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 28th, 2022, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the diagnostics and treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- aBC). The information concerning two new observational studies was showed during the symposium: the retrospective analysis of the sequence of BC patients' treatment in Moscow and the PROSPERITY study. The preliminary results of the data analysis concerning Moscow patients with breast cancer indicated the widespread practice of using endocrine therapy as an early-line treatment for HR+/HER2- aBC. Special attention was paid to new data concerning the use of Piqray (alpelisib) for the treatment of HR+/HER2- aBC with a *PIK3CA* mutation. The review of new results obtained in clinical trials and in clinical practice of the Loginov Moscow Clinical Research Center (Moscow) was made. The obtained data results indicate that alpelisib in combination with fulvestrant is effective after disease progression on CDK4/6 inhibitors, regardless of the duration of prior CDK4/6i therapy, as well as in patients who previously received fulvestrant. The duration of alpelisib treatment can be prolonged due to the competent approach to prevent and to control the adverse events.

Keywords: hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer, a *PIK3CA* mutation, Piqray, alpelisib, CDK4/6 inhibitors, fulvestrant

For citation: Management of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: data of randomized trials and real-world evidence. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):24–29. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201466

получали гормональную терапию (ГТ) в виде монотерапии или в комбинированном режиме в качестве 1, 2 и 3-й линий терапии.

В исследование были включены данные 1000 пациентов с медианой возраста 57 лет, среди которых большинство (99,2%) были женщины. Наиболее многочисленной (60,9%) оказалась категория пациентов с прогрессированием после первичного лечения, чуть более 1/3 (33,9%) составили пациенты с первично-метастатическим РМЖ и всего 5,2% – категория больных с первично-местнораспространенным РМЖ. При этом как минимум одна линия терапии была доступна для анализа у всех (100%) пациентов, 2 линии – у 73,4%, 3 линии – у 32,9% больных.

Первичный анализ результатов показал, что в общей популяции пациентов подавляющее большинство больных в качестве 1 и 2-й линий терапии получали ГТ (77,4 и 70,4% больных соответственно) в моно- и комбинированном режиме (рис. 1). В 3-й линии ГТ назначалась реже, в 46,5% случаев, более 1/2 пациентов (53,5%) в 3-й линии терапии получали химиотерапию (ХТ). Частота назначения ГТ в качестве 1, 2 и 3-й линий лечения в группе пациентов без висцерального криза была сопоставимой с таковой в общей популяции и составила 79,8, 72,3 и 48,0% соответственно.

При сравнительном анализе групп пациентов, включенных в исследование в 2014–2017 и 2018–2021 гг., установлена тенденция к снижению частоты назначения моно-ГТ в ранних линиях. Так, доля ГТ в монорежиме в 1-й линии терапии снизилась в 2 (85,9% vs 40,5%), а во 2-й линии – почти в 3 раза (72,8% vs 25,7%). Этот результат исследователи связывают с регистрацией и внедрением в практику в 2018 г. ингибиторов CDK4/6.

Рис. 1. Частота назначения различных видов терапии в зависимости от линии терапии в общей популяции пациентов по данным ретроспективного анализа последовательности лечения пациентов с РМЖ в Москве в 2014–2019 гг. (% рассчитан от общего числа больных в каждой линии).
Fig. 1. The frequency of prescribing different types of therapy according to the line of the therapy of the general population of patients included in retrospective analysis of treatment sequence in Moscow in 2014–2019 (the % calculated from the total number of patients in each line).



Предварительные результаты, представленные М.Б. Стениной, указывают на сравнительно широкую практику применения ГТ в ранних линиях лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ в последние годы в Москве. Дальнейший анализ данных о лечении больных в реальной клинической практике позволит оценить эффективность исследуемых видов терапии в разных линиях лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ.

Выбор терапии для пациентов с мутацией *PIK3CA* на основании новых данных клинических исследований

Обзор выступления Моны Александровны Фроловой

Мутация гена *PIK3CA* при РМЖ является одной из основных причин развития резистентности к ГТ. Эта мутация вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к стимуляции роста и деления раковых клеток [1]. Наличие мутации гена *PIK3CA* в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза для пациентов с HR+ HER2(-)-рPMЖ, ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания и, как следствие, сокращением продолжительности жизни [2].

Согласно данным Международного регистра *PIK3CA* частота встречаемости этой мутации у пациентов из разных стран составляет 40,5%. В этот регистр были включены и пациенты из России (n=148), среди которых мутация *PIK3CA* обнаружена у 37,2% больных [3]. Независимое российское исследование, в рамках которого в 2021 г. было протестировано более 2200 пациентов, показало частоту выявления этой мутации в 30% [4]. Эти данные подтверждают, что мутации в гене *PIK3CA* являются одними из наиболее частых генетических повреждений у пациентов с HR+ HER2(-)-рPMЖ.

Определение мутаций в гене *PIK3CA* приобрело особую значимость в связи с внедрением в клиническую практику алпелисиба (Пикрэй, «Новартис») – специфического ингибитора PI3K. Рекомендация определять мутацию *PIK3CA* у всех пациентов с HR+ HER2(-)-рPMЖ закреплена как в отечественных, так и международных руководствах [5–10] для решения вопроса о возможности назначения алпелисиба. Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с распространенным или метастатическим HR+ HER2(-)-рPMЖ с мутацией гена *PIK3CA* с резистентностью к ГТ¹. Эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с мутацией гена *PIK3CA* была доказана в РКИ III фазы SOLAR-1. Было установлено преимущество в выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и в общей выживаемости (ОВ). Медиана ВБП в группе алпелисиб/фулвестрант составила 11,0, а в группе плацебо/фулвестрант – 5,7 мес (отношение рисков – ОР 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$) [11]. Медиана ОВ в группе алпелисиб/фулвестрант составила 39,3, а в группе плацебо/фулвестрант – 31,4 мес (ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15; $p < 0,15$) [12]. Таким образом, увеличение медианы ОВ составило 7,9 мес в группе алпелисиба (хотя статистической значимости этот результат не достиг). Однако специальный анализ подгруппы пациентов с метастазами в печени и легких показал преимущество в ОВ более чем на 1 год (14,4 мес) при лечении алпелисибом с фулвестрантом: мОВ 37,2 мес vs 22,8 мес (ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [12].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям ингибиторы CDK4/6 являются предпочтительной опцией 1-й линии терапии HR+ HER2(-)-рPMЖ [5–10], поэтому алпелисиб часто назначают при прогрессировании заболевания после терапии ингибитором CDK4/6. Применение алпелисиба у пациентов с мутацией гена *PIK3CA* после прогрессирования на ГТ, комбинированной с ингибитором CDK4/6, изучали в исследовании II фазы BYLieve (рис. 2) [13].

В когорте А пациенты получали алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на фоне терапии ингибитором CDK4/6 с летрозолом, и медиана ВБП составила 7,3 мес (95% ДИ 5,6–8,3) [13]. Непрямое сравнение этого результата с данными из клинической практики по базе Flatiron Health (США) показало двукратное преимущество в ВБП, которое получали пациенты на терапии алпелисибом с фулвестрантом по сравнению с другими вариантами терапии (ХТ/ГТ/эверолимус), где мВБП составила 3,6 мес (95% ДИ 3,1–6,1) [14]. Медиана ОВ в когорте А составила 26,4 мес (95% ДИ, 21,0–30,5), а уменьшение размера опухоли наблюдалось у 71,3% пациентов [14].

Важным вопросом, который затронула М.А. Фролова, является эффективность алпелисиба в зависимости от длительности предшествующей ГТ с ингибиторами CDK4/6. Она отметила, что при быстром прогрессировании на фоне приема ингибитора CDK4/6 (в период до 6 мес после начала ГТ) онкологи предпочитают назначать ХТ. Однако результаты, полученные в исследовании BYLieve, показывают, что эффективность алпелисиба не зависит от длительности предшествующего ингибитором CDK4/6 [15–17]. Продолжительность лечения алпелисибом с фулвестрантом не была связана напрямую с длительностью ответа на предшествующую терапию ингибитором CDK4/6 [17]. М.А. Фролова подчеркнула, что пациентам с HR+ HER2(-)-рPMЖ при наличии мутации гена *PIK3CA*, у которых наступило раннее прогрессирование на ингибиторах CDK4/6, не стоит отказываться в терапии алпелисибом с фулвестрантом во 2-й линии.

Альтернативой алпелисибу во 2-й линии терапии может стать эверолимус – препарат, который действует на белок mTOR, участвующий, как и PI3K, в сигнальном пути PI3K/АКТ/mTOR [1]. Прямые сравнительные исследования эффективности эверолимуса и алпелисиба не проводились, но при непрямом сравнении результатов исследований SOLAR-1 (алпелисиб + фулвестрант) и BOLERO-2 (эверолимус + эксеместан) оказалось, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом демонстрирует существенно более высокую эффективность у пациентов с мутацией *PIK3CA*, чем эверолимус с

Рис. 2. Исследование II фазы BYLieve: критерии включения, описание трех когорт и конечные точки исследования [13].
Fig. 2. The BYLieve phase II trial: inclusion criteria, description of the three cohorts and the endpoints of the trial [13].



Примечание. ИА – ингибиторы ароматазы, ECOG – шкала оценки общего состояния онкологического пациента, RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение, ЧОО – частота объективных ответов.

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19.06.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t. Ссылка активна на 13.02.2022.

экземпстаном: мВБП составила 10,9 мес vs 3,1 мес соответственно (ОР 0,522; 95% ДИ 0,263–0,999) [18]. Представленные данные указывают на предпочтительность назначения алпелисиба.

И последний вопрос, важный в реальной клинической практике, на котором М.А. Фролова акцентировала внимание: стоит ли назначать алпелисиб с фулвестрантом больным, которые уже получали фулвестрант. Данные исследований свидетельствуют об эффективности применения этой последовательности терапии:

- В исследовании Ib фазы по подбору дозы алпелисиба 45% пациентов ранее получали фулвестрант, при этом уменьшение размеров опухоли на терапии алпелисибом с фулвестрантом наблюдали у большинства из этих пациентов [19].
- В когорту С исследования BULieve были включены пациенты, которые получали алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на ХТ или ГТ (рис. 2). Среди

них 32,5% ранее получали фулвестрант в любой комбинации (23% – в комбинации с ингибитором CDK4/6). Медиана ВБП на фоне лечения алпелисибом с фулвестрантом в общей когорте С была сопоставима с таковой в подгруппе пациентов, получавших ранее фулвестрант: 5,6 (95% ДИ 5,4–8,1) и 5,4 (95% ДИ 2,8–8,2) мес соответственно [20].

Таким образом, новые данные об эффективности алпелисиба, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, свидетельствуют, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом эффективна после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6, независимо от длительности их применения, а также у больных, ранее получавших фулвестрант. Определение мутации гена *PIK3CA* является стандартом современной диагностики при метастатическом люминальном HER2-негативном РМЖ.

Исследование PROSPERITY и опыт применения алпелисиба в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова

Обзор выступления Людмилы Григорьевны Жуковой

Опыт применения алпелисиба в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»

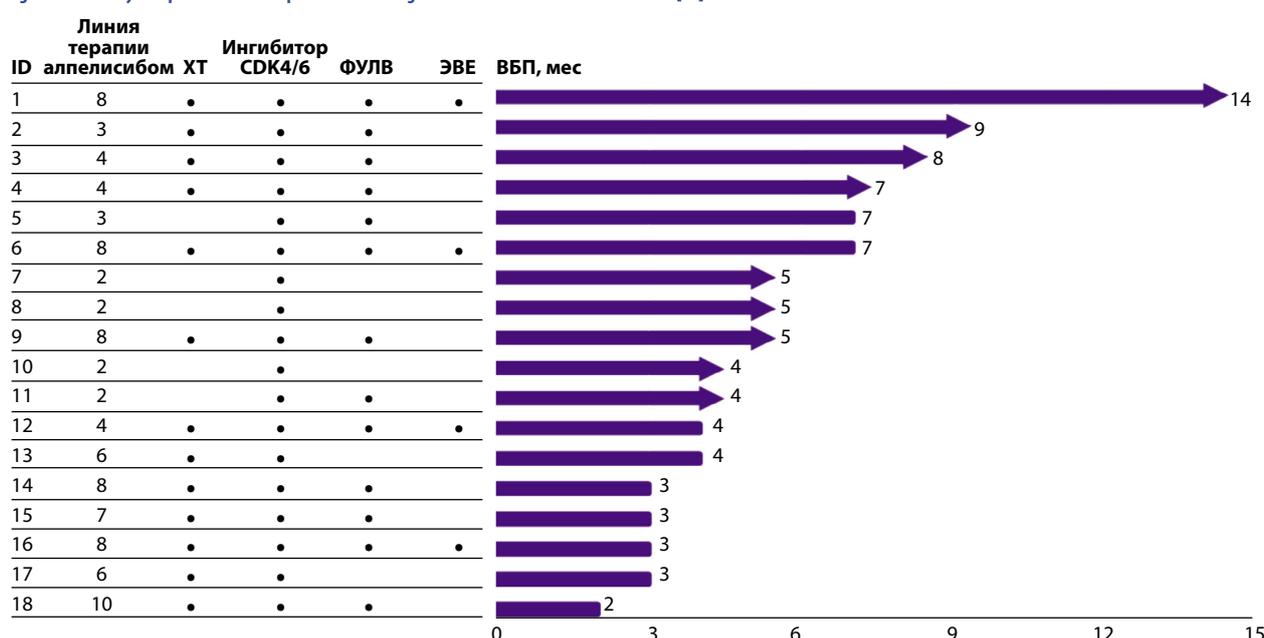
Проф. Л.Г. Жукова рассказала об исследовании эффективности и переносимости алпелисиба у 19 пациенток с HR+HER2(-)-РМЖ с мутацией *PIK3CA*, проходивших лечение в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» [21]. В качестве предшествующей терапии 79% пациенток получали ХТ и 21% – ГТ, включая ингибиторы CDK4/6. Абсолютное большинство (68%) пациенток получили алпелисиб с фулвестрантом в 4-й и последующей линиях терапии; во 2 и 3-й линиях алпелисиб получали 21 и 11% пациенток соответственно. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 5 (1–9). В этой небольшой когорте больных удалось увидеть 28% объективных ответов, и еще у 50% пациенток – стабилизацию болезни длительностью 6 мес и более. У 22% больных было зарегистрировано прогрессирование болезни. Итого, мВБП составила 7 мес, что сопоставимо с мВБП в когортах А и С в исследовании BULieve [13, 20], где пациенты получали алпелисиб в 1–3-й линии. Полученные результаты позволяют

сделать заключение о том, что алпелисиб эффективен у предлеченных пациенток, получавших ранее разнообразные варианты терапии (рис. 3).

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии алпелисибом были гипергликемия, повышение содержания креатинина и сыпь. Гипергликемия всех степеней была обнаружена у 74% пациенток, повышение креатинина – у 42% и сыпь – у 37% [21]. По мнению проф. Л.Г. Жуковой, длительность лечения алпелисибом может быть увеличена за счет грамотного подхода к предотвращению и контролю нежелательных явлений, т.е. залог успеха терапии алпелисибом заключается как в выборе «правильного» пациента (с мутацией *PIK3CA*), так и в правильном его ведении. На основании накопленного опыта российскими онкологами были сформулированы два консенсуса: по профилактике и коррекции гипергликемии [22] и сыпи [23] у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб.

Уровень гипергликемии коррелирует с исходным метаболическим статусом: по данным объединенного анализа исследований X2101 и SOLAR-1, гипергликемия 3–4-й степени

Рис. 3. Эффективность алпелисиба в условиях реальной практики ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» [21].
Fig. 3. The efficacy of alpelisib in clinical practice of the Loginov Moscow Clinical Research Center [21].



Примечание. ФУЛВ – фулвестрант, ЭВЕ – эверолимус.

развивается у 90,6% пациентов из группы высокого риска и только у 6,7% больных из группы низкого риска [24]. Вместе с тем эффективность аллелисиба не зависит от исходного метаболического статуса: мВБП составила 11,0 и 10,9 мес у пациентов с высоким и низким риском развития гипергликемии соответственно [24]. Именно поэтому для предотвращения развития гипергликемии необходимо оценивать факторы риска перед назначением аллелисиба [22]. Оценка факторов риска, к которым относятся повышенное содержание глюкозы в плазме крови натощак и гликированно-го гемоглобина, индекс массы тела >30, позволяет отнести пациента к одной из 4 групп: низкого, умеренного, высокого риска и сахарного диабета 2-го типа. Для удобства определения группы риска проф. Л.Г. Жукова порекомендовала пользоваться специальным калькулятором, который работает на сайте Ассоциации онкологов России (<https://oncology-association.ru/calc-novartis>). Отнесение пациента к группе умеренного и высокого риска является показанием к профилактическому назначению метформина [22].

Использование этого подхода в рамках применения аллелисиба в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» позволило держать под контролем развитие гипергликемии. Во всех группах риска (в том числе высокого) были пациентки, у которых гипергликемия не возникла. Гипергликемия 4-й степени не была выявлена вообще, а 3-я степень отмечена у 5 пациентов из 18.

Опыт ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» свидетельствует о том, что гипергликемия не снижает эффективность аллелисиба, и даже те пациентки, у которых в начале лечения развилась гипергликемия 3-й степени, при правильном ведении могут продолжать лечение аллелисибом. Проф. Л.Г. Жукова напомнила, что при возникновении необходимости получить официальные рекомендации эндокринологов, знакомых с особенностями возникновения и коррекции гипергликемии на фоне терапии аллелисибом, можно обращаться на горячую линию ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» для консультации с эндокринологом. Кроме того, действует информационная программа поддержки пациентов, получающих аллелисиб (<https://неопускайтеруки.рф/>).

Таким образом, опыт применения аллелисиба в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» позволяет сделать следующие выводы.

- Аллелисиб дает возможность пациенткам с мутацией *PIK3CA* получить дополнительную линию таргетной терапии.
- Аллелисиб в комбинации с фулвестрантом демонстрирует эффективность как в ранних, так и поздних линиях

терапии, в том числе у пациентов, получавших ранее ХТ, фулвестрант и ингибиторы CDK4/6.

- Гипергликемия не препятствует достижению длительного ответа на терапию.
- Пациентам с риском развития гипергликемии следует назначать профилактический прием метформина (1000–2000 мг/сут).
- Всем пациентам следует назначать прием антигистаминного препарата без седативного эффекта для профилактики сыпи (10 мг цетиризина в сутки в течение 4 нед).

Исследование PROSPERITY

В завершающей части своего выступления проф. Л.Г. Жукова рассказала о новом наблюдательном исследовании PROSPERITY.

PROSPERITY – это проспективное обсервационное исследование для описания клинических исходов, схем лечения, характеристик пациентов с HR+ HER2(-)-pPMЖ, начинающих лечение препаратами Рисарг® (рибоциклиб), Пикрэй® (аллелисиб), ГТ или ХТ в реальной клинической практике в России [25].

Главным исследователем является проф. Е.В. Артамонова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), членами экспертного комитета – проф. Л.Г. Жукова (ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»), проф. Р.В. Орлова (СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»), проф. Р.А. Зуков (ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»), Е.В. Карабина (ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер») и Е.И. Коваленко (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»). В исследование включены 50 центров Российской Федерации.

Основной целью этого исследования является оценка продолжительности терапии рибоциклибом, аллелисибом, ГТ и ХТ в зависимости от линии терапии у женщин с HR+ HER2(-)-pPMЖ в повседневной рутинной практике. Дополнительно будут оцениваться демографические и клинические характеристики пациенток, последовательность линий терапии, клинические исходы (ВБП, ОВ, время до ХТ), частота и причины прекращения терапии, влияние лечения на качество жизни.

В текущий момент идет набор пациентов. Окончание набора запланировано на июль 2023, а окончание наблюдения – на июль 2025 г.

В итоге ожидаются результаты, которые повлияют на стратегические решения при выборе предпочтительных режимов и линейности лечения пациенток с HR+ HER2(-)-pPMЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nunnery SE, Mayer IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer. *Drugs*. 2020;80(16):1685–97. DOI:10.1007/s40265-020-01394-w
2. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377–86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
3. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA Registry: A Noninterventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC). *Cancer Res*. 2022;82(4 Suppl.):P5-13-25. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-13-25
4. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология*. 2021;23(1):61–7 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):61–67 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
5. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):119–57 [Tiuliandin SA, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. *Malignant Tumours*. 2021;11(3s2-1):119–57 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09
6. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Ссылка активна на 21.03.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Rak molochnoi zhelezy. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Accessed: 21.03.2022 (in Russian)].
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
8. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 8. September 13, 2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 21.03.2022.
10. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959–77. DOI:10.1200/JCO.21.01392

11. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
12. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. LBA18 – Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142-215. DOI:10.1016/annonc/annonc325
13. Rugo H, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl.):abstr1006. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006
14. Turner S, Chia SKL, Kanakamedala H, et al. Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4): S348-S395. DOI:10.1016/annonc/annonc268
15. Ciruelos E, Lerebours F, Rugo HS, et al. Alpelisib + Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) Previously Treated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (CDK4/6i) + Aromatase Inhibitor (AI): 18-Month Follow-up of BYLieve Cohort A. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res*. 2022;82(4 Suppl.):P1-18-03. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-03
16. Chia SKL, Ruiz-Borrego M, Drullinsky P, et al. Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):abstr1060. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1060
17. Chia S, Ciruelos E, Rugo HS, et al. Effect of Duration of Prior Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (CDK4/6i) Therapy (≤6 mo or >6 mo) on Alpelisib Benefit in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) From BYLieve. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Poster P1-18-08. Available at: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/Alpelisib/Chia_Poster_P1-18-08.pdf#toolbar=0. Accessed: 21.03.2022.
18. Ciruelos E, Delea T, Moynahan A, et al. Population-Adjusted Comparison of SOLAR-1 and BOLERO-2: PFS With Second-Line Alpelisib + Fulvestrant vs Everolimus + Exemestane in Postmenopausal Patients With PIK3CA-Mut Hormone Receptor-Positive. In: European Society for Medical Oncology Breast Cancer Virtual Meeting, 23–24 May, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.263
19. Juric D, Janku F, Rodon J, et al. Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):e184475. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4475
20. Rugo H, Neven P, Saffie I, et al. Alpelisib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutated, HR+, HER2- Advanced Breast Cancer (ABC) Who Received Chemotherapy or Endocrine Therapy (ET) as Immediate Prior Treatment: BYLieve Cohort C Primary Results and Exploratory Biomarker Analyses. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Poster PD13-05. Available at: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/Alpelisib/Rugo_Poster_PD13-05.pdf#toolbar=0. Accessed: 21.03.2022
21. Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., и др. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(20):75-82 [Filonenko DA, Ibragimova TM, Polishina NI, et al. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):75-82 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-20-75-82
22. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная Онкология*. 2020;22(4):56-9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):56-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200568
23. Шлишко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., и др. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная Онкология*. 2021;23(4):572-6 [Shlivko IL, Garanina OE, Artamonova EV, et al. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):572-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201275
24. Rodon J, Demanse D, Rugo HS, et al. Pooled analysis of X2101 and SOLAR-1: A risk analysis of ALP-induced HG using baseline factors in patients with advanced solid tumors and BC. In: ESMO-BC, May 8, 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 2): S60-78. DOI:10.1016/annonc/annonc508
25. Study Protocol CLEE011ARU01: A prospective observational study to describe clinical outcomes, treatment patterns, patients characteristics among patients with HR+/HER2- advanced BC initiating treatment with Risarg® (ribociclib), Piqray® (alpelisib), endocrine therapy or chemotherapy in routine clinical practice in Russia (PROSPERITY). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04943497>. Accessed: 21.03.2022.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

