

# ВЪПРОСИ И ОТГОВОРИ ВЪВ ВРЪЗКА С ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВАТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА АВАНСИРАЛ HR+/HER2- РАК НА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА

В настоящето изложение са представени част от клиничните въпроси, които се обсъждат преди избор на системна терапия с ribociclib при ендокринно чувствителен HER2 негативен рак на млечната жлеза. Сред тях са възможни избори според конкретни характеристики на пациента, както и новости за лекарствения продукт ribociclib, представени на научни форуми през изминалата година.



г-р Марчела Колева,  
г-р Петя Баликова,  
г-р Йордан Христов,  
г-р Кристина Петкова,  
г-р Мирела Дачева

МБАЛ Света София,  
Отделение по  
медицинска  
онкология,  
гр. София

**Ключови думи:**  
PMЖ, CDK 4/6,  
първа линия  
терапия, ribociclib,  
alpelisib

**К**лючови въпроси при избор на терапия от първа линия при ендокринно чувствителен, HER2 негативен рак на млечната жлеза:

**Достатъчно сигурна ли е монотерапията с ендокринни препарати? Има ли полза от добавяне на CDK4/6 инхибитор към ендокринното лечение?**

С добавяне на CDK4/6 инхибитор към ендокринната терапия (ЕТ) се избягва хиперфосфорилирането на Rb (ретинобластомен протеин), от което следва индуцирано спиране на клетъчния цикъл в G1 фаза. В комбинация с ЕТ, CDK4/6 инхибиторите подобряват PFS (едно от най-големите терапевтични постижения в лечението на РМЖ през последните

20 години). В страната ни се реимбурсират три CDK4/6 инхибитора: ribociclib, abemaciclib и palbociclib.

Добавяне на CDK4/6 инхибитор към ендокринната терапия е проучено в редица фаза III изпитвания и за трите реимбурсирани препаратата. Доказана е полза за PFS при запазено качество на живот.

В проучванията MONALEESA-2, 3 и 7 се доказва статистически значима полза по отношение на общата преживяемост при добавяне на ribociclib към ЕТ спрямо плацебо + ЕТ при: пре-, пери- и постменопаузални пациенти. Данните за прилагане на ribociclib са показани на *Фиг. 1*.

**Каква ще бъде ползата за нашите пациенти с чернодробни**

**метастази?**

Въз основа на данни от клиничните проучвания MONALEESA-3 и MONALEESA-7 е доказано, че ribociclib подобрява общата преживяемост при пре-/пери- и постменопаузални пациенти с чернодробни метастази спрямо моноендокринна терапия (*Фиг. 2*).

**Имат ли значение наличните мутации на рецепторите?**

PI3K сигналният път участва в регулацията на различни клетъчни функции, като клетъчна пролиферация, преживяемост, метаболизъм на глюкозата, клетъчна миграция и ангиогенеза и често при пациенти с РМЖ неговото функциониране и регулация са засегнати. Около 40% от

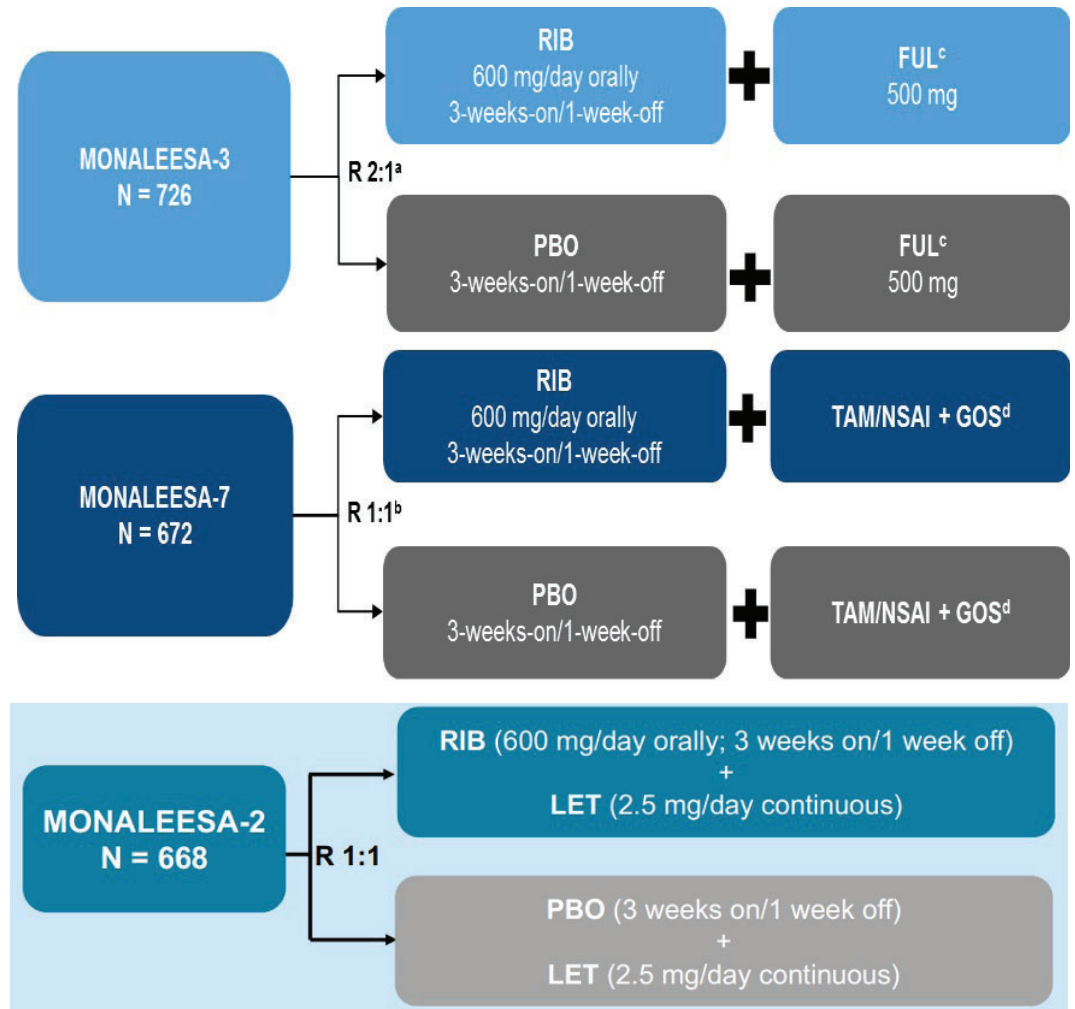
фигура 1

пациентите с HR+, HER2- авансирал рак на млечната жлеза имат мутация в PIK3CA гена, което обуславя лоша прогноза. Свърхактивацията на PI3K сигналния път в резултат на мутации на PIK3CA може да допринесе за възникване на резистентност както към моноендокринната терапия, така и към други терапии за рак на гърдата като химиотерапия. В проучването SOLAR-1 пациентите с PIK3CA-мутирани тумори и тези с ендокринна резистентност са имали значително подобрение на mPFS, когато са лекувани с  $\alpha$ -селективния инхибитор на PI3K alpelisib в комбинация с fulvestrant спрямо плацебо + fulvestrant. Допълнителни данни се очакват от проучването EPIK-B5 – фаза 3, двойно-сляпо, рандомизирано изпитване, оценяващо ефикасността и безопасността на alpelisib + fulvestrant при пациенти с HR+, HER2- авансирал рак на млечната жлеза с PIK3CA мутация и прогресия по време на/след лечение със CDK4/6 инхибитор и ароматазен инхибитор.

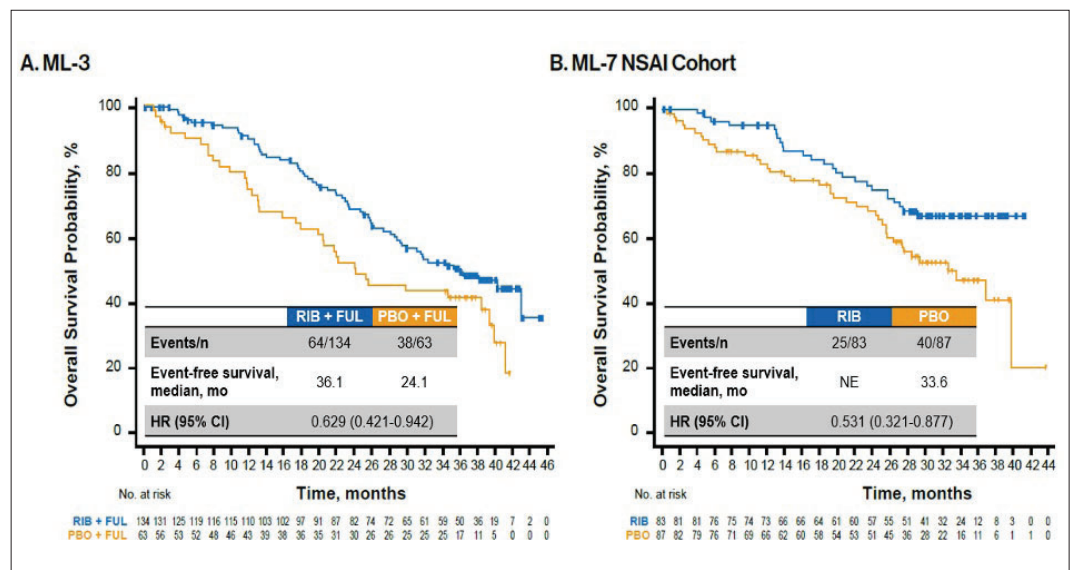
### Как ще се отрази на ефекта от лечение намалението на дозата на препаратите?

По данни от изследователски анализ на изпитването MONALEESA-2, ribosiclib запазва своите ползи по отношение на общата преживяемост при постменопаузални жени с HR+, HER2- авансирал рак на млечната жлеза, при които е било необходимо коригиране на препоръчителната доза ribosiclib от 600 mg/ден при схема с 3 седм. лечение/1 седм. почивка.

Средната обща преживяемост е 66.0 (95% CI, 57.6-75.7) месеца при пациенти с една или повече редукции на дозата на ribosiclib спрямо 60.6 (95% CI, 42.5-79.2) месеца при пациенти без понижаване на дозата на



фигура 2



ribosiclib (HR, 0.87 [95% CI, 0.65-1.18]).

Предходни данни от проучванията MONALEESA-3 и MONALEESA-7 също демонстрират, че редуцията на гозата на ribosiclib при пациенти, при които това е било необходимо, не повлиява върху ползата за обща преживяемост при тези пациенти.

**Имат ли значение туморният обем и мястото на метастазирание при избор на лекарствени комбинации?**

Критично за избор на лечение на мРМЖ е голям туморен обем и места на метастазирание. Целта на първа линия терапия е да се осигури максимално дълбок, бърз и продължителен отговор на всички места на метастазирание, запазване на качество на живот и възможност за следваща линия терапия при прогресия. Ribosiclib в комбинация с ендокринна терапия подобрява средната обща преживяемост дори при пациенти с голям туморен обем, каквито са били включени и в трите MONALEESA проучвания.

Данни за обща преживяемост при пациенти с голям туморен обем, лекувани с ribosiclib са показани на *Фиг. 3*.

За другите два CDK4/6 инхибитора налични данни за такава пациентска популация са съобщени само от

проучването MONARCH-2, в което аветасициб в комбинация с фулвестрант подобрява общата преживяемост с 10% спрямо fulvestrant – HR 0.900 (0.628-1.289).

**Какви нежелани лекарствени взаимодействия следва да се имат предвид?**

Ribosiclib се метаболизира предимно чрез CYP3A4, поради което трябва да се избягва едновременната употреба със силни инхибитори на CYP3A4, включително, но не само: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil и voriconazole; да избягват да приемат грейпфрут или сок от грейпфрут.

**Как може да се продължи лечението при прогресия на първа линия със CDK4/6 инхибитор?**

**Само химиотерапия ли е алтернатива?**

Проучването BYLieve демонстрира, че ранното започване на лечение с alpelisib, след проведена терапия с CDK4/6 инхибитор при пациенти с PIK3CA мутация, може да постигне по-добри резултати по отношение на ефикасността спрямо моноендокринна терапия. В анализ на Фаза 3 изпитване SOLAR-1, лечението с

alpelisib + fulvestrant запазва своите клинични ползи при HR+, HER2- авансирал рак на млечната жлеза с PIK3CA мутация, независимо от мутационния статус на определени гени, включително на сигналните пътища на ESR1, MAPK и PI3K, или гени, които са свързани с развитието на резистентност към CDK4/6 инхибитори.

**Какво се случва в реалната практика?**

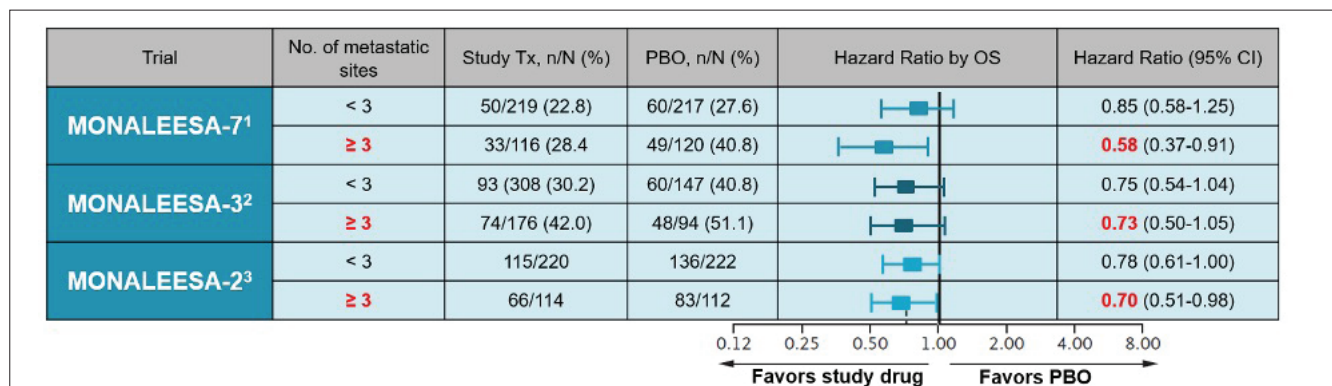
**Клиничен случай 1**

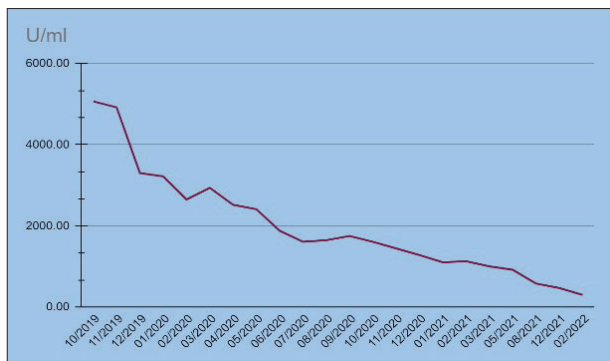
Заболяването на пациентката датира от 1997 г., когато тя е едва на 30 години. Установена е туморна формация в областта на лява млечна жлеза с размери 2x3 cm и увеличен лимфен възел в лява аксила. Проведена е радикална мастектомия по Пейти.

Хистологично е доказан инвазивен дуктален карцином. Проведена е дисекция на 10 лимфни възела, от които един с метастаза от същия карцином. Стадирана като pT1N1cM0. Следоперативно е проведено лечение и хормонална терапия.

Последват 17 години ремисия на заболяването, като пациентката е проследявана с образни и параклинични изследвания, които не показ-

**фигура 3**





**фигура 4** ват тласък на заболяването.

През есента на 2019 г. при пациентката се появяват оплаквания от умора при минимални физически усилия, загуба на апетит и болки в кръста и гърдите. Провежда КТ на гръден кош с данни за:

- Увеличени супраклавикуларни вгядно и множество медиастинални лимфни възли.
- Наличие на перикарден излив и малък плеврален излив вляво.
- Множество патологични фрактури в областта на първо, шесто, седмо и осмо ребро.

Пациентката е насочена към гръдна хирургия за хистологично верифициране на процеса. Провежда перикардиоцентеза и ексцизия на три медиастинални лимфни възли. От проведената хистология са доказани метастази в медиастинални лимфни възли от ниско диференциран инвазивен гуктален карцином на гърдата с позитивен рецепторен статус. ИХХ: ER – 90%, PR – 90%, HER2 – негативен, Ki67 – 30%, E-cadherin – позитивна реакция, синоптиозин – негативен, хромографин – негативен.

Съгласно решение на КОХК от м. 09.2019 г., пациентката стартира първа линия терапия с:

- Letrozole 2.5 mg дневно.
- Ribociclib 600 mg 1-21 ден със 7 дни

почивка, през 28 дни.

- Denosumab – 120 mg, през 28 дни.

От проведени рестадиращи изследвания с PET/CT 10 месеца след стартиране на терапията и от месец март 2021 г., при пациентката е отчетена частична ремисия на заболяването с пълна резорбция на перикардния и плевралния излив и липса на метаболитна активност в голяма част от метаболитно активните преди генерализирани костни лезии. Пациентката продължава прием на ribociclib и letrozole и до този момент (м. 08.2022 г.) (Фиг. 4).

Поносимостта към медикамента е много добра, като се отчита:

- Субективно: персистираща умора при тежки физически усилия.
- Лабораторно: еднократно понижаване на левкоцитите.
- Болката в костите е намаляла драстично.
- Прием на аналгетици от групата на НСПВ се е налагал до началото на 2020 г.

В заключение на клиничния случай може да се каже, че лечението при пациентката е спомогнало за удължаването на живота, като отчетената преживяемост без прогресия (PFS) до момента е 35 месеца. Тя води нормален начин на живот с прием на лекарството в таблетна форма вкъщи, което не налага болничен престой.

## Клиничен случай 2

Жена на 73 години, която постъпва в клиника по хирургия по повод клинични и ехографски данни за туморна формация в лява млечна жлеза. Оперирана е на 28.08.2019 г. – мастекто-

мия на ЛМЖ с аксиларна лимфна дисекция. Хистологично е верифициран инвазивен гуктален карцином G2 с метастази в 4 от изследваните 7 л.в., на базата на което е стадираниран като pT2pN2M0. ИХХ: ER(+) PR(0) HER2(1+) – neg. Следоперативно са проведени 6 курса адювантна химиотерапия (АХТ) – 3xEC + 3xDocetaxel до м. 02.2020 г., последвани от радиотерапия до ООД 50 Gy.

На 08.06.2020 г. от направена SPECT-CT са получени данни за:

- Метастаза в Th11.
- Компресионна фрактура на L3 и L4.

Съгласно решение на КОХК от м.07.2020 г. пациентката стартира първа линия терапия с:

- Letrozole 2.5 mg дневно.
- Ribociclib 600 mg 1-21 ден със 7 дни почивка, през 28 дни.
- Zoledronic acid 4 mg, през 28 дни.

От контролен КАТ на 02.04.2021 г. (9 месеца след стартиране на терапията) – данни за стабилно заболяване и персистиране на костните лезии.

Съгласно решение на КОХК продължава лечението по същата схема – бифосфонат, хормонотерапия и CDK4/6 инхибитор.

Проведени са още три контролни скенера съответно на 26.08.2021 г., 04.02.2022 г. и 04.05.2022 г. отново с данни за стабилно заболяване, без налични новопоявили се мекотъканни или костни лезии.

Отчетената преживяемост без прогресия (PFS) до момента е 25 месеца. Поносимостта към терапията е отлична, без проява на нежелани лекарствени реакции, включително и без данни за хематологична токсичност. ■