https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.203012

BY-NC-SA 4.0

НОВОСТИ

Новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с альтерациями сигнального пути AKT. Резолюция совета экспертов

Аннотация

20 мая 2024 г. в г. Москве в рамках совета экспертов состоялось обсуждение ключевых вопросов диагностики альтераций сигнального пути AKT, эффективности и безопасности таргетной терапии гормоноположительного (HR+) HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (РМЖ) в связи с появлением нового селективного ингибитора AKT – капивасертиба. Представлены результаты исследования CAPItello-291. Экспертами сделан вывод о том, что в арсенале онкологов появилась новая эффективная линия лечения больных гормонорезистентным распространенным гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ с наличием генетических альтераций в сигнальном пути AKT, с развитием рецидива на предшествующей адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического РМЖ. Современные методы генетического тестирования на наличие альтераций в сигнальном пути AKT позволят подтвердить наличие в опухоли данной ключевой биологической мишени для назначения эффективной таргетной терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, распространенный рак молочной железы, гормонорезистентный рак молочной железы, селективный ингибитор AKT, таргетная терапия, капивасертиб

Для цитирования: Новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с альтерациями сигнального пути AKT. Резолюция совета экспертов. Современная Онкология. 2024;26(3):262–268. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203012

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

NEWS

New therapies for hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer with AKT signaling alterations: the Expert Panel Decision

Abstract

On May 20, 2024, the Expert Panel discussed key issues of the diagnosis of alterations of the AKT signaling pathway, the effectiveness and safety of targeted therapy for hormone-positive (HR+) HER2-negative metastatic breast cancer (BC) concerning the emergence of a new selective AKT inhibitor capivasertib. The results of the CAPItello-291 study are presented. The experts concluded that a new effective treatment line has become available for patients with hormone-resistant advanced hormone-positive HER2-negative BC with genetic alterations in the AKT signaling pathway and relapse on previous adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors or within the first year after the therapy or with progression during previous therapy with aromatase inhibitors for metastatic BC. Modern genetic testing methods for the alterations in the AKT signaling pathway can confirm the presence of this key biological target in the tumor for tailoring effective targeted therapy.

Keywords: metastatic breast cancer, advanced breast cancer, hormone-resistant breast cancer, selective AKT inhibitor, targeted therapy, capivasertib

For citation: New therapies for hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer with AKT signaling alterations: the Expert Panel Decision. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):262–268. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203012

20 мая 2024 г. в г. Москве состоялось обсуждение новых возможностей терапии гормоноположительного (HR+) HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (мРМЖ) в связи с появлением в арсенале онкологов нового селективного ингибитора AKT – капивасертиба.

В заседании приняли участие эксперты:

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд., вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Фролова Мона Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кекеева Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач – лабораторный генетик ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова»

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Имянитов Евгений Наумович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. биологии опухолевого роста, врач-генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», зав. каф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Носов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

В рамках экспертного совета рассмотрены ключевые вопросы диагностики альтераций сигнального пути AKT, эффективности и безопасности таргетной терапии капивасертибом у пациентов с гормонорезистентным распространенным РМЖ (рРМЖ).

Актуальность поиска эффективного режима лечения гормонорезистентного рРМЖ не вызывает сомнений: в ≈70% случаев при распространенных стадиях заболевания опухоль экспрессирует рецепторы эстрогенов (ER) и/или рецепторы прогестерона (PR) [1]. Приоритетной линией лечения распространенного люминального HER2-отрицательного РМЖ является комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6, обеспечивающая лучшие долгосрочные результаты выживаемости и высокий уровень клинического ответа [2]. Однако дальнейшее развитие прогрессирования нередко приводит онкологов в тупик в связи с необходимостью выбора оптимального режима терапии 2-й линии, эффективность которой зачастую весьма низка с учетом развившейся гормонорезистентности [3]. Поиск механизмов развития гормонорезистентности привел к осознанию важных генетических изменений в сигнальном каскаде PI3K/AKT/mTOR, которые могут активировать абберантные сигнальные пути в опухоли [4–6].

Капивасертиб – новый мощный селективный ингибитор всех трех изоформ серин/треониновой протеинкиназы – AKT (AKT1/AKT2/AKT3), которая играет важнейшую роль в передаче активирующего сигнала во внутриклеточном пути PI3K/AKT/mTOR [7]. Приведенный механизм активации пролиферации и клеточного метаболизма очень важен при РМЖ, поскольку не только способствует увеличению деления опухолевого пула, но и регулирует накопление энергетических запасов в клетках, стимулируя их выживаемость и подвижность. Стимуляция данного сигнального каскада при ER+ РМЖ приводит к лиганд-независимой активации деления опухоли и развитию гормонорезистентности [8–11].

Путь PI3K/AKT/mTOR регулируется важнейшим белком-супрессором опухолевого роста PTEN (гомологом фосфатазы и тензина), нормальное функционирование которого блокирует передачу сигнала от PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) к AKT и деление опухолевых клеток. Однако потеря или дезактивация PTEN при наличии его генетических изменений приводит к усилению передачи активирующего сигнала и неконтролируемому росту опухоли (рис. 1) [12, 13].

Селективные ингибиторы PI3K (фосфоинозитид-3-киназы) блокируют передачу сигнала на начальном этапе сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [14], при этом молекулярные изменения в других нижестоящих компонентах (PTEN или AKT), а также наличие ко-мутаций (PIK3CA+PTEN или PIK3CA+AKT) могут реактивировать этот путь и привести к появлению устойчивости к ингибиторам PIK3CA [15, 16]. В противоположность этому ингибирование AKT может прервать аберрантный внутриклеточный путь передачи сигналов PI3K/AKT и нарушить дальнейшие перекрестные взаимодействия между сигнальными путями, что и стало ключевой научной идеей в изучении эффективности нового селективного AKT-ингибитора капивасертиба при гормонорезистентном рРМЖ [7, 17, 18].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы CAPItello-291 включены 708 пациентов (мужчины, женщины в пре- и постменопаузе) с HR+ HER2-отрицательным рРМЖ, с рецидивом на предшествующей адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу мРМЖ [7]. Согласно дизайну исследования пациенты должны были ранее получить не более 2 линий предшествующей эндокринотерапии (в том числе с ингибиторами CDK4/6) и не более одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу распространенной стадии. Не допускалась предшествующая терапия препаратами класса SERD (включая фулвестрант), ингибиторами mTOR, PI3K или AKT. Допускалось включение в исследование пациентов с уровнем гликированного гемоглобина <8% (63,9 ммоль/моль) и наличием сахарного диабета (СД), не требующего инсулина [7].

Рандомизация проведена в соотношении 1:1 в основную группу (капивасертиб + фулвестрант) либо контрольную (плацебо + фулвестрант). Прием капивасертиба проводили по схеме 400 мг 2 раза в сутки, 4 дня прием, 3 дня перерыв, фулвестрант вводили в дозе 500 мг 1 раз в 4 недели (в первый месяц в 1 и 15-й дни). Лечение проводили до прогрессирования или непереносимой токсичности (рис. 2).

В исследовании заявлена двойная первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования (ВБП) в общей популяции, а также в популяции с наличием альтераций сигнального пути AKT. Вторичными конечными точками стали общая выживаемость (ОВ), второе прогрессирование – ВБП-2, частота объективного ответа (ЧОО) и клиническая эффективность, а также безопасность терапии. Основными факторами стратификации в исследовании CAPItello-291 являлись наличие метастазов в печень и предшествующее применение ингибиторов CDK4/6 (см. рис. 2).

Следует отметить, что популяция пациентов в исследовании CAPItello-291 имела весьма неблагоприятные прогностические характеристики: гормонорезистентный РМЖ отмечен у всех больных – у 100%, первичная гормонорезистентность – у 37%, поражение внутренних органов – у 68%, поражение печени – у 43%. Больные получили, как правило, одну линию предшествующей эндокринотерапии по поводу распространенной стадии (76%), включая терапию ингибиторами CDK4/6 в 69% случаев. Следует обратить внимание на достаточно высокую долю пациентов с критериями гормонорезистентного рака (прогрессированием на фоне адъювантной эндокринотерапии или в первый год после ее окончания), которым исследуемое лечение (капивасертиб + фулвестрант или плацебо + фулвестрант) проводили в качестве старта эндокринотерапии распространенной стадии – 13% [7].

Альтерации в сигнальном пути AKT определяли при секвенировании нового поколения FoundationOne CDx. Биологическим материалом для тестирования стали опухолевые образцы из первичной или рецидивной опухоли, зафиксированные формалином и залитые парафином. При проведении молекулярного анализа генетические изменения (альтерации) имели 40,8% больных, мутации только PIK3CA – 29%, только AKT1 – 4,6%, только PTEN – 5,2%. Кроме того, в 2,4% случаев выявлены ко-мутации PIK3CA и AKT1 или PIK3CA и PTEN. Соответственно, доминирующим, но не единственным вариантом генетических нарушений сигнального пути AKT стало наличие мутаций PIK3CA у 75% (в группе с капивасертибом) и 77% (в контрольной группе). Следует отметить, что отсутствие изменений в сигнальном пути AKT генетически подтверждено у 44,2% пациентов. Неизвестный статус альтераций после тестирования остался в 14,9% случаев [7].

https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.203012

Рис. 1. Роль PI3K/AKT/PTEN в развитии абберантного лиганд-независимого пути передачи сигнала при ER+ РМЖ (рисунок заимствован из презентации компании AstraZeneca [14]).
Fig. 1. The role of PI3K/AKT/PTEN in the occurrence of an aberrant ligand-independent signal transmission pathway in ER+ breast cancer (adapted from [14]).

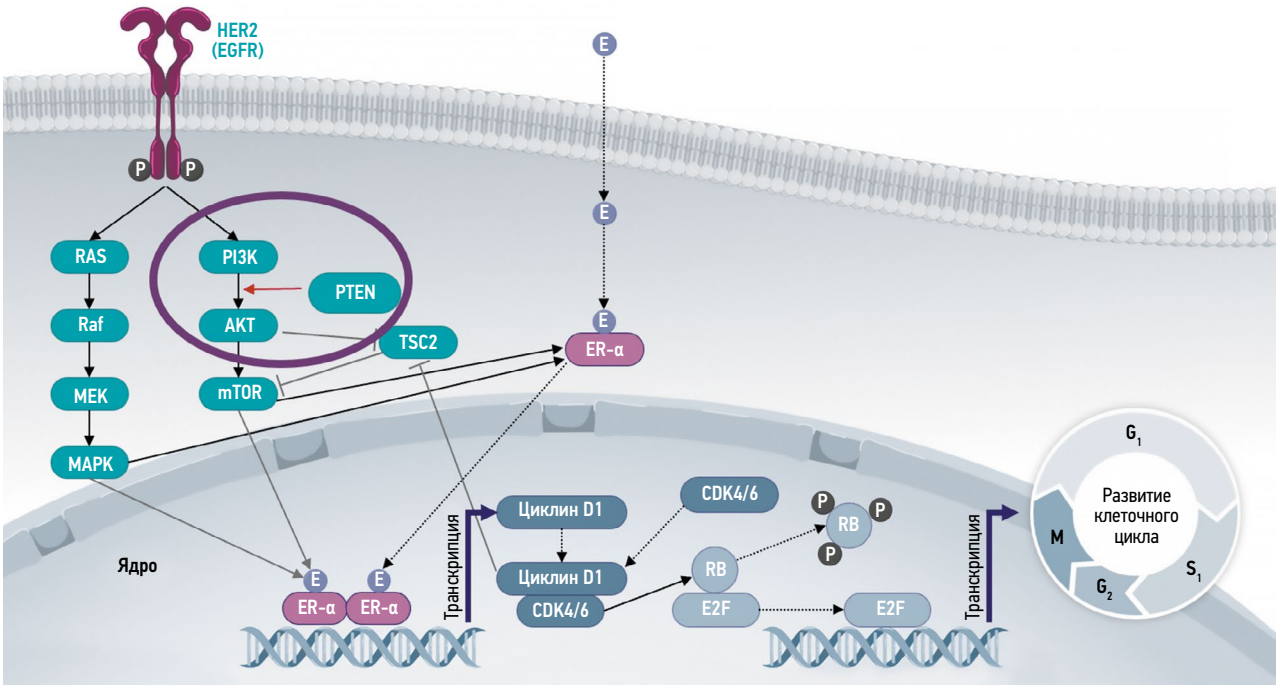
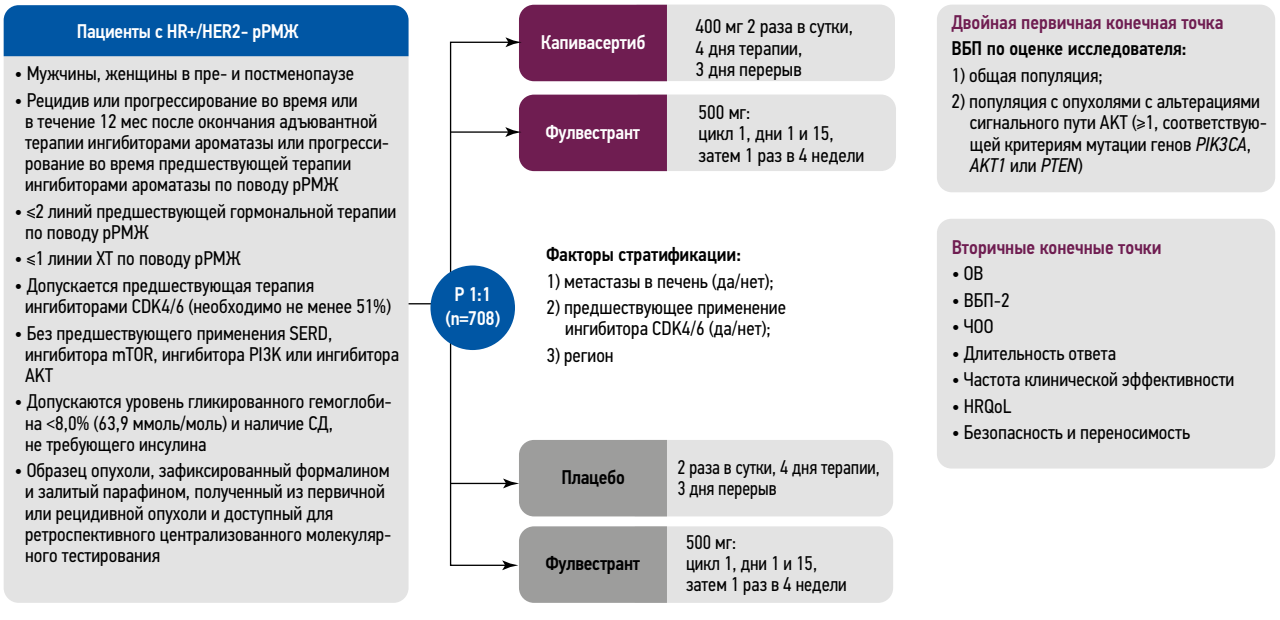


Рис. 2. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования CAPItello-291 [7].
Fig. 2. The design of the randomized controlled trial CAPItello-291 [7].



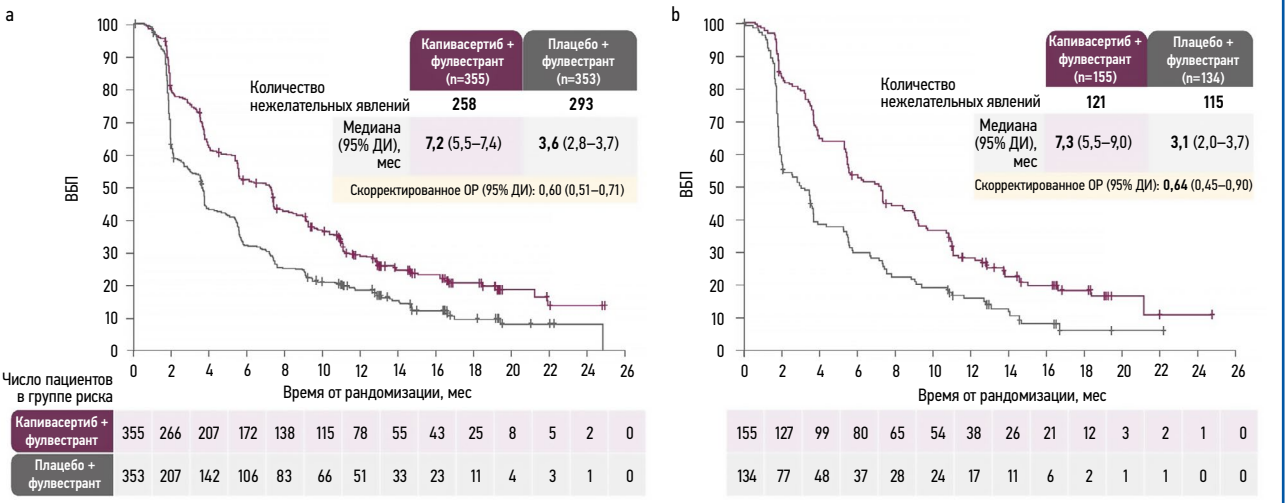
Результаты исследования CAPItello-291 показали значимое преимущество комбинированной эндокринотерапии с капивасертибом в увеличении медианы ВБП как в общей группе – 7,2 мес vs 3,6 мес, отношение рисков (ОР) 0,60, так и у пациентов с наличием альтераций сигнального пути AKT – 7,3 мес vs 3,1 мес, ОР 0,50 (рис. 3). При анализе популяции пациентов с подтвержденным отсутствием альтераций показатели ВБП были ниже – 5,3 мес vs 3,7 мес, ОР 0,79, что говорит о максимальном выигрыше от добавления капивасертиба именно у людей с наличием генетических изменений.

Важно отметить, что значимая клиническая польза от применения капивасертиба отмечена как при наличии предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 (медиана ВБП составила 5,5 мес vs 2,6 мес, ОР 0,59), так и при ее отсутствии – 10,9 мес vs 7,2 мес, ОР 0,64 (рис. 4).

Аналогичные результаты преимущества капивасертиба получены и при оценке в подгруппах с различной продолжительностью предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Медиана ВБП составила 4,9 мес vs 2,0 мес (при длительности <12 мес) и 5,5 мес vs 2,8 мес (при длительности ≥12 мес).

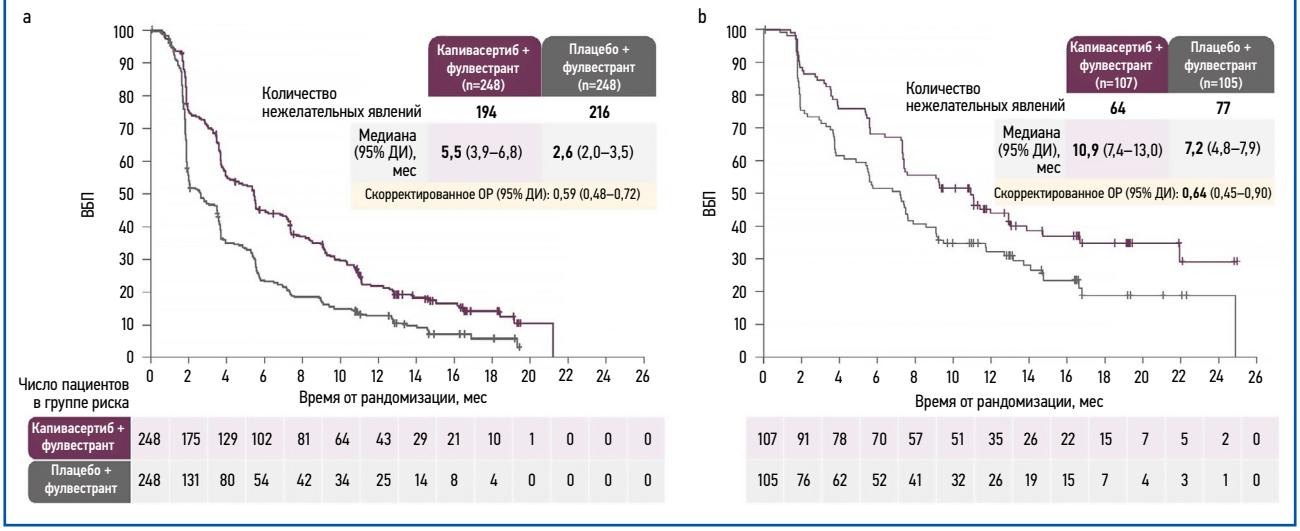
Значимая клиническая польза от капивасертиба отмечена у пациентов с наличием метастазов в печень (медиана 3,8 мес vs 1,9 мес, ОР 0,61) или отсутствием таковых (9,2 мес vs 5,5 мес, ОР 0,60); рис. 5. В целом показано значимое

Рис. 3. Показатели ВБП, %: *a* – общая популяция; *b* – популяция с альтерациями сигнального пути AKT [7].
Fig. 3. PFS rates, %: *a* – overall population; *b* – population with alterations of the AKT signaling pathway [7].



Примечание. Здесь и далее на рис. 4–8: ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4. Показатели ВБП, %: *a* – предшествующее применение ингибитора CDK4/6; *b* – без предшествующего применения ингибитора CDK4/6 [7].
Fig. 4. PFS rates, %: *a* – previous use of a CDK4/6 inhibitor; *b* – no previous use of a CDK4/6 inhibitor [7].



преимущество от добавления капивасертиба в снижении риска прогрессирования во всех исследуемых подгруппах пациентов.

Обновленные результаты исследования CAPItello-291, представленные на ESMO BC в 2024 г. в Берлине, подтвердили преимущество терапии капивасертиб + фулвестрант перед монотерапией фулвестрантом в отношении времени от рандомизации до ВБП-2 в общей группе (медиана ВБП-2 составила 14,7 мес vs 12,5 мес, ОР 0,70), и особенно у пациентов с наличием альтераций – 15,5 мес vs 10,8 мес, ОР 0,52; рис. 6 [19].

Терапия капивасертибом позволила существенно удлинить медиану времени до последующей ХТ: в общей группе – 11,0 мес vs 6,8 мес, ОР 0,63, в группе с альтерациями сигнального пути AKT – 11,0 мес vs 6,0 мес, ОР 0,56 (рис. 7) [19].

При терапии капивасертибом с фулвестрантом ЧОО была существенно выше по сравнению с только фулвестрантом как в общей группе – 22,9% vs 12,2%, отношение шансов 2,19, так и у пациентов с альтерациями AKT – 28,8% vs 9,7%, отношение шансов 3,93 [7].

Несмотря на небольшую зрелость данных (28%), при анализе ОВ отмечены стойкое снижение событий в группе с капивасертибом и снижение риска смерти на 26% в общей группе и на 31% в группе с наличием альтераций AKT (рис. 8).

Профиль безопасности терапии был предсказуемым и управляемым: наиболее частые нежелательные явления (диарея, сыпь и гипергликемия) характеризовались преимущественно слабой степенью (табл. 1), частота досрочного прекращения приема препарата была низкой (13% – в группе с капивасертибом, 2,3% – в группе с плацебо) [7].

Эксперты проанализировали современные возможности генетической оценки альтераций сигнального пути AKT и основные результаты исследования CAPItello-291, отметили их высокую клиническую значимость для лечения гормонорезистентного рРМЖ, а также обсудили возможный профиль пациентов, для которых терапия капивасертибом с фулвестрантом могла бы стать оптимальной лечебной опцией.

Комбинация капивасертиба с фулвестрантом показала значимое преимущество в снижении риска прогрессирования и увеличении медианы ВБП, а максимальный выигрыш отмечен для больных с наличием генетических альтераций в сигнальном пути AKT. Учитывая спектр генетических изменений, показания к назначению капивасертиба могут быть шире, чем у PIK3CA-ингибиторов, и включать не только мутации PIK3CA, но и альтерации AKT1 или PTEN, а также их сочетанные мутации с PIK3CA.

https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.203012

Рис. 5. Показатели ВБП, %: *a* – пациенты с метастазами в печени; *b* – пациенты без метастазов в печени [7].
Fig. 5. PFS rates, %: *a* – patients with liver metastases; *b* – patients without liver metastases [7].

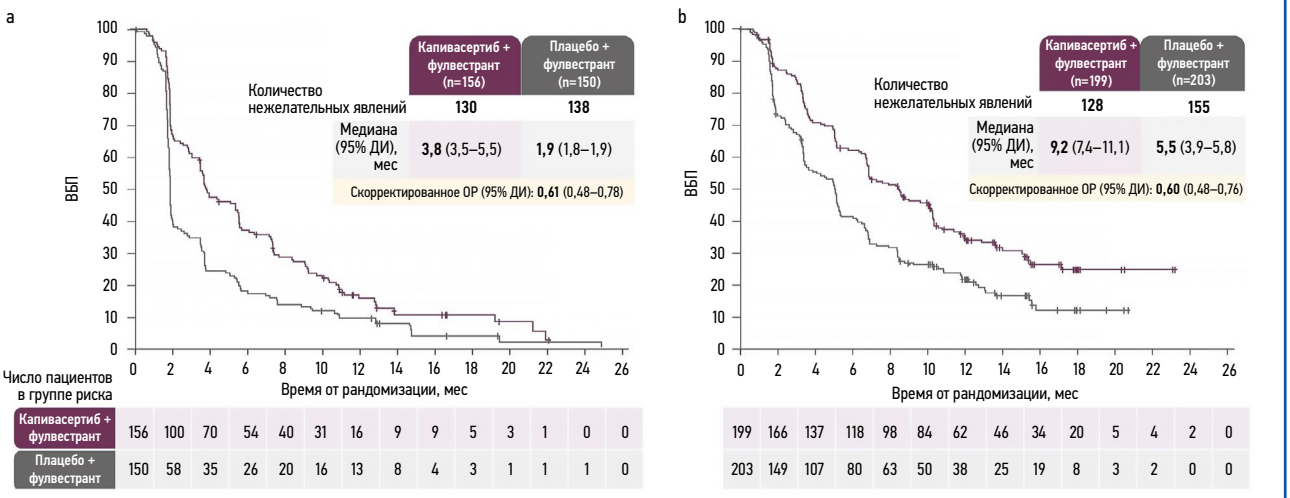


Рис. 6. Показатели ВБП-2, %: *a* – общая популяция; *b* – популяция с альтерациями пути PIK3CA/AKT1/PTEN [19].
Fig. 6. PFS-2 rates, %: *a* – general population; *b* – population with PIK3CA/AKT1/PTEN pathway alterations [19].

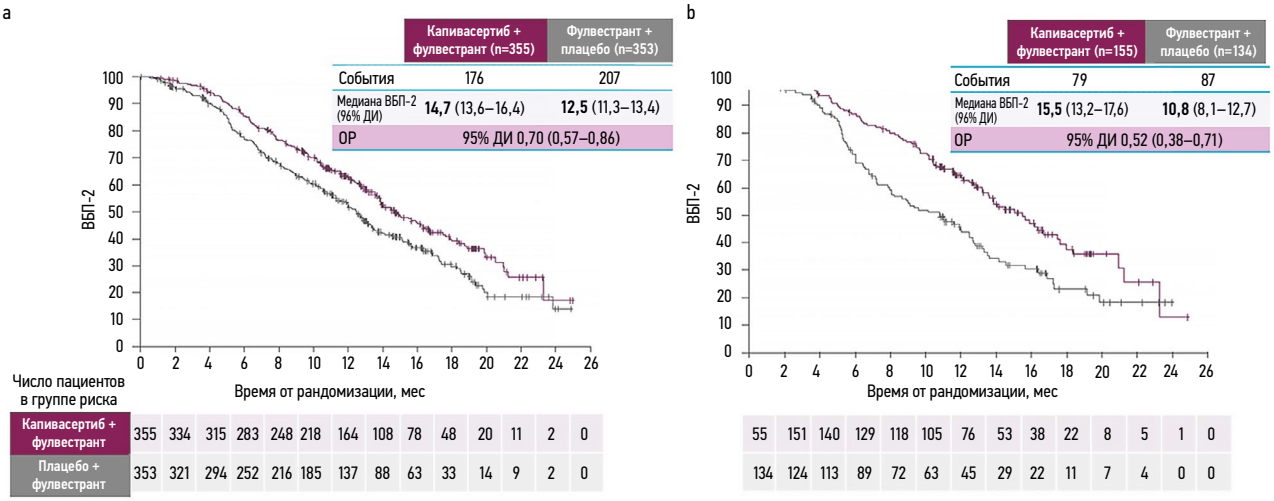


Рис. 7. Выживаемость до последующей ХТ, %: *a* – общая популяция; *b* – популяция с альтерациями пути PIK3CA/AKT1/PTEN [19].
Fig. 7. Survival to subsequent CT, %: *a* – general population; *b* – population with PIK3CA/AKT1/PTEN pathway alterations [19].

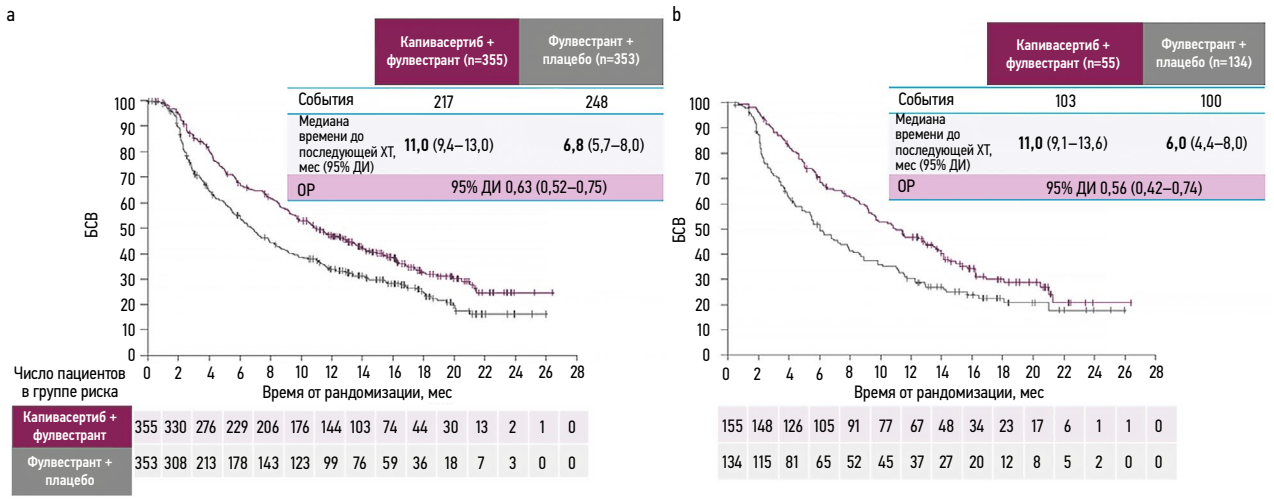


Рис. 8. Показатели ОВ в исследовании CAPItello-291 (зрелость данных – 28%), %: *a* – общая популяция; *b* – популяция с альтерациями пути AKT [7].
Fig. 8. OS rates in the CAPItello-291 study (data maturity 28%), %: *a* – overall population; *b* – population with AKT pathway alterations [7].

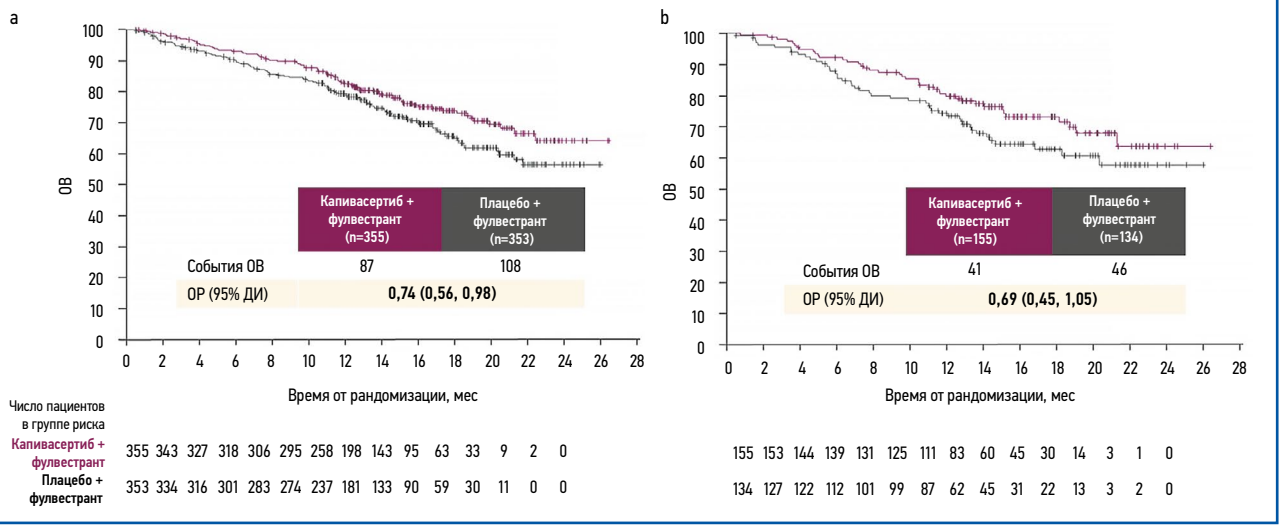


Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления в рандомизированном контролируемом исследовании CAPItello-291, абс. (%) [7]
Table 1. Most frequent adverse events in the randomized controlled trial of CAPItello-291, abs. (%) [7]

Явления	Капивасертиб + фулвестрант (n=355)					Плацебо + фулвестрант (n=350)				
	любой степени	1-й степени	2-й степени	3-й степени	4-й степени	любой степени	1-й степени	2-й степени	3-й степени	4-й степени
Любые нежелательные явления	343 (96,6)	52 (14,6)	139 (39,2)	139 (39,2)	9 (2,5)	288 (82,3)	115 (32,9)	118 (33,7)	44 (12,6)	10 (2,9)
Диарея	**257 (72,4)**	**164 (46,2)**	**60 (16,9)**	**33 (9,3)**	**0**	**70 (20,0)**	**60 (17,1)**	**9 (2,6)**	**1 (0,3)**	**0**
Сыпь	**135 (38,0)**	**57 (16,1)**	**35 (9,9)**	**43 (12,1)**	**0**	**25 (7,1)**	**19 (5,4)**	**5 (1,4)**	**1 (0,3)**	**0**
Тошнота	123 (34,6)	85 (23,9)	35 (9,9)	3 (0,8)	0	54 (15,4)	42 (12,0)	10 (2,9)	2 (0,6)	0
Утомляемость	74 (20,8)	49 (13,8)	23 (6,5)	2 (0,6)	0	45 (12,9)	35 (10,0)	8 (2,3)	2 (0,6)	0
Рвота	73 (20,6)	54 (15,2)	13 (3,7)	6 (1,7)	0	17 (4,9)	10 (2,9)	5 (1,4)	2 (0,6)	0
Головная боль	60 (16,9)	47 (13,2)	12 (3,4)	1 (0,3)	0	43 (12,3)	33 (9,4)	8 (2,3)	2 (0,6)	0
Снижение аппетита	59 (16,6)	37 (10,4)	21 (5,9)	1 (0,3)	0	22 (6,3)	11 (3,1)	9 (2,6)	2 (0,6)	0
Гипергликемия	**58 (16,3)**	**24 (6,8)**	**26 (7,3)**	**7 (2,0)**	**1 (0,3)**	**13 (3,7)**	**8 (2,3)**	**4 (1,1)**	**1 (0,3)**	**0**
Стоматит	52 (14,6)	24 (6,8)	21 (5,9)	7 (2,0)	0	17 (4,9)	15 (4,3)	2 (0,6)	0	0
Астения	47 (13,2)	29 (8,2)	14 (3,9)	4 (1,1)	0	36 (10,3)	31 (8,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
Зуд	44 (12,4)	32 (9,0)	10 (2,8)	2 (0,6)	0	23 (6,6)	19 (5,4)	4 (1,1)	0	0
Анемия	37 (10,4)	15 (4,2)	15 (4,2)	7 (2,0)	0	17 (4,9)	4 (1,1)	9 (2,6)	4 (1,1)	0
Инфекции мочевыводящих путей	36 (10,1)	8 (2,3)	23 (6,5)	5 (1,4)	0	23 (6,6)	2 (0,6)	21 (6,0)	0	0

Выигрыш от капивасертиба отмечен во всех подгруппах больных, в том числе с такими факторами стратификации, как ранее проведенная терапия ингибиторами CDK4/6 и наличие метастазов в печень. При этом эффективность капивасертиба не зависела от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6, что делает препарат потенциальной опцией выбора при развитии гормонорезистентности, в том числе и первичной.

Показатели объективного ответа (28,8% в популяции пациентов с наличием альтераций) предполагают целесообразность назначения капивасертиба в комбинации с фулвестрантом в клинических ситуациях при отсутствии агрессивного течения заболевания и необходимости назначения ХТ.

Анализ нежелательных явлений показывает благоприятный и управляемый профиль безопасности терапии с капивасертибом, что в совокупности с критериями включения в исследование CAPItello-291 делает возможным применение препарата даже при наличии стартовой гипергликемии с уровнем гликированного гемоглобина <8% либо СД, контролируемого без инсулина. Эксперты также отметили потенциал перевода на терапию капивасертибом тех пациентов, кто получал ранее лечение алпелисибом и прекратил его вследствие развития непереносимой токсичности.

Таким образом, в арсенале онкологов появилась новая эффективная линия лечения больных с гормонорезистентным распространенным HR+ HER2-отрицательным РМЖ с наличием генетических альтераций в сигнальном пути AKT, с развитием рецидива на предшествующей адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу мРМЖ. Сочетание высокой эффективности и приемлемого и управляемого профиля безопасности делает режим капивасертиб + фулвестрант конкурентоспособным в такой сложной клинической ситуации. Современные методы генетического тестирования на наличие альтераций в сигнальном пути AKT позволят подтвердить наличие в опухоли данной ключевой биологической мишени для назначения эффективной таргетной терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5). DOI:10.1093/jnci/dju055
2. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13:157-200 [Tiuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, chast' 1. *Zlokachestvennye opukholi.* 2023;13:157-200 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
3. Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022;50(4). DOI:10.3892/ijmm.2022.5184
4. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, et al. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1565-53. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0891
5. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov.* 2018;8(11):1390-403. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0264
6. Wander SA, Cohen O, Gong X, et al. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1174-13. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1390
7. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70. DOI:10.1056/NEJMoa2214131
8. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):261-75. DOI:10.1038/nrc3920
9. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479. DOI:10.1038/ncomms11479
10. Frogne T, Jepsen JS, Larsen SS, et al. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(3):599-614. DOI:10.1677/erc.1.00946
11. Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406-13. DOI:10.1172/JCI41680
12. Wang Q, Chen X, Hay N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice). *Br J Cancer.* 2017;117(2):159-63. DOI:10.1038/bjc.2017.153
13. Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *Breast.* 2022;63:157-67. DOI:10.1016/j.breast.2022.03.018
14. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6
15. Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):873-7. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T
16. Ribas R, Pancholi S, Guest SK, et al. AKT Antagonist AZD5363 Influences Estrogen Receptor Function in Endocrine-Resistant Breast Cancer and Synergizes with Fulvestrant (ICI182780) In Vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(9):2035-48. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0143
17. Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345-57. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
18. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851-64. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
19. Rugo HS. Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. *Annals of Oncology.* 2024;9(suppl. 4):1-47.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

OMNIDOCTOR.RU