

Комбинация капивасертиба и фулвестранта: новые возможности терапии HR⁺/HER2⁻ метастатического рака молочной железы

А.Л. Корниецкая[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Л.В. Болотина, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

С.Ф. Евдокимова, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Н.С. Призова, <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Ю.Б. Карагодина, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Идентификация и понимание роли различных сигнальных путей в патогенезе злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы (РМЖ), существенно изменили ландшафт терапевтических возможностей данного заболевания. Как известно, гормон-рецептор положительный (HR⁺) HER2-негативный (HER2⁻) метастатический РМЖ (mРМЖ) является наиболее распространенным, но крайне гетерогенным с биологической точки зрения вариантом заболевания, что во многом определяет различия в ответе на эндокринотерапию. При этом у пациенток без висцерального криза эндокринная терапия является предпочтительным методом лечения, поскольку обладает большей активностью и лучшей переносимостью по сравнению с химиотерапией. Активация сигнального пути АКТ стимулирует рост, пролиферацию и выживание опухолевых клеток, вызывая развитие резистентности к эндокринной терапии. Мутации PIK3CA, АКТ и потеря PTEN являются наиболее частыми нарушениями, встречающимися примерно у 20–40% пациентов с ранним РМЖ и у 40% пациентов при метастатическом процессе. Будучи ингибитором АКТ, блокирующим ключевую молекулу сигнального пути PIK3CA/АКТ/PTEN, капивасертиб продемонстрировал многообещающие результаты как в доклинических исследованиях, так и в клинических испытаниях в качестве монотерапии и в комбинации с фулвестрантом. Исследование FAKTION продемонстрировало эффективность и безопасность капивасертиба в сочетании с фулвестрантом, в первую очередь у пациентов с нарушениями сигнального пути PI3K/АКТ/PTEN. Исследование Capitello-291 подтвердило полученные результаты, что позволило одобрить данную комбинацию для лечения HR⁺/HER2⁻ РМЖ с альтерациями PIK3CA, АКТ, PTEN. В настоящее время продолжаются клинические исследования по изучению эффективности капивасертиба, в том числе в первой линии терапии пациентов с HR⁺/HER2⁻ mРМЖ с альтерациями сигнального пути PIK3CA/АКТ/PTEN.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, сигнальный путь PI3K/АКТ/PTEN, гормонотерапия, капивасертиб, гипергликемия, кожная сыпь

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Болотина ЛВ, Евдокимова СФ, Призова НС, Карагодина ЮБ. Комбинация капивасертиба и фулвестранта: новые возможности терапии HR⁺/HER2⁻ метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(21):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-543>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Capivasertib in combination with fulvestrant: New treatment options for HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer

Anna L. Kornietskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Natalia S. Prizova, <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Yulia B. Karagodina, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The identification and understanding of various signaling pathways involved in the pathogenesis of malignant neoplasms, particularly breast cancer (BC), have significantly transformed the therapeutic landscape of this disease. Hormone receptor-positive (HR⁺) HER2-negative (HER2⁻) metastatic BC (mBC) is the most common but biologically heterogeneous subtype, which largely accounts for the variability in response to endocrine therapy. In patients without visceral crisis, endocrine therapy remains

the preferred treatment option due to its higher efficacy and better tolerability compared with chemotherapy. Activation of the AKT signaling pathway promotes tumor cell growth, proliferation, and survival, leading to the development of endocrine resistance. PIK3CA and AKT mutations, as well as PTEN loss, are among the most frequent alterations, occurring in approximately 20–40% of patients with early-stage BC and in up to 40% of those with metastatic disease. As an AKT inhibitor, capivasertib has shown promising results in both preclinical studies and clinical trials, either as monotherapy or in combination with fulvestrant. The FAKTION trial demonstrated the efficacy and safety of capivasertib combined with fulvestrant, particularly in patients with alterations in the PI3K/AKT/PTEN signaling pathway. The CAPItello-291 study confirmed these findings, leading to the approval of this combination for the treatment of HR⁺/HER2⁻ breast cancer harboring PI3K/AKT/PTEN pathway alterations. Several clinical trials are currently underway to evaluate the efficacy of capivasertib, including that in the first-line treatment of patients with HR⁺/HER2⁻ mBC harboring PI3K/AKT/PTEN pathway alterations.

Keywords: metastatic breast cancer, PI3K/AKT/PTEN signaling pathway, endocrine therapy, capivasertib, hyperglycemia, rash

For citation: Kornetskaya AL, Bolotina LV, Evdokimova SF, Prizova NS, Karagodina YuB. Capivasertib in combination with fulvestrant: New treatment options for HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-543>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гормон-рецептор положительный (HR⁺) HER2-негативный (HER2⁻) рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенным суррогатным молекулярно-биологическим подтипом, на долю которого приходится порядка 70–75% случаев заболевания [1]. У этих пациенток гормонотерапия является основой и приоритетом первой линии лекарственного лечения. В последнее десятилетие место «золотого стандарта» гормонотерапии HR⁺/HER2⁻ метастатического PMЖ (мPMЖ) прочно занято комбинацией антиэстрогенной терапии, направленной на подавление сигналов рецептора эстрогена α (РЭ), и ингибиторами циклин-зависимой киназы 4 и 6 (CDK4/6). В многочисленных исследованиях и реальной клинической практике было подтверждено преимущество комбинированной терапии как в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ)¹ [2]. Несмотря на то что проведение комбинированной гормонотерапии во многом изменило течение и прогноз заболевания, многие опухоли демонстрируют *de novo* или приобретенную эндокринорезистентность [3]. Данный факт определяет необходимость идентификации и понимания механизмов, приводящих к развитию резистентности и разработки новых лекарственных препаратов.

Соматические мутации в каталитической субъединице α фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3CA) и в серин/треониновой протеинкиназе (АКТ), а также инактивирующие изменения в гомологе фосфатазы и тензина (PTEN) лежат в основе гиперактивации пути через генетические механизмы примерно в половине случаев HR⁺/HER2⁻ PMЖ [4–11]. Сигнальный путь PI3K/AKT/PTEN играет центральную роль в пролиферации клеток и неоваскуляризации, подавляя апоптоз, при этом нарушение регуляции PI3K–АКТ активирует РЭа эстроген-независимым образом, а сверхэкспрессия АКТ защищает клетки PMЖ от апоптоза, вызванного антиэстрогенами [12].

Долгое время таргетные препараты, нацеленные на сигнальный путь PI3K/AKT/PTEN, в основном были представлены ингибиторами PI3K и mTOR. Так, в рандомизированном исследовании SOLAR-1 фазы III в когорте пациентов с мутацией PIK3CA было достигнуто увеличение медианы ВБП (мВБП) с 5,7 мес. в контрольной группе до 11 мес. в группе пациентов, получавших терапию алпелисибом в комбинации с фулвестрантом [13]. Профиль токсичности, характерный для алпелисиба, включая гипергликемию (65%), сыпь (20%) и диарею (7%), может существенно ограничить возможность применения данной терапии, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или факторами риска гипергликемии. Эффективность комбинации эверолимуса и эксеместана в исследованиях BOLERO-2 и BOLERO-6 была значимо выше в отношении ВБП по сравнению с монотерапией каждым из препаратов по отдельности (7,8 мес. для комбинации против 3,2 мес. для монотерапии эксеместаном; отношение рисков (ОР): 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,54; $p < 0,0001$) [14, 15]. При этом следует помнить, что терапия эверолимусом сопряжена с риском развития токсичности степени III и IV, включая стоматит, одышку, неинфекционный пневмонит и повышение печеночных ферментов, которые наблюдались у 8%, 4%, 3% и 3% пациентов соответственно [15]. Следует учесть, что и алпелисиб, и эверолимус имеют ограниченные доказательства эффективности после предшествующей терапии ингибиторами CDK 4/6, т.к. были изучены до широкого применения в клинической практике.

Поскольку АКТ находится в центре сигнального каскада PI3K/AKT/PTEN, подавление его активности может предотвратить серьезные побочные эффекты, связанные с восходящим ингибированием PI3K, а также смягчить влияние механизмов отрицательной обратной связи, возникающих в результате последующего подавления mTOR, что делает это важным направлением в разработке противоопухолевых препаратов [16]. Тем не менее разработка ингибиторов АКТ долгое время оставалась крайне непростой задачей.

Семейство протеинкиназ В человека включает в себя три внутриклеточных белка, кодируемых генами АКТ1, АКТ2 и АКТ3, и играет ключевую роль в большом количестве

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer (version 4.2022). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

взаимосвязанных клеточных сигнальных механизмов, участвующих в метаболизме, росте и делении клеток, подавлении апоптоза и ангиогенезе. Нарушения в АКТ-регулируемых путях связаны с риском развития злокачественных новообразований, диабета, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [17]. Каноническая активация АКТ происходит по пути PI3K (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа)/PDK1/mTORC2, где генерируемый PI3K PIP3 (фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат) рекрутирует АКТ в плазматическую мембрану, обеспечивая фосфорилирование в T308 PDK1 и S473 mTORC2 [18]. Тем не менее недавние исследования выявили сложный ландшафт регуляции АКТ, включая независимые от PI3K пути и различные посттрансляционные модификации [19], которые тонко настраивают локализацию, стабильность и активность АКТ, способствуя реализации его онкогенного потенциала.

Доклинические исследования продемонстрировали, что АКТ может вызывать фосфорилирование РЭ лиганд-независимым образом, что связано с резистентностью к эндокринотерапии (ЭТ) [12]. Повышенная активность АКТ связана с измененной транскрипцией рецепторов эстрогена. Было показано, что ингибирование АКТ приводит к снижению РЭ-опосредованной транскрипции и сопутствующему снижению рекрутирования РЭ и коактиваторов CREB-связывающего белка к эстроген-ответным элементам, расположенным в промоторах генов TFF1, PGR и GREB1 [20]. В ксенотрансплантатах HR⁺

эндокрин-резистентного РМЖ комбинация капивасертиба и фулвестранта продемонстрировала ингибирующее действие на опосредованный РЭ рост как *in vivo*, так и *in vitro*, превосходя любой из этих препаратов по отдельности. Аналогичный эффект был достигнут в ксенотрансплантатах с мутацией PIK3CA [20, 21]. Полученные доклинические данные послужили основанием для дальнейшего изучения возможности одновременного ингибирования путей АКТ и РЭ для улучшения результатов лечения HR⁺ РМЖ (таблица).

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ КАПИВАСЕРТИБА И ФУЛВЕСТРАНТА У ПАЦИЕНТОВ С HR⁺/HER2⁻ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование FAKTION стало первым рандомизированным исследованием, в котором изучалась эффективность комбинации фулвестранта и капивасертиба при HR⁺/HER2⁻ метастатическом или местнораспространенном РМЖ после прогрессирования на ингибиторах ароматазы (ИА) [22]. Пациенты рандомизированы в 2 группы: фулвестрант в сочетании с плацебо – 71 человек и фулвестрант в комбинации с капивасертибом – 69 пациентов соответственно. Всем пациентам ранее проводилась ЭТ; 2 и более линии ЭТ в качестве предшествующей терапии при распространенном заболевании были реализованы примерно у трети пациентов. Кроме того, у 25% пациентов

● **Таблица.** Клинические исследования по оценке эффективности комбинации капивасертиба и фулвестранта у пациентов с HR⁺/HER2⁻ метастатическим раком молочной железы

● **Table.** Clinical trials evaluating the efficacy of capivasertib in combination with fulvestrant in patients with HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer

Исследование	Популяция	Терапия	Медиана ВБП (мес.)	ВБП HR (95% ДИ)	Медиана ОВ (мес.)	ОВ HR (95% ДИ)
NCT01226316 (фаза I)	Общая популяция	Капивасертиб	5,4 (3–7)	–	–	–
	Общая популяция	Капивасертиб + фулвестрант	5,6 (2–14)	–	–	–
	Общая популяция	Капивасертиб + фулвестрант «наивные»	5,0 (3–8)	–	–	–
FAKTION (фаза II)	Общая когорта	Капивасертиб + фулвестрант	10,3 (5,0–13,4)	0,56 (0,38–0,81); p = 0,0023	29,3 (23,7–39,0)	0,66 (0,45–0,97); p = 0,035
	Общая когорта	Плацебо + фулвестрант	4,8 (3,1–7,9)	–	23,4 (18,7–32,7)	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Капивасертиб + фулвестрант	12,8 (6,6–18,8)	0,44 (0,26–0,72); двусторонний тест p = 0,0014	38,9 (23,3–50,7)	0,46 (0,27–0,79); двусторонний тест p = 0,0047
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Плацебо + фулвестрант	4,6 (2,8–7,9)	–	20,0 (14,8–31,4)	–
CAPitello-291 (фаза III)	Общая когорта	Капивасертиб + фулвестрант	7,2	0,6 (0,51–0,71); p < 0,001	Не достигнута	–
	Общая когорта	Плацебо + фулвестрант	3,6	–	Не достигнута	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Капивасертиб + фулвестрант	7,3	0,5 (0,38–0,65); p < 0,001	Не достигнута	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Плацебо + фулвестрант	3,1	–	Не достигнута	–

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

в группе комбинированного лечения и у 28% пациентов в группе фулвестранта также была проведена химиотерапия (ХТ). Анализ мутаций проводили с помощью цифровой капельной ПЦР для выявления мутаций горячих точек на экзонах 9 или 20 PIK3CA в опухолевой ткани или крови; PTEN оценивался методом иммуногистохимического исследования. В исследовании использовался архивный материал первичной опухоли или биопсийный материал. Образцы крови были взяты при включении в исследование. Метод анализа образцов был изменен с пиросеквенирования на цифровую ПЦР во время исследования, чтобы обеспечить большую чувствительность для тестирования мутаций. У 14 пациентов не удалось выполнить повторный анализ с помощью цифровой ПЦР. В тех случаях, когда статус PIK3CA был изменен путем повторного анализа с помощью цифровой ПЦР, для анализа данных участников использовались результаты последнего теста.

В группе, получавшей комбинацию капивасертиба и фулвестранта, мВБП составила 10,3 мес. (95% ДИ: 5,0–13,2) по сравнению с 4,8 мес. (95% ДИ: 3,1–7,7) в группе, получавшей только фулвестрант. Исследование достигло своей первичной конечной точки со скорректированным значением ОР 0,58 (0,39–0,85; $p = 0,0049$) в пользу комбинации. Первоначальный анализ подгрупп показал, что ВБП, достигнутая в экспериментальной группе, сохранялась в когорте пациентов с диким типом PIK3CA/PTEN (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,33–0,96; $p = 0,035$), но не у носителей мутаций PIK3CA/PTEN (ОР: 0,59; 95% ДИ: 0,34–1,03; $p = 0,064$). Профиль безопасности продемонстрировал, что терапия капивасертибом хорошо переносится. Прекращение лечения в связи с развитием непереносимой токсичности потребовалось у 12% пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) степени III в группе, получавшей капивасертиб, были артериальная гипертензия (32%), сыпь (20%) и диарея (14%).

В 2022 г. был представлен обновленный анализ исследования FAKTION. При медиане наблюдения 58,5 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта и 62,3 мес. в группе фулвестранта с плацебо обновленная ВБП соответствовала первичной. Помимо этого, было достигнуто статистически значимое преимущество в мОВ: 29,3 мес. (95% ДИ: 23,7–39,0) в когорте комбинированной терапии по сравнению с 23,4 мес. (95% ДИ: 18,7–32,7) в контрольной группе. Скорректированный показатель ОР составил 0,66 (95% ДИ: 0,45–0,97; двустороннее $p = 0,035$) [23]. Также был представлен результат анализа расширенной панели биомаркеров, выполненный с использованием секвенирования нового поколения (NGS), который продемонстрировал, что 54% пациентов исследуемой когорты имели изменения PI3K/AKT/PTEN по сравнению с 42% в первичном анализе. Тем не менее у части пациентов мутационный статус был неизвестен. Оказалось, что мОВ с учетом результатов NGS в группе комбинации достигла 38,9 мес. (95% ДИ: 23,3–50,7) по сравнению с 20 мес. (95% ДИ: 14,8–31,4) в группе плацебо (скорректированный ОР 0,46; 95% ДИ: 0,27–0,79; двустороннее $p = 0,0047$). У пациентов без нарушений в пути PIK3CA/AKT/PTEN статистически значимой разницы в показателях ВБП или мОВ не

отмечено. Были дополнены данные о возможном профиле токсичности капивасертиба, поскольку после завершения первичного анализа у одного пациента развилось серьезное НЯ (пневмония), а также был зарегистрирован случай смерти от атипичной легочной инфекции, который также был расценен как потенциально связанный с препаратом.

Таким образом, обновленные результаты исследования FAKTION фазы II после 5 лет наблюдения показали, что добавление капивасертиба к фулвестранту привело к клинически и статистически значимому увеличению мОВ у пациентов с HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, резистентным к ИА. Однако не были представлены данные об эффективности комбинации после предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Кроме того, исследовательский анализ подгрупп продемонстрировал ценность использования NGS для определения мутационного статуса опухоли, и было выдвинуто предположение, что преимущество от терапии капивасертибом наблюдается при условии наличия изменений сигнального пути PI3K/AKT/PTEN.

CAPitello-291 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III [24]. Пациенты с HR⁺/HER2⁻ местнораспространенным или метастатическим РМЖ были распределены в соотношении 1:1 для получения капивасертиба (400 мг 2 раза в день в течение 4 дней с последующим 3-дневным перерывом) в комбинации с фулвестрантом (в стандартном режиме) – 355 человек либо плацебо + фулвестрант – 353 пациента. Женщины в пременопаузе или перименопаузе дополнительно получали агонист лютеинизирующего гормон-рилизинг-гормона в течение всего периода пробного лечения. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с наличием или отсутствием метастазов в печени, предыдущим использованием ингибитора CDK4/6 (да или нет) и географическим регионом. Разрешалось проведение не более 2 линий эндокринной терапии и 1 линии ХТ в рамках лечения распространенного РМЖ. Пациенты с предшествующей терапией фулвестрантом или другими SERD, а также ингибиторами AKT, PI3K или mTOR были исключены, как и пациенты с сахарным диабетом, получающие инсулин или имеющие исходный уровень гликированного гемоглобина более 8,0% (63,9 ммоль/моль). Двойной первичной конечной точкой была ВБП, оцененная исследователями как в общей популяции, так и среди пациентов с опухолями, имеющими альтерации сигнального пути AKT.

Образцы тканей были проанализированы с помощью NGS. Альтерации сигнального пути AKT были выявлены у 289 пациентов (40,8%) в общей популяции. В анализе, который исключил 106 пациентов (15,0%) с неизвестным статусом изменений (отсутствовал образец или образец не соответствовал указанным критериям качества), у 289 (48,0%) из 602 пациентов с результатами секвенирования опухоли были выявлены изменения пути AKT.

Характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между 2 группами исследования в обеих популяциях. Медиана возраста составила 58 лет (26–90 лет), при этом у 77,3% пациентов на момент включения в исследование была подтверждена менопауза. Более трети

больных – 69,1% – ранее получали терапию ингибиторами CDK4/6, а 18,2% – ХТ по поводу мРМЖ.

В общей популяции мВБП, по оценке исследователей, составила 7,2 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР прогрессирования или смерти: 0,60; 95% ДИ: 0,51–0,71; $p < 0,001$) (рис. 1) [24]. В популяции с альтерациями АКТ мВБП составила 7,3 мес. и 3,1 мес. (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,38–0,65; $p < 0,001$) соответственно (рис. 2) [24]. У пациентов, ранее не получавших ХТ по поводу распространенного РМЖ, мВБП при наличии альтераций PIK3CA/АКТ1/PTEN составила 7,4 мес. по сравнению с 3,5 мес.

в контрольной группе (ОР: 0,49; 95% ДИ: 0,36–0,65). Оценка мВБП в данной когорте продемонстрировала преимущество капивасертиба и фулвестранта вне зависимости от объема предшествующей ЭТ: так, у пациентов получивших комбинацию в качестве 1-й линии лечения ($n = 32$), мВБП составила 14,3 мес. против 3,7 мес. (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,17–1,01); в качестве 2-й линии ($n = 185$), в том числе после ингибиторов CDK4/6 ($n = 155$), мВБП составила 7,2 мес. против 3,1 мес. (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,40–0,77) и 7,0 мес. против 2,6 мес. (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,35–0,71) соответственно.

Преимущество применения комбинации капивасертиба и фулвестранта было отмечено во всех клинически значимых подгруппах, в том числе и у пациенток с висцеральными метастазами, после предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 или ХТ по поводу мРМЖ (рис. 3) [25].

Частота объективного ответа (ЧОО) составила 22,9% в группе комбинации по сравнению с 12,2% в группе фулвестранта (отношение шансов (ОШ): 2,19; 95% ДИ: 1,42–3,36). У пациентов с альтерациями PIK3CA/АКТ1/PTEN ЧОО, по оценке исследователя, на терапии капивасертибом и фулвестрантом достигла 28,8% по сравнению с 9,7% в контрольной группе (ОШ: 3,93; 95% ДИ: 1,93–8,04).

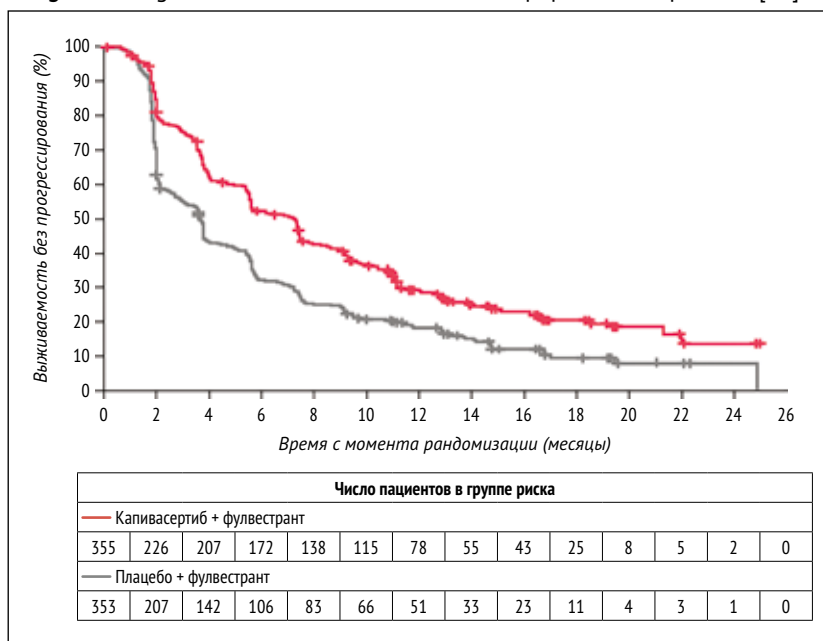
МВБП2 в общей популяции оказалась 14,7 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 12,5 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,57–0,86). МВБП2 в популяции пациентов с PIK3CA/АКТ1/PTEN-измененными опухолями составила 15,5 мес. и 10,8 мес. соответственно (ОР: 0,52; 95% ДИ: 0,38–0,71). МОВ не была достигнута ни в общей популяции, ни в популяции пациентов с PIK3CA/АКТ1/PTEN-измененными опухолями. Расчетная ОВ через 18 мес. была равна 73,9% (95% ДИ:

68,3–78,7) в группе капивасертиба и фулвестранта и 65,0% (95% ДИ: 58,7–70,6) в группе плацебо и фулвестранта в общей популяции (ОР смерти: 0,74; 95% ДИ: 0,56–0,98). В популяции пациентов с альтерациями АКТ расчетная ОВ через 18 мес. составила 73,2% (95% ДИ: 64,8–80,0) и 62,9% (95% ДИ: 53,1–71,2) соответственно (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,45–1,05).

Наиболее частыми НЯ любой степени тяжести в группе комбинированной терапии были диарея (72,4% против 20,0%), сыпь (38,0% против 7,1%) и тошнота (34,6% против 15,4%). Гипергликемия любой степени наблюдалась у 16,3% пациентов, получавших капивасертиб

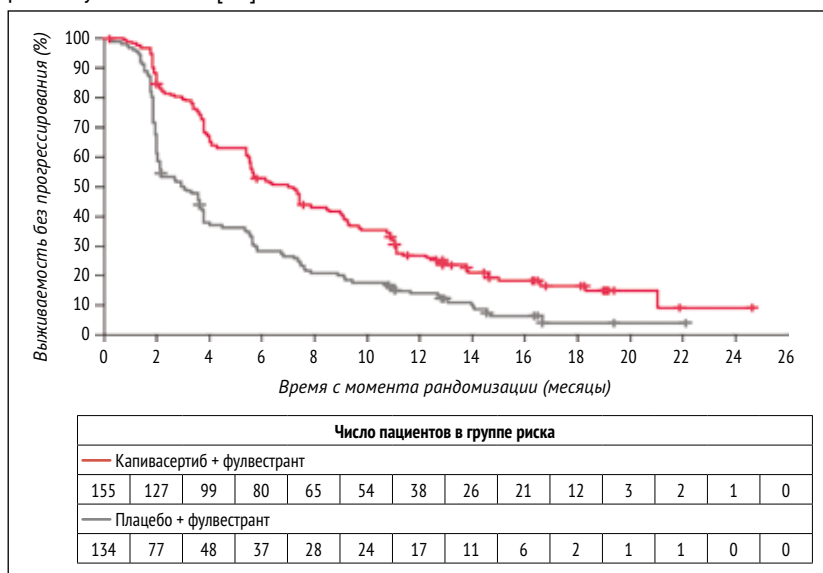
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в общей популяции пациентов [24]

● **Figure 1.** Progression-free survival in the overall population of patients [24]

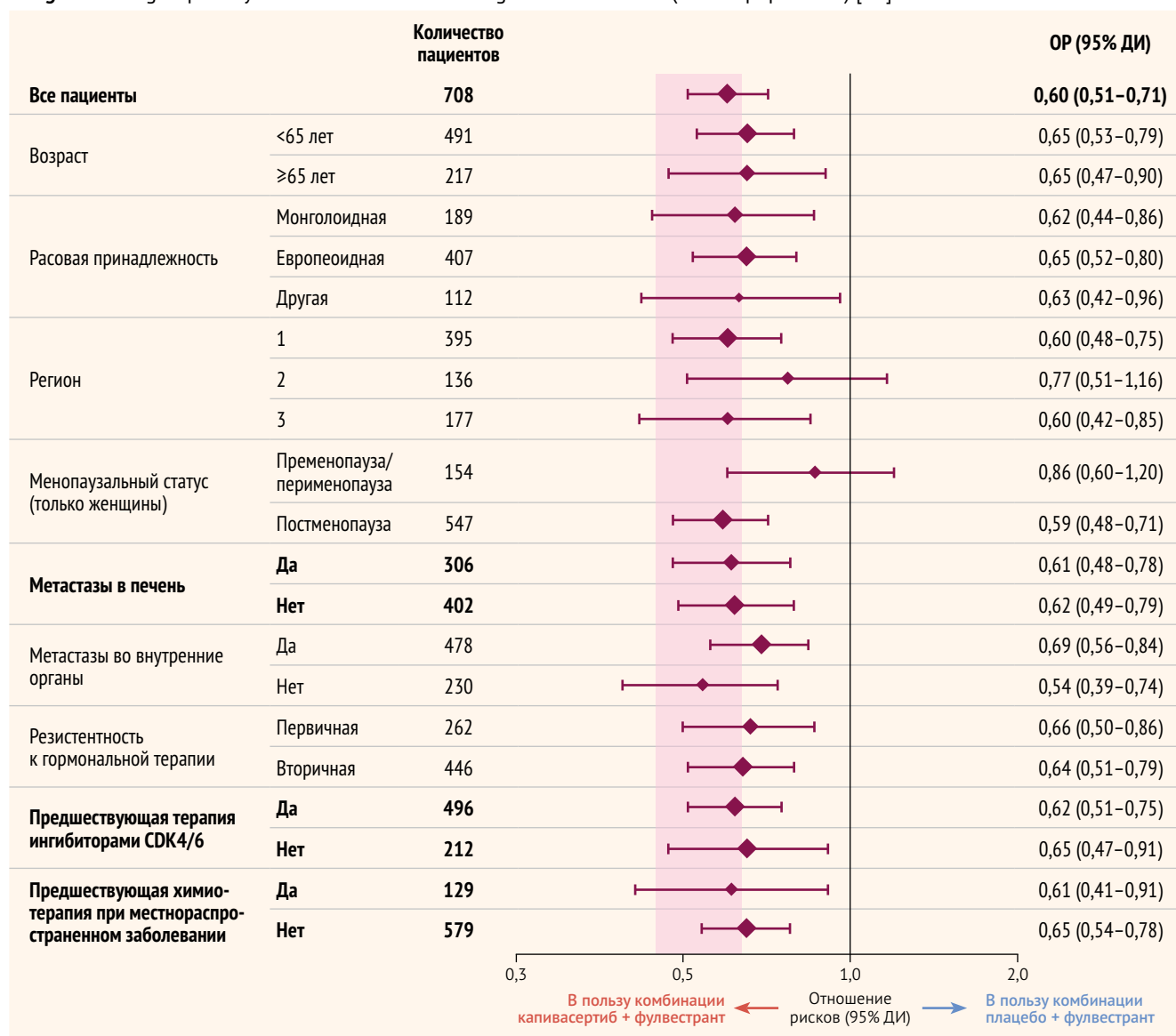


● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в популяции пациентов с альтерациями сигнального пути АКТ [24]

● **Figure 2.** Progression-free survival in a population of patients harboring AKT pathway alterations [24]



● **Рисунок 3.** Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя (общая популяция) [25]
 ● **Figure 3.** Subgroup analysis of PFS based on Investigator's assessment (overall population) [25]



и фулвестрант, и у 3,7% пациентов, получавших плацебо и фулвестрант. Наиболее частыми НЯ степени III и выше стали сыпь в группе капивасертиба и фулвестранта (12,1% против 0,3% в группе плацебо и фулвестранта), диарея (9,3% против 0,3%) и гипергликемия (2,3% против 0,3%). Профиль безопасности капивасертиба и фулвестранта у пациентов с альтерациями сигнального пути АКТ был аналогичен таковому в общей популяции.

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 57 (16,1%) пациентов в исследовательской группе и у 28 (8,0%) в контрольной группе. Смерть в связи с НЯ наступила у 4 пациентов (1,1%), получавших капивасертиб и фулвестрант (острый инфаркт миокарда, кровоизлияния в головной мозг, аспирационная пневмония и сепсис), и у 1 пациента, получавшего плацебо и фулвестрант (от коронавирусной инфекции в 2019 г.). Исследователи не отметили связи между проводимой терапией и летальными исходами.

НЯ, приведшие к прерыванию приема препарата, зарегистрированы у 124 пациентов (34,9%), получавших

капивасертиб, и у 36 (10,3%), получавших плацебо. Редукция дозы капивасертиба потребовалась 70 (19,7%) и 6 (1,7%) больным, а прекращение приема в связи с НЯ – 46 (13,0 и 8 (2,3%) больным соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исследования FAKTION и CAPitello-291 предоставили клинически значимые доказательства эффективности капивасертиба в сочетании с фулвестрантом при HR⁺/HER2⁻ мПМЖ. Ожидается получение данных по ОВ в исследовании CAPitello-291. Несмотря на то что полученные результаты позволяют предположить, что потенциальная активность комбинации капивасертиба и фулвестранта не ограничивается только популяцией пациентов с изменениями сигнального пути PI3K/AKT/PTEN, преимущество в общей когорте, вероятнее всего, в значительной степени обусловлено большим числом больных именно с этими нарушениями. Данный факт

подчеркивается результатами подгрупповых анализов, которые продемонстрировали отсутствие статистически значимого преимущества в ВБП у пациентов без альтераций PI3K/AKT/PTEN, что согласуется с данными доклинических исследований, обосновывающих и подчеркивающих биологический смысл ингибирования AKT. Кроме того, связь между рецепторным путем РЭ и путем PI3K/AKT/PTEN потенциально может ограничивать эффективность монотерапии фулвестрантом. В связи с этим их одновременное ингибирование является наиболее оптимальной стратегией для достижения клинического преимущества у пациентов с HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, в том числе при развитии эндокринорезистентности.

В настоящее время проводится целый ряд других исследований, задачей которых является расширение возможностей применения капивасертиба у пациентов с мРМЖ. Так, в исследовании CAPItello-292 оценивается эффективность одновременной блокады пути PI3K/AKT/PTEN с использованием капивасертиба на фоне применения CDK4/6 (палбоциклиб или рибоциклиб) с ЭТ

фулвестрантом при HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, что потенциально может снизить резистентность к ЭТ и приведет к формированию длительных устойчивых ответов на лечение [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накапливается все больше убедительных доказательств эффективности капивасертиба и фулвестранта при местнораспространенном и метастатическом HR⁺/HER2⁻ РМЖ. Рандомизированные клинические исследования фаз II и III, основанные на доклинических данных, демонстрирующих эффективность ингибирования сигнального пути PIK3CA/AKT1/PTEN, доказали клиническую пользу предложенной стратегии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ИА.



Поступила / Received 27.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2025

Принята в печать / Accepted 19.11.2025

Список литературы / References

- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
- Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022;50(4):128. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5184>.
- Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1565–1573. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0891>.
- Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollen HK, Provenzano E, Bardwell HA et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479. <https://doi.org/10.1038/ncomms11479>.
- Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Verizer J, McMichael JF et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
- Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427–438.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>.
- Tao Z, Li T, Feng Z, Liu C, Shao Y, Zhu M et al. Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2020;10:1023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01023>.
- Jin J, Li B, Cao J, Li T, Zhang J, Cao J et al. Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer. *J Transl Med.* 2023;21(1):360. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04076-9>.
- Lang GT, Jiang YZ, Shi JX, Yang F, Li XG, Pei YC et al. Characterization of the genomic landscape and actionable mutations in Chinese breast cancers by clinical sequencing. *Nat Commun.* 2020;11(1):5679. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19342-3>.
- Chen C, Lin CJ, Pei YC, Ma D, Liao L, Li SY et al. Comprehensive genomic profiling of breast cancers characterizes germline-somatic mutation interactions mediating therapeutic vulnerabilities. *Cell Discov.* 2023;9(1):125. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00614-3>.
- Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/akt-mediated activation of estrogen receptor α : A new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem.* 2001;276(13):9817–9824. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010840200>.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS 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>.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>.
- Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B et al. Everolimus plus Exemestane vs Everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(10):1367–1374. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2262>.
- Wiechmann S, Ruprecht B, Siekmann T, Zheng R, Frejno M, Kunold E et al. Chemical Phosphoproteomics Sheds New Light on the Targets and Modes of Action of AKT Inhibitors. *ACS Chem Biol.* 2021;16(4):631–641. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00872>.
- Nitulescu GM, Van De Venter M, Nitulescu G, Ungurianu A, Juzenas P, Peng Q et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review). *Int J Oncol.* 2018;53(6):2319–2331. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4597>.
- Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017;169(3):381–405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>.
- Zhong Q, Xiao X, Qiu Y, Xu Z, Chen C, Chong B et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *MedComm.* 2023;4(3):e261. <https://doi.org/10.1002/mco2.261>.
- Ribas R, Pancholi S, Guest SK, Marangoni E, Gao Q, Thuleau A 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):2035–2048. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0143>.
- Fox EM, Kuba MG, Miller TW, Davies BR, Arteaga CL. Autocrine IGF-1/insulin receptor axis compensates for inhibition of AKT in ER-positive breast cancer cells with resistance to estrogen deprivation. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R55. <https://doi.org/10.1186/bcr3449>.
- Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F 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):345–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4).
- Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S 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):851–864. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00284-4).
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>.
- Turner N, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gomez H et al. Abstract GS3-04: GS3-04 Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl.):GS3-04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-04>.
- Rugo H, Pistilli B, Collins J, D'Cruz C, Gresty C, Somavilla R et al. Abstract PO2-19-10: CAPItello-292 Phase 3: An open-label, randomized study of capivasertib, fulvestrant, and investigator's choice of CDK4/6 inhibitor (palbociclib or ribociclib) in HR+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2024;84(9 Suppl.):PO2-19-10. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PO2-19-10>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – А.Л. Корниецкая*Написание текста* – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина*Сбор и обработка материала* – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова*Обзор литературы* – Ю.Б. Карагодина*Анализ материала* – Ю.Б. Карагодина*Редактирование* – Л.В. Болотина*Утверждение окончательного варианта статьи* – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина**Contribution of authors:***Concept of the article* – Anna L. Kornietskaya*Text development* – Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina*Collection and processing of material* – Sevindzh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova*Literature review* – Yulia B. Karagodina*Material analysis* – Yulia B. Karagodina*Editing* – Larisa V. Bolotina*Approval of the final version of the article* – Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina**Информация об авторах:**

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; sonrisa3n@mail.ru

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; sonrisa3n@mail.ru

Yulia B. Karagodina, Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com