

Место фулвестранта в лечении больных метастатическим люминальным Her2-негативным раком молочной железы

М.А. Фролова , <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

М.Б. Стенина, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Гормонотерапия в монорежиме или в комбинации с таргетными агентами (ингибиторы CDK4/6, алпелисиб, эверолимус) является на сегодняшний день стандартом лечения метастатического люминального Her2-отрицательного рака молочной железы. Ингибиторы ароматазы и фулвестрант – основные препараты гормонотерапии. Фулвестрант относится к особому классу антиэстрогенов – селективным дегрейдерам рецепторов эстрогена (SERD), и не обладает агонистической активностью в отношении рецепторов эстрогенов в отличие от тамоксифена. Кроме того, эффективность фулвестранта не зависит от наличия ESR1 мутации в опухоли. Комбинация ингибиторов ароматазы с ингибиторами CDK4/6 является стандартом первой линии лечения у больных с гормоночувствительными опухолями, т. е. при прогрессировании более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. В то время как фулвестрант ± ингибиторы CDK4/6 применяется при прогрессировании болезни на фоне адъювантной гормонотерапии в первой линии или в качестве второй линии при прогрессировании на терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака. Сложным является вопрос выбора тактики лечения для больных с мутацией PIK3CA при прогрессировании на первой линии терапии фулвестрантом с ингибитором CDK4/6. В данной статье приведен клинический пример использования комбинации фулвестранта и алпелисиба у больной с вторичной гормонорезистентностью (прогрессирование на фоне адъювантной терапии ингибиторами ароматазы) и прогрессированием на фоне терапии первой линии фулвестрантом и палбоциклибом. Проведение терапии фулвестрантом и алпелисибом в качестве второй линии обеспечило длительную, в течение 14 месяцев, стабилизацию опухолевого процесса.

Ключевые слова: гормоночувствительный рак молочной железы, фулвестрант, селективные дегрейдеры рецепторов эстрогена, ESR1 мутации, PIK3CA мутации, алпелисиб

Для цитирования: Фролова М.А., Стенина М.Б. Место фулвестранта в лечении больных метастатическим люминальным Her2-негативным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2023;17(11):41–46. <https://doi.org/10.21518/ms2023-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic luminal Her2-negative breast cancer

Mona A. Frolova , <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Hormone therapy alone or in combination with targeted agents (CDK4/6 inhibitors, alpelisib, everolimus) is currently the standard treatment of metastatic luminal Her2-negative breast cancer. Aromatase inhibitors and fulvestrant are the main hormone therapy agents. Fulvestrant belongs to a special class of antiestrogens – selective estrogen receptor degraders (SERD) and does not have estrogen receptor agonist activity, unlike tamoxifen. In addition, the efficacy of fulvestrant does not depend on the presence of ESR1 mutations in the tumor. The combination of aromatase inhibitors with CDK4/6 inhibitors is the standard first-line treatment in patients with hormone-sensitive tumors, that is, with progression of more than 1 year after the end of adjuvant hormone therapy. Whereas fulvestrant ± CDK4/6 inhibitors are used for disease progression on adjuvant hormonal therapy in the 1st line or as 2nd line for progression on aromatase inhibitor therapy for metastatic cancer. The choice of treatment for patients with a PIK3CA mutation with progression on the 1st line of fulvestrant with a CDK4/6 inhibitor is difficult. This article presents a clinical example of the use of a combination of fulvestrant and alpelisib in a patient with secondary hormone resistance (progression on the adjuvant therapy with aromatase inhibitors) and progression on the first-line therapy with fulvestrant and palbociclib. Carrying out therapy with fulvestrant and alpelisib as the 2nd line provided a long-term (for 14 months) stabilization of the tumor process.

Keywords: hormone-sensitive breast cancer, fulvestrant, selective estrogen receptor degraders, ESR1 mutations, PIK3CA mutations, alpelisib

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Place of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic luminal Her2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-189>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (ПМЖ) с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) и/или прогестерона составляет >70% всех случаев метастатического ПМЖ [1]. Эстрадиол связывается с рецептором эстрогена (ER α) и активирует его, что обеспечивает ядерную транслокацию ER α , привлечение коактиваторных комплексов и регуляцию транскрипции сотни генов, которые важны для клеточного роста и выживания [2].

На протяжении десятилетий тамоксифен, конкурентный антагонист эстрадиола, оставался основным вариантом гормонотерапии люминального метастатического ПМЖ. Конкурентное связывание тамоксифена с ER α ингибирует активность эстрадиола. Однако тамоксифен имеет частичную эстрогенную активность, что может приводить к различным тамоксифен-ассоциированным состояниям эндометрия, а также к повышенному риску тромбозов. Механизмы резистентности к тамоксифену изучались в серии исследований Gottardis и Jordan. В моделях ксенотрансплантата на клеточных линиях MCF-7 воздействие тамоксифена увеличивало экспрессию ER [3]. На изолированном варианте ткани этой клеточной линии MCF-7TAM был показан тамоксифен-зависимый рост, возможно, как раз из-за его частичной эстрогенной активности [4]. Эта модель сыграла ключевую роль в разработке новых антиэстрогенов, в частности фулвестранта, которые имеют чистую антиэстрогенную активность и демонстрируют ингибирование тамоксифен-индуцированной стимуляции как MCF-7TAM, так и клеточных линий карциномы эндометрия [5–8].

Фулвестрант является селективным дегрейдером (разрушителем) рецепторов эстрогена. Он конкурентно связывается с ER с более высоким сродством, чем тамоксифен [8]. Существует множество механизмов, посредством которых фулвестрант оказывает антиэстрогенное действие. При связывании с цитоплазматическим ER фулвестрант ингибирует ядерную транслокацию ER [9, 10], тем самым блокируя конформационные изменения, необходимые для связывания ER с коактиваторами, такими как AF1 и AF2, и связывает ДНК [11]. Этот механизм отличается от тамоксифена, где гомодимер «ER-тамоксифен» имеет постоянное взаимодействие с AF1, что и объясняет его агонистическую активность [12]. Важно отметить, что комплекс «фулвестрант – ER» нестабилен, что приводит к ускоренной деградации белка ER [13]. Этот механизм позволяет отнести фулвестрант к особому классу антиэстрогенов – селективным дегрейдерам ER (SERD). После внутримышечного введения фулвестранта в дозе 250 мг максимальные концентрации достигаются между 2-м и 19-м днем, после чего концентрация в плазме медленно снижается в течение 28 дней [14]. При ежемесячном введении 250 мг для достижения устойчивой концентрации требуется от 3 до 6 месяцев [15], что

представляется субоптимальным. В связи с этим был разработан режим введения фулвестранта в дозе 500 мг на 1-й, 15-й, 29-й дни, затем – каждые 28 дней (High Dose – HD), что позволило достигать устойчивых концентраций в течение 1 месяца [16, 17]. Такой режим дозирования не привел к увеличению токсичности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ФУЛВЕСТРАНТОМ

Изначально фулвестрант был одобрен в качестве препарата второй линии в 2002 г. на основании результатов 2 рандомизированных многоцентровых исследований III фазы, которые сравнивали эффективность фулвестранта в дозе 250 мг каждые 28 дней с анастрозолом 1 мг в день. Исследование 0020 проводилось в Европе [18], а исследование 0021 – в Северной Америке [19]. Оба исследования включали постменопаузальных женщин с люминальным метастатическим или местно-распространенным ПМЖ с прогрессированием в процессе эндокринотерапии, в первую очередь – на тамоксифене, и не включали пациентов, ранее принимавших ингибиторы ароматазы (ИА). В обоих исследованиях время до прогрессирования статистически значимо не отличалось между группами (5,4 против 3,5 мес. – в исследовании 0021 и 5,5 против 5,2 мес. – в исследовании 0020). Данные этих исследований подтвердили не меньшую эффективность фулвестранта по сравнению с анастрозолом.

Вопросы относительно дозирования фулвестранта возникли, когда он оказался менее эффективным по сравнению с тамоксифеном в первой линии лечения метастатического ПМЖ [20]. Это и побудило к дальнейшим исследованиям, оценивающим режим HD. Исследование III фазы CONFIRM изучало преимущества режима HD по сравнению со стандартным режимом у пациентов с распространенным ПМЖ во второй линии терапии и показало более длительную медиану времени без прогрессирования (ВБП) (6,5 против 5,5 мес., ОР 0,80 [0,68–0,94]) [21]. Последующий анализ результатов исследования CONFIRM показал статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОВ) с ОР 0,81 [22]. Это послужило основанием для одобрения FDA режима HD в 2010 г. для женщин в постменопаузе с метастатическим ER-положительным ПМЖ при прогрессировании в течение 12 мес. после предшествующей антиэстрогенной терапии.

Фулвестрант в режиме HD сравнивался с анастрозолом в первой линии лечения метастатического люминального ПМЖ в исследованиях II фазы FIRST и III фазы FALCON [23, 24]. В исследовании FALCON медиана ВБП была статистически значимо выше в группе фулвестранта по сравнению с анастрозолом (16,6 против 13,8 мес.), однако различий в частоте достижения клинической

пользы и ОВ отмечено не было [23, 24]. Наибольший выигрыш при лечении фулвестрантом был отмечен в группе больных с отсутствием висцеральных метастазов, в то время как при их наличии медиана ВБП была одинаковой. Важно отметить, что ключевым критерием участия в этих исследованиях было отсутствие в анамнезе какой-либо предшествующей гормонотерапии по поводу РМЖ. Поскольку все больные ER-положительным РМЖ в настоящее время получают адъювантную гормонотерапию, группа больных, у которых можно ожидать преимущество фулвестранта, это больные *de novo* метастатическим РМЖ без висцеральных метастазов.

Добавление ингибиторов CDK4/6 к ИА продемонстрировало существенное увеличение ВБП в нескольких исследованиях III фазы [25–27]. Это привело к тому, что комбинация ИА с ингибиторами CDK4/6 стала стандартом первой линии терапии метастатического ER-положительного Her-2-негативного РМЖ. Поскольку у ряда больных прогрессирование болезни наблюдается во время или в течение 1-го года после окончания адъювантной терапии ИА, а также во время терапии ИА при метастатической болезни, были инициированы исследования III фазы, которые изучали CDK4/6 ингибиторы в комбинации с фулвестрантом у больных, получавших ранее гормонотерапию тамоксифеном или ИА. Фулвестрант использовался в сочетании с палбоциклибом в исследовании PALOMA-3, с рибоциклибом в исследовании MONALEESA-3 и с абемациклибом – в исследовании MONARCH-2 [28–30]. Все 3 исследования сравнивали комбинированную терапию с монотерапией фулвестрантом и показали значимое увеличение ВБП на 4,9–7,7 мес. [28–30]. Медианы ВБП в исследуемой и контрольной группах были ниже в исследовании PALOMA-3 (9,5 против 4,6 мес.), что можно объяснить включением в данное исследование прогностически менее благоприятной группы пациентов (допускалось наличие в анамнезе одной линии химиотерапии по поводу метастатического рака и неограниченного количества линий гормонотерапии). В исследовании MONALEESA-3 медианы ВБП были выше (20,5 против 12,8 мес.) в связи с тем, что в это исследование допускалось включение больных, которые ранее получили не больше одной линии гормонотерапии по поводу метастатического рака, а также с *de novo* метастатическим раком, т. е. были менее предлеченные. В целом эти данные говорят о важности назначения CDK4/6 ингибиторов в первых линиях лечения, до назначения химиотерапии.

На основании полученных данных комбинация фулвестранта с CDK4/6 ингибиторами (палбоциклибом, рибоциклибом или абемациклибом) была одобрена для пациентов с распространенным РМЖ после прогрессирования на тамоксифене или ИА. Таким образом, исходя из вышесказанного, комбинация ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом может применяться в первой линии лечения при прогрессировании на адъювантной терапии ИА и во второй линии при прогрессировании на ИА, назначенных по поводу метастатического рака. Во всех остальных случаях, а именно при *de novo* метастатическом РМЖ, при прогрессировании в сроки более 12 мес. после

окончания адъювантной гормонотерапии предпочтительнее в первой линии лечения назначать комбинацию ингибиторов CDK4/6 с ИА.

В исследовании PARSIFAL сравнивалась эффективность комбинации палбоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с фулвестрантом в качестве первой линии лечения метастатического РМЖ [31]. Не было продемонстрировано преимущества комбинации «палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению с комбинацией «ИА + фулвестрант», медиана ВБП в группе с ИА составила 32,8 мес., в группе фулвестранта 27,9 мес. (ОР 1,13; [0,89–1,45]). Относительное преимущество комбинации с ИА в первой линии терапии было продемонстрировано во всех подгруппах больных, в том числе при *de novo* метастатическом раке, при висцеральных метастазах; исключение составили больные, которые уже получали ИА ранее, т. е. именно те, кому, на наш взгляд, показано назначение фулвестранта. Возможно, это связано с тем, что фулвестрант сохраняет активность при наличии мутаций в гене ESR1, которые развиваются вследствие длительного воздействия ИА. В исследовании SoFEA пациенты, ранее чувствительные к нестероидным ИА, были рандомизированы в 3 группы: «фулвестрант + анастрозол», «фулвестрант + плацебо» или стероидного ИА эксместана [32]. В этой когорте пациентов мутации ESR1 были обнаружены в целом в 39,1% (63/161) цДНК больных. Больные с мутацией ESR1, получавшие эксместан, имели наименьшие показатели ВБП по сравнению с пациентами, у которых не обнаруживались мутации ESR1 (2,6 против 8,0 мес.), в то время как фулвестрант продемонстрировал эффективность независимо от наличия или отсутствия мутации ESR1 (ВБП 5,7 мес. – при наличии мутаций и 5,4 мес. – для ER дикого типа). Подгрупповой анализ исследования PALOMA-3 показал улучшение ВБП при добавлении палбоциклиба к фулвестранту независимо от мутационного статуса ESR1 [33]. Таким образом, эти данные обосновывают целесообразность назначения в первой линии терапии именно ИА (в комбинации с ингибиторами CDK4/6), а не фулвестранта, который в дальнейшем при прогрессировании и появлении мутаций ESR1 может эффективно справиться с резистентностью с ИА. Еще одним аргументом в пользу такой тактики является возможность назначения во второй линии (после ИА и ингибиторов CDK4/6) фулвестранта в комбинации с алпелисибом при мутации PIK3CA.

В настоящей статье мы приводим результаты собственного клинического наблюдения применения фулвестранта у больной метастатическим люминальным РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной П., 49 лет, в 2016 г. был установлен диагноз «рак левой молочной железы cT4bN2M0». Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании: инвазивная карцинома высокой степени злокачественности. ИГХ: РЭ 90%, РП 50%, Her2 0, Ki67-25%. В Германии проведена неоадъювантная химиотерапия по схеме: 3 курса эпирубина, затем 3 курса наклитаксела, затем 3 курса циклофосфамида с положительным эффектом. 29.12.16 выполнена

радикальная мастэктомия слева. При гистологическом исследовании: в молочной железе опухоль с признаками умеренно выраженного лекарственного патоморфоза с поражением 2 лимфоузлов. Проведена адъювантная лучевая терапия. Далее получала адъювантную гормонотерапию тамоксифеном с 2016 по 2018 г., с 2018 г. переведена на анастрозол. При молекулярно-генетическом исследовании (NGS) мутаций в генах BRCA1/2 не обнаружено. Во время госпитализации по поводу коронавирусной пневмонии в декабре 2020 г. при КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлено опухолевое поражение легких (метастазы? вторая опухоль?). Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», где при КТ ОГК 01.02.21 подтверждены изменения в легких, которые следует дифференцировать между метастатическим поражением легких и периферическим раком верхней доли правого легкого с метастатическим поражением внутригрудных лимфоузлов. В феврале 2021 г. выполнена трансбронхиальная биопсия лимфоузлов средостения. Цитологическое исследование: рак, больше данных за метастатическое поражение. С учетом анамнеза, результатов КТ и цитологического исследования состояние расценено как прогрессирование РМЖ. Начата комбинированная гормонотерапия по схеме: фулвестрант 500 мг в/м в 1-й, 15-й, 29-й дни, затем – по 500 мг в/м каждые 4 недели в комбинации с ингибитором CDK4/6 палбоциклибом 125 мг/сут. внутрь ежедневно в 1–21 дни, интервал 7 дней. При молекулярном исследовании выявлена мутация в экзоне 9 гена PIK3CA. На фоне лечения – небольшая положительная динамика в рамках стабилизации. При КТ ОГК 02.12.21: по сравнению с данными предыдущей КТ 14.04.2021, контрольное узловое уплотнение (метастаз) в S3 верхней доли правого легкого на границе со средней долей по-прежнему остается без динамики 1,6 × 1,3 см, дистальнее его сохраняются субсегментарные ателектазы; без динамики остаются и другие (дополнительные контрольные) очаги в легких (в верхних отделах S1 верхней доли правого легкого очаг 1,0 см, узловое уплотнение в S10 нижней доли левого легкого 1,3 × 1,1 см, другие множественные более мелкие (не контрольные) метастатические очаги размерами от 0,3 до 1,0 см). Появления новых узловых и инфильтративных изменений в легких не отмечено. Со стороны контрольных лимфоузлов в средостении отмечается следующая динамика: бифуркационные лимфоузлы незначительно сократились (с 3,6 × 1,5 до 3,2 × 1,5 см), два сливающихся между собой правых паратрахеальных лимфоузла без динамики – 2,6 × 1,8 см, аорто-пульмональный лимфоузел сократился с 2,5 × 0,8 до 1,9 × 0,8 см; лимфоузлы в корне правого легкого остаются без динамики – 1,1 × 0,75 см, в корне левого легкого – 1,2 × 0,5 см. В декабре 2021 г. появились жалобы на боли в правом бедре. При МРТ костей 26.01.2022: метастазы в верхней трети диафиза правой бедренной кости, шейке левой бедренной кости и костях таза. Сканирование костей 31.01.2022: множественные очаги в костях. При рентгенографии костей 07.02.22: в черепе определяются очаги литической деструкции (метастазы) с четко-нечеткими контурами; в ребрах очаги деструкции отчетливо не определяются. При

пересмотре КТ ОГК от 02.12.2021 в заднем отрезке 1-го ребра справа и в переднем отрезке 4-го ребра справа определяются мелкие очаги литической деструкции (метастазы); в костях таза без четких признаков костной деструкции, корковый слой прослеживается; в меж- и подвздошной области правой бедренной кости определяется участок литической деструкции с четко-нечеткими контурами, корковый слой в подвздошной области истончен (метастаз с угрозой патологического перелома). В остальных отделах без видимой деструкции. Проведен курс дистанционной лучевой терапии метастатического очага в правой бедренной кости в РД 7 Гр до СД 28 Гр, 4 фракции с 22.02.22 по 25.05.22. С учетом мутации в гене PIK3CA принято решение о проведении терапии по схеме: фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в 28 дней + алпелисиб 300 мг в сутки внутрь ежедневно постоянно, терапия начата 17.02.22. По месту жительства начата терапия деносумабом 120 мг п/к 1 раз в 4 нед. При контрольной КТ 17.05.22 отмечается положительная динамика. Терапия продолжена. При контрольном обследовании в августе 2022 г.: при КТ ОГК и ОБП за период с мая 2022 г. отмечается незначительное сокращение отдельных метастатических очагов в легких, большинство очагов в легких остаются без динамики; сократились отдельные лимфоузлы средостения. Данных за метастатическое поражение органов брюшной полости и органов малого таза не выявлено. Метастаз в левой подвздошной кости с признаками вторичного остеосклероза. КТ костей при сравнении с исследованием от 17.05.2022: картина ранее выявленных очагов смешанной деструкции с четкими склерозированными контурами в крыльях обеих подвздошных костей, в горизонтальной ветви правой лонной кости и в теле L5 позвонка (мелкий ~5 мм) остается без существенной динамики (прежнее количество и размеры), корковый слой не нарушен, внекостных компонентов нет, новых очагов не выявлено; в бедренных костях при сравнении с исследованием от 17.05.2022 отмечается уменьшение плотности опухолевого узла в межвертельной области правой бедренной кости, появление более четких контуров деструкции и уменьшение внекостного компонента по передней и медиальной поверхностям кости, отмечается частичное восстановление тонкого фрагментированного коркового слоя – положительная динамика. В сентябре 2022 г. произошел патологический перелом верхней трети правой бедренной кости. 24.10.22 выполнена резекция проксимального сегмента правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом тазобедренного сустава. При контрольном обследовании в декабре 2022 г. (КТ ОГК, ОБП, ОМТ): множественные очаговые уплотнения в легких (в зоне имевшихся метастазов), лимфоузлах в корнях легких и средостения остаются без динамики. Данных за метастатическое поражение органов брюшной полости и органов малого таза не выявлено. Метастазы с признаками вторичного остеосклероза в левой подвздошной кости остаются без динамики. Терапия продолжена. Проходит курсы реабилитации по поводу эндопротезирования правого тазобедренного сустава. Передвигается с помощью костыля с опорой под локоть. При контрольной КТ 04.04.23: за период

с 22.12.2022 множественные очаговые уплотнения в легких (в зоне имевшихся метастазов), лимфоузлах корней легких и средостения остаются без динамики. Без динамики остаются очаги пластической деструкции в теле правой и левой подвздошных костей (зоны имевшегося метастатического поражения с признаками вторичного остеосклероза). Отмечается появление метастатического узла в медиальных отделах S5 правой доли печени. При МРТ ОБП от 15.04.23: печень не увеличена, контуры ее ровные и четкие. В С6 метастаз 3 × 2,0 см, не исключен еще один мелкий подкапсульный метастаз; в нижних отделах С4 очаг 0,8 см в диаметре. Пациентке назначена гормонотерапия третьей линии по схеме эксеместан + эверолимус.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы предпочтение в лечении метастатического гормонозависимого РМЖ отдается малотоксичным, удобным в применении режимам. Комбинация гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 позволила увеличить не только ВБП, но и общую продолжительность жизни и не уступает по частоте достижения объективных эффектов ни одному из режимов химиотерапии [34, 35]. В связи с этим данная опция является стандартом первых линий терапии. Важным является вопрос выбора комбинаторного препарата гормонотерапии, последовательности назначения режимов комбинированной гормонотерапии, опций лечения после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6. Фулвестрант наряду с ингибиторами ароматазы является одним из основных препаратов гормонотерапии для лечения больных метастатическим люминальным РМЖ. Фулвестрант был одобрен для использования в комбинации со всеми тремя ингибиторами CDK4/6. В нашем наблюдении у пациентки имелось прогрессирование заболевания через 4 года после первичного лечения на фоне адъювантной гормонотерапии ИА. В данной ситуации оптимальным является назначение фулвестранта с ингибитором CDK4/6, что и было сделано. Длительность лечения составила около 1 года, что согласуется с результатами исследований в данной клинической ситуации. С учетом мутации в гене PIK3CA закономерно встал вопрос о назначении алпелисиба (в комбинации с фулвестрантом) во второй линии терапии, несмотря на то, что пациентка уже получала фулвестрант. Напомним, что в исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано преимущество комбинации

алпелисиба с фулвестрантом (медиана ВБП 11,0 мес.) над фулвестрантом в монорежиме (5,7 мес.) у больных с мутацией PIK3CA в опухоли при прогрессировании на предшествующих линиях гормонотерапии [36]. Все больные в этом исследовании не принимали ранее фулвестрант и только 20 больных получали ранее ингибиторы CDK4/6. Информацию о целесообразности продолжения приема фулвестранта со сменой ингибитора CDK4/6 на алпелисиб мы можем почерпнуть из исследования ByLieve [37]. Это несравнимое исследование II фазы, изучающее эффективность комбинации алпелисиба и эндокринотерапии (фулвестранта или летрозолола) у больных, ранее получавших ингибиторы CDK4/6. Больные были разделены на 3 когорты: в когорте А больные получали ранее комбинацию ингибиторов CDK4/6 с ИА, в когорте В – комбинацию ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом и в когорте С – любую эндокринотерапию или химиотерапию. В каждую когорту было включено по 112 больных. В рамках исследования больные когорты А и С получали фулвестрант с алпелисибом, больные когорты В – алпелисиб с летрозолом. Медиана ВБП в когорте С у больных, которые имели прогрессирование на терапии фулвестрантом в монорежиме (32% больных) или фулвестранте с ингибиторами CDK4/6 (23% больных), составила 5,4 мес. Это, конечно, меньше, чем медиана ВБП на терапии фулвестрантом и алпелисибом после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 с ИА, которая составила 7,3 мес. (когорты А исследования ByLieve), но все же позволяет использовать данную линию терапии. Это и было сделано в нашем клиническом наблюдении, что позволило добиться длительной, в течение 14 мес., стабилизации опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант является одним из основных препаратов для гормонотерапии метастатического люминального РМЖ. Он показал свою эффективность в различных клинических ситуациях и в комбинации с различными таргетными препаратами. Наш клинический случай продемонстрировал возможность успешного использования фулвестранта в комбинации с алпелисибом после прогрессирования на терапии фулвестрантом и ингибитором CDK4/6. 

Поступила / Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
2. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233–247. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070909-182917>.
3. Gottardis M.M., Jordan V.C. Development of tamoxifen-stimulated growth of MCF-7 tumors in athymic mice after long-term antiestrogen administration. *Cancer Res*. 1988;48(18):5183–5187. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3409244/>.
4. Gottardis M.M., Wagner R.J., Borden E.C., Jordan V.C. Differential ability of antiestrogens to stimulate breast cancer cell (MCF-7) growth in Vivo and in Vitro. *Cancer Res*. 1989;49(17):4765–4769. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2758410/>.
5. Gottardis M.M., Jiang S.-Y., Jeng M.-H., Jordan V.C. Inhibition of tamoxifen-stimulated growth of an MCF-7 tumor variant in athymic mice by novel steroidal antiestrogens. *Cancer Res*. 1989;49(15):4090–4093. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2743303/>.
6. Gottardis M.M., Ricchio M.E., Satyaswaroop P.G., Jordan V.C. Effect of steroidal and nonsteroidal antiestrogens on the growth of a tamoxifen-stimulated human endometrial carcinoma (EnCa101) in athymic mice. *Cancer Res*. 1990;50(11):3189–3192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2334915/>.
7. Bowler J., Lilley T.J., Pittam J.D., Wakeling A.E. Novel steroidal pure antiestrogens. *Steroids*. 1989;54(1):71–99. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(89\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0039-128x(89)90076-7).
8. Wakeling A.E., Dukes M., Bowler J.A. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res*. 1991;51(15):3867–3873. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1855205/>.

9. Dauvois S, White R, Parker M.G. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci*. 1993;106(Pt 4):1377–1388. <https://doi.org/10.1242/jcs.106.4.1377>.
10. Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90(1 Suppl.):S2–S6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601629>.
11. Howell A., Osborne C.K., Morris C., Wakeling A.E. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen. *Cancer*. 2000;89(4):817–825. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000815\)89:4<817::aid-cnrcr14>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000815)89:4<817::aid-cnrcr14>3.0.co;2-6).
12. Tzukerman M.T., Esty A., Santiso-Mere D., Danielian P., Parker M.G., Stein R.B. et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol*. 1994;8(1):21–30. <https://doi.org/10.1210/mend.8.1.8152428>.
13. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:148–163. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x>.
14. Harrison M., Laight A., Clarke D., Giles P., Yates Y. Pharmacokinetics and metabolism of fulvestrant after oral, intravenous and intramuscular administration in healthy volunteers. *EJC*. 2003;1(5):S171. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(03\)90596-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(03)90596-9).
15. Robertson J.F., Harrison M.P. Equivalent single-dose pharmacokinetics of two different dosing methods of prolonged-release fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(4):346–348. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0643-7>.
16. McCormack P., Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(4):347–351. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.040>.
17. Ohno S., Rai Y., Iwata H., Yamamoto N., Yoshida M., Iwase H. et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*. 2010;21(12):2342–2347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq249>.
18. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396–3403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.057>.
19. Osborne C.K., Phippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>.
20. Howell A., Robertson J.F., Abram P., Lichinitser M.R., Elledge R., Bajetta E. et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1605–1613. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.112>.
21. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594–4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>.
22. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt337>.
23. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4530–4535. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136>.
24. Robertson J.F., Bondarenko I.N., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
25. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
26. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
27. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.
28. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
29. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
30. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis M., Im S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
31. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., Dalenc F., Gil-Gil M., Ruiz-Borrego M. et al. PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1791–1799. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301>.
32. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989–998. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70322-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70322-X).
33. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>.
34. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
35. Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(1):167–177. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4404-4>.
36. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Rugo H.S., Iwata H. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
37. Rugo H.S., Neven P., Saffie I., Park Y.H., De Laurentis M., Lerebours F. 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. *Cancer Res*. 2022;82(4):PD13–05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD13-05>.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mstenina@mail.ru