

Часть 4. Терапевтические возможности при HER2-enriched-раке молочной железы: роль CDK4/6-ингибиторов
Image



Часть 4. Терапевтические возможности при HER2-enriched-раке молочной железы: роль CDK4/6-ингибиторов

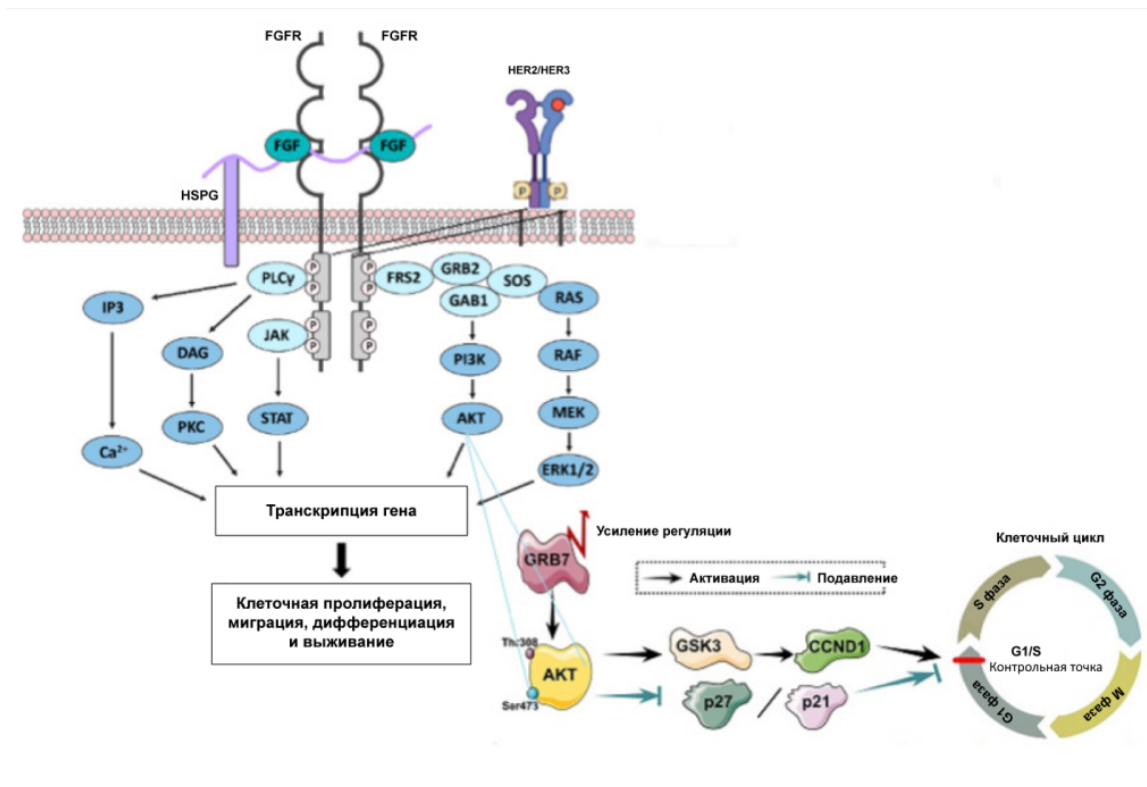
Image

Чиж Григорий Алексеевич

химиотерапевт, выпускник Высшей школы онкологии, автор телеграм-канала «Очерки фундаментальной онкологии»

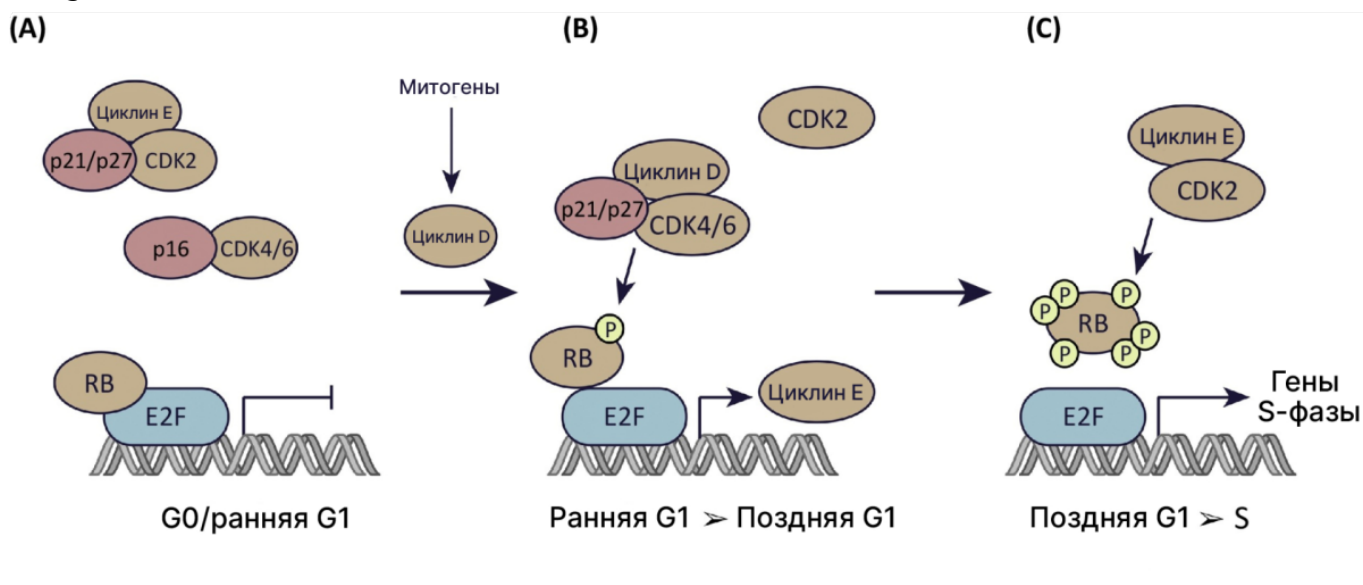
HER2-enriched (HER2-обогащенный) — это совокупность генетических нарушений. Но ряд из этих нарушений — гиперэкспрессия белка GRB7, FGFR — создают основу для резистентности к таргетной терапии, направленной на HER2-белок [1,2]. Возникает вопрос: а можем ли мы что-то еще сделать для таких пациенток в рамках лекарственной противоопухолевой терапии? Можно ли предложить что-то еще, кроме анти-HER2-терапии?

Image



Возможности CDK4/6-ингибиторов. HER2, FGFR4 и GRB7 приводят клетку к одинаковому результату — Rb1-EF2-зависимой смене фаз клеточного цикла с G1 на S. Если взглянуть на схему выше, то и сигнальные пути для этого используются одни и те же, и все они неизменно сходятся на этапе перехода из G1- в S-фазу клеточного цикла, где мы становимся свидетелями «сражения» между стражем клеточного цикла Rb1, держащим в плену эукариотический фактор 2 (E2F), и храбрыми циклинами D и E и циклин-зависимыми киназами 4, 6, 1 и 2 [3]:

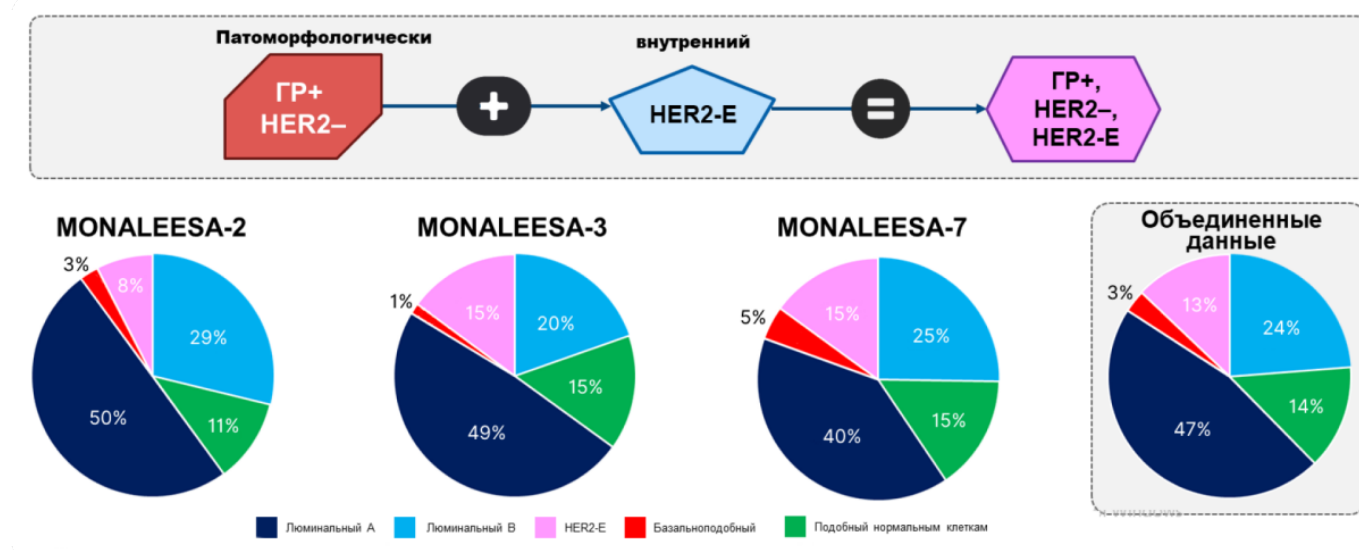
Image



Именно на этом этапе можно найти новое терапевтическое решение для пациенток с HER2-enriched-раком молочной железы. Здесь уместно снова обратить внимание на CDK4/6-ингибиторы, уже нашедшие свое применение в лечении ГР+ (гормонозависимого) рака молочной железы.

Что у нас есть сейчас. Так, рибоциклиб демонстрирует увеличение общей выживаемости при лечении пациенток с ГР+ (гормонозависимым) метастатическим раком молочной железы по данным апдейта MONALEESA-2, -3 и -7 [4,5,6]. Однако далеко не всем известно, что 13% пациенток в данных исследованиях имели фенотип опухоли HER2-enriched, о чем стало известно по данным результатов корреляционного биомаркерного анализа данных исследований [5].

Image



* Большинство проанализированных образцов опухоли (72,0%) были первичными опухолями по сравнению с метастатическими опухолями (28,0%).

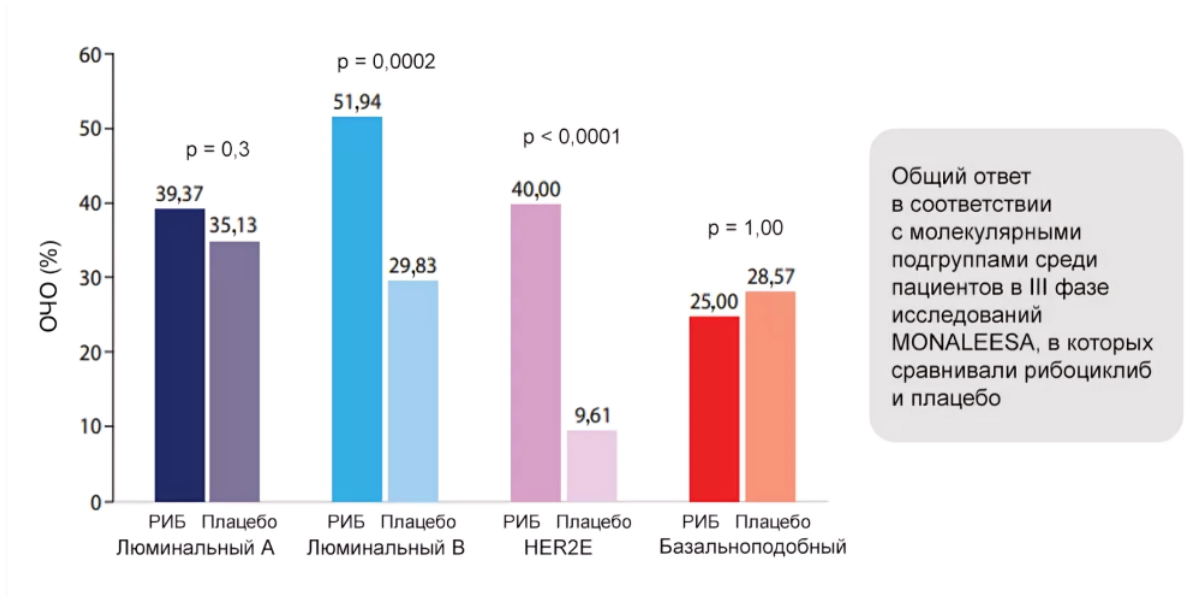
HER2- — отрицательный в отношении экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа; HER2-E — обогащенный рецепторами эпидермального фактора роста человека 2-го типа; ГР+ — гормон-рецептор-положительный.

1. Pratt A. и соавт. SABCS 2020, Аннотация GS1-04 [устная презентация].

Естественно, исследователи не ограничились констатацией факта того, что все пациентки в данных исследованиях были с люминальным подтипом. Мне было бы тоже любопытно на их месте взглянуть и оценить, какова эффективность рибоциклиба при HER2-enriched-подтипе, и на сегодняшний день у нас есть всеобъемлющие данные на этот счет.

Например, в 2020 году были известны данные объективного ответа:

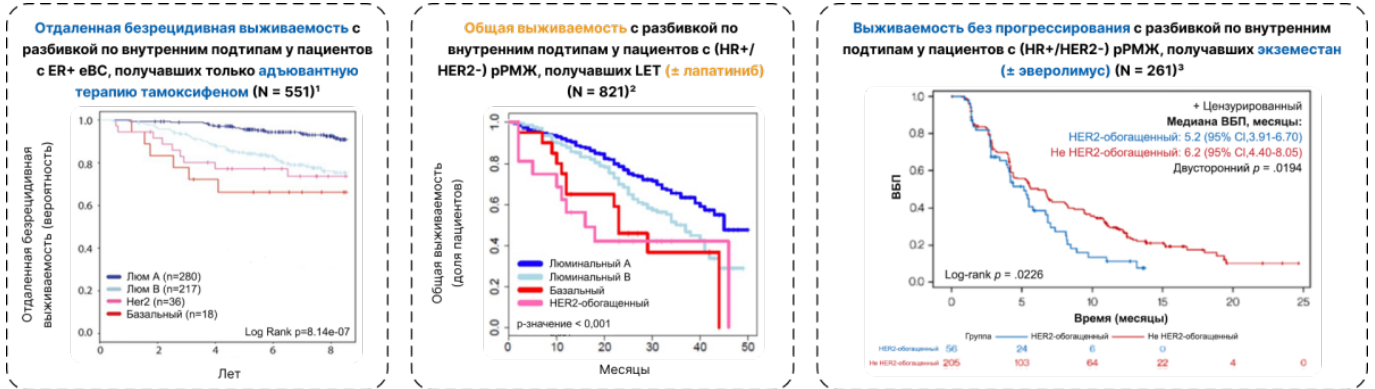
Image



Взгляните на частоту объективного ответа в группе HER2-enriched при применении только эндокринной терапии — 9%!!! Это совершенно не то, что хотелось бы видеть в рамках лечения данного заболевания.

Безусловно, мне могут возразить, что частота объективного ответа — суррогатный маркер эффективности и это не всегда коррелирует с выживаемостью. Но существующие, пусть и ограниченные, данные свидетельствуют, что и в отношении выживаемости гормонотерапия в соло-режиме при HER2-enriched — вообще не самая лучшая идея. Судите сами:

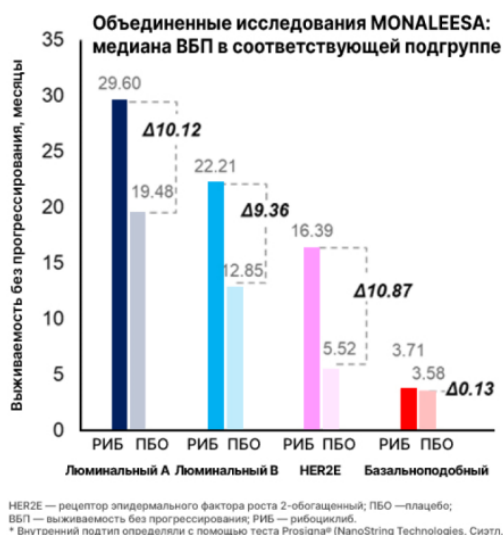
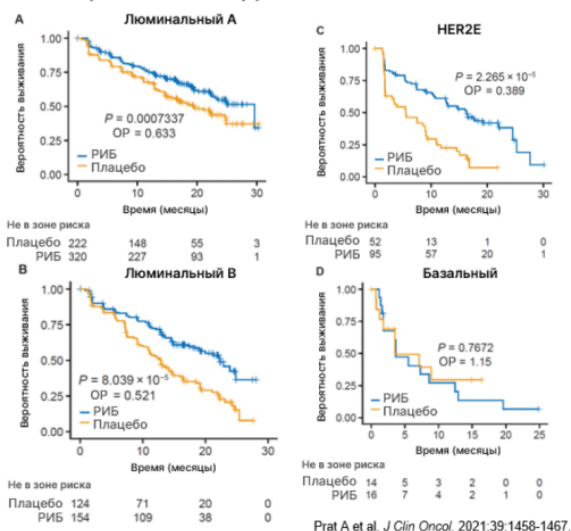
Image



Если говорить об эффективности рибоциклиба во всех подтипах, то картина следующая:

Image

- Благоприятное влияние терапии рибоциклибом на **ВБП** было особенно заметным у пациентов с подтипом HER2E.



Базальноподобный подтип достаточно скромно отвечает на терапию рибоциклибом: статистически значимых различий — что в отношении частоты объективного ответа, что в отношении безпрогрессивной выживаемости — нет. Насколько корректно говорить об этом с учетом количества пациенток с данным подтипом опухоли, включенных в анализ, — вопрос риторический. Хотя ожидаемая эффективность CDK-ингибиторов (любых) при basal-like-подтипе кажется невысокой: у трижды негативного рака свои молекулярно-генетические нюансы, а вопрос таргетной терапии при данном подтипе представляется пока весьма болезненной темой для обсуждения — кроме олапариба особых достижений таргетной терапии нет.

Исходя из данных результатов, мы видим, что перед нами также вырисовывается важный практический вывод. Безусловно, тестирование PAM50 позволяет достоверно судить о биологии опухоли молочной железы у конкретной пациентки, но делать подобное тестирование всем попросту невозможно.

С учетом того, что рибоциклиб уверенно демонстрирует эффективность в большинстве случаев заболевания (т. е. при люминальном и при HER2-enriched-подтипе), его применение позволяет нам спокойно отказаться от тестирования PAM50 при метастатическом раке молочной железы и ограничиться иммуногистохимией. Просто потому, что рибоциклиб будет демонстрировать бенефит при указанных подтипах даже в случае, если фактический подтип опухоли не соответствует тому, что выявляется при иммуногистохимии.

Рибоциклиб и выживаемость при HER2-E. А данные о выживаемости на фоне терапии рибоциклибом при HER2-enriched стали известны только в этом году на конгрессе ESMO 2022, и на них следует остановиться подробнее. Там был представлен объединенный анализ выживаемости пациентов с HR+/HER2-распространенным раком молочной железы и висцеральными метастазами, получавших рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией в исследованиях MONALEESA.

В данном анализе оценивали мВБП и мОВ с использованием методов Каплана-Мейера у пациентов с:

- висцеральными метастазами;

- метастазами в печени;
- висцеральными метастазами и ≥ 3 метастатическими очагами.

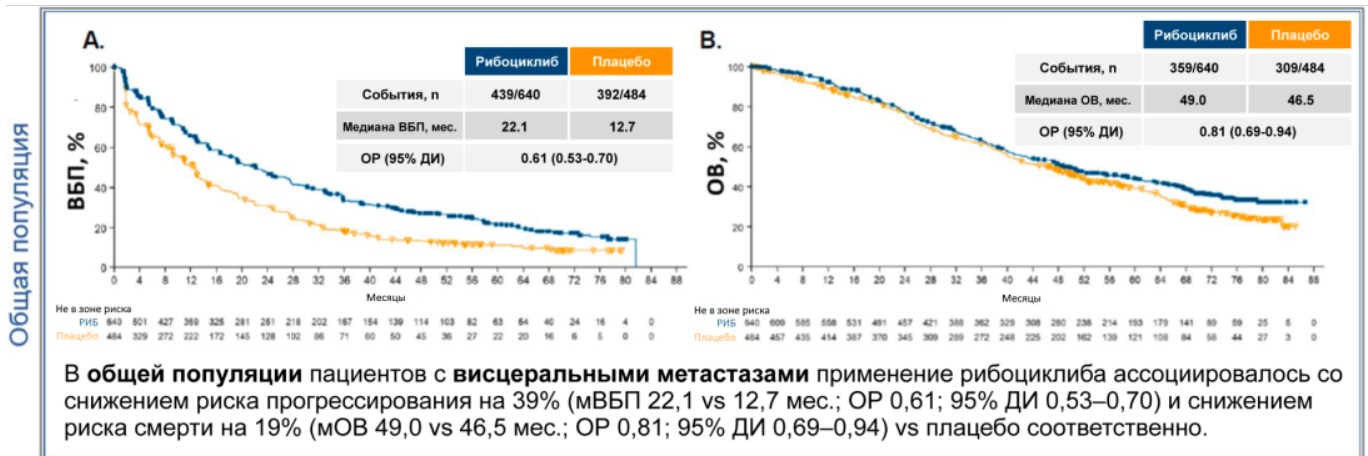
Всего были проанализированы исходы лечения 1889 пациенток, из которых:

- у 1124 пациенток (59,5%) отмечалось наличие висцеральных метастазов;
- у 498 пациенток (26,4%) имело место метастатическое поражение печени;
- у 597 пациенток (31,6%) отмечалось наличие висцеральных метастазов и ≥ 3 метастатических очагов.

Каковы же были результаты?

Image

1. Общая популяция:

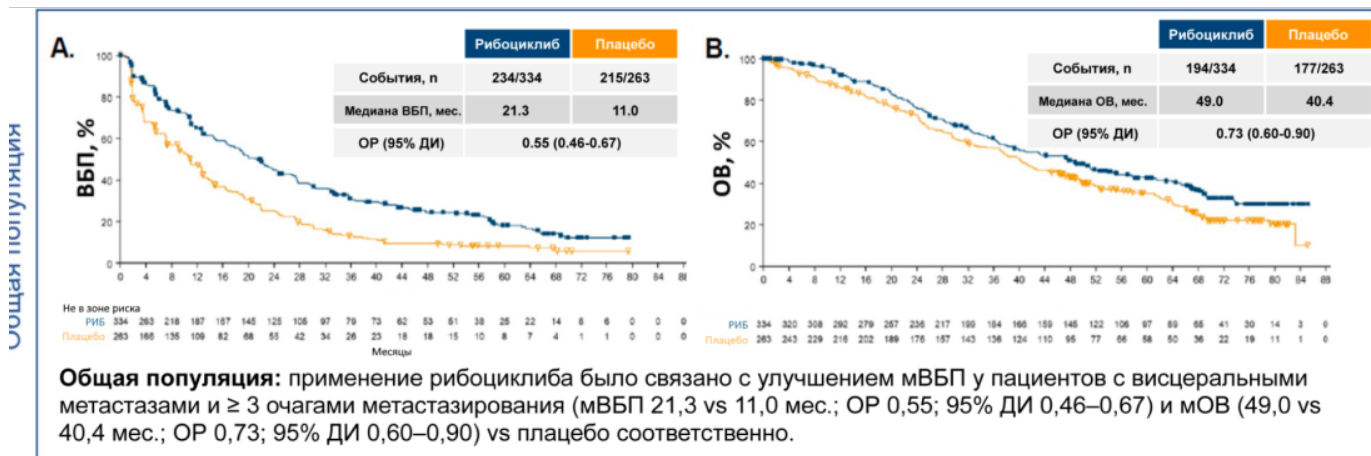


Группа пациенток, получавших рибоциклиб в рамках 1-й линии терапии:

1 ЛИНИЯ

В популяции 1-й линии применение рибоциклиба ассоциировалось с более длительной, почти на 15 месяцев, мВБП (29,6 vs 14,7 мес.; ОР 0,56; 95% ДИ 0,47–0,67) и почти на 12 месяцев дольше мОВ (63,4 vs 51,8 мес.; ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96) по сравнению с плацебо.

2. Пациентки с метастатическим поражением печени:



В том числе пациентки, получавшие лечение в рамках 1-й линии:

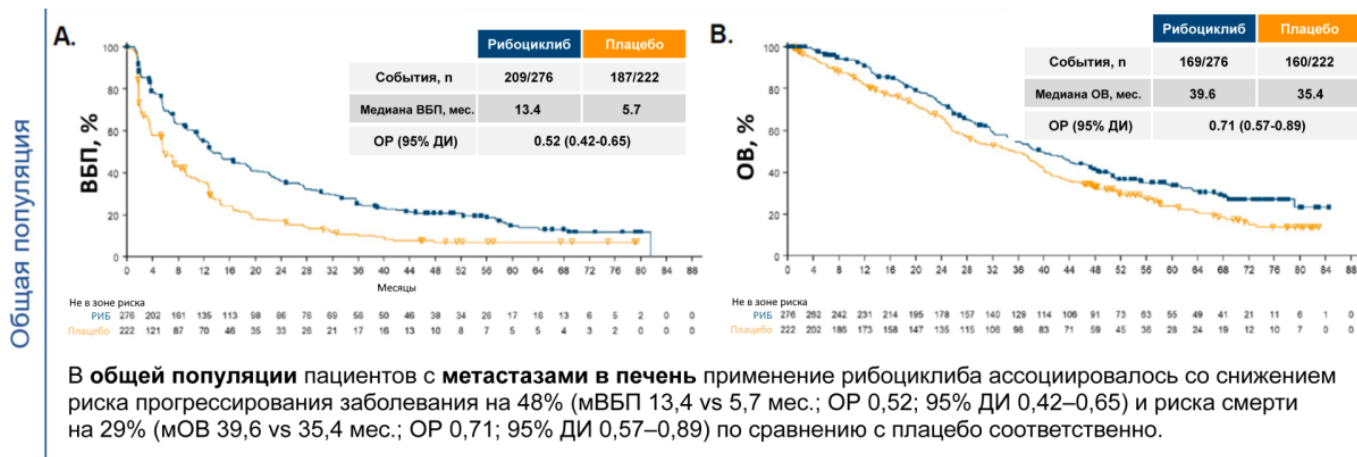
1 ЛИНИЯ

В популяции 1-й линии применение рибоциклиба было связано со значительно более длительной медианой ВБП (16,7 vs 9,8 мес.; ОР 0,55; 95% ДИ 0,41–0,74) и численно более длительной мОВ (44,2 vs 38,1 мес.; ОР 0,77; 95% ДИ 0,55–1,07) по сравнению с плацебо соответственно.

Правда, в рамках первой линии терапии мы в отношении общей выживаемости говорим пока только о тенденции к улучшению, так как различия, продемонстрированные на конгрессе в 2022 году, статистически незначимы. Хотя абсолютный бенефит в 6 месяцев тоже впечатляет.

Image

3. Пациентки с висцеральными метастазами и наличием 3 и более очагов опухолевого поражения:



В том числе пациентки, получавшие лечение в рамках 1-й линии терапии:

1 ЛИНИЯ

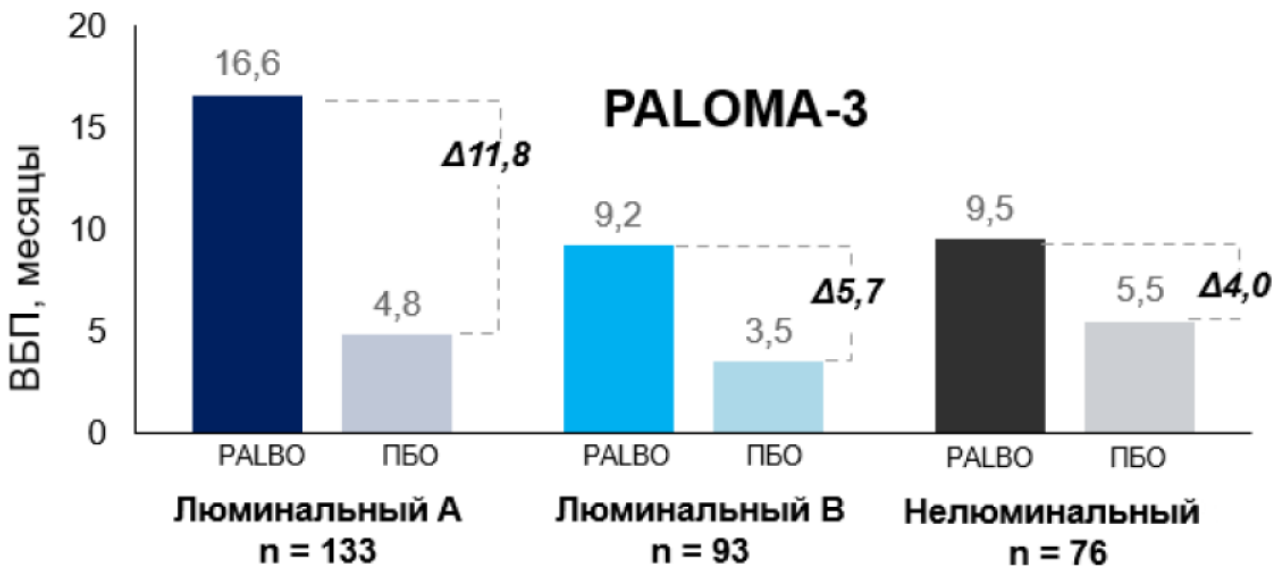
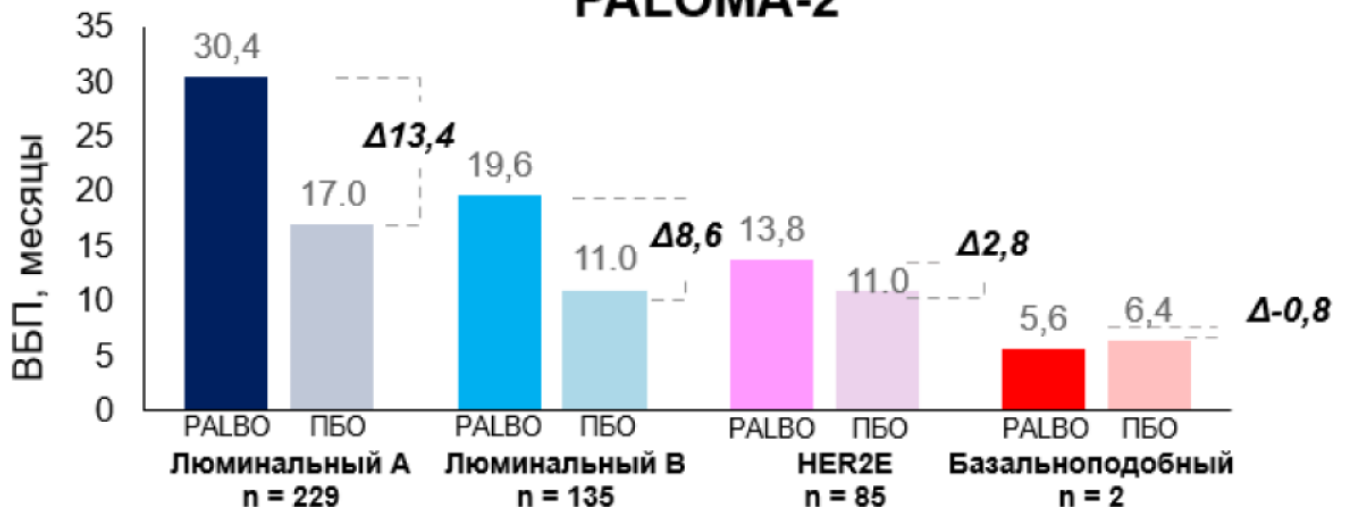
В популяции 1-й линии применение рибоциклиба было связано со значительно более длительной медианой ВБП (16,7 vs 9,8 мес.; ОР 0,55; 95% ДИ 0,41–0,74) и численно более длительной мОВ (44,2 vs 38,1 мес.; ОР 0,77; 95% ДИ 0,55–1,07) по сравнению с плацебо соответственно.

У вас наверняка мог возникнуть вопрос: а что там с палбоциклибом и абемациклибом при HER2-enriched?

Палбоциклиб. Было бы некорректно опустить данные относительно палбоциклиба. Его эффективность при различных подтипах, в том числе HER2-enriched, также оценивалась — в рамках ретроспективного объединенного анализа исследований PALOMA-2 & PALOMA-3 [7]. Но здесь чуда не случилось: эффект от палбоциклиба в HER2-enriched-подгруппе оказался скромным и статистически незначимым:

Image

PALOMA-2



Чтобы быть объективным, замечу, что в анализах исследований MONALEESA и PALOMA использовались разные методологии разделения на внутренние подтипы. С учетом ограничений панели AIMS в дифференциации между HER2-E и люминальным В-подтипом [8] это можно рассматривать как один из факторов наблюдаемой «неудачи» палбоциклиба в отношении HER2-enriched. Но меняет ли это что-то кардинальным образом? Я склонен считать, что нет.

Image

MONALEESA (объединенные) [1]

При использовании теста Prosigna/PAM50 экспрессию генов оценивали с помощью специальной кодовой панели генов, включающей 36/50 генов панели PA50.

Для того чтобы избежать возможной неточности, оценили 48 образцов отдельных опухолей с известным подтипом PAM50.



Из них отобрали 152 гена на основе их способности идентифицировать подтипы PAM50 и, используя эти гены, выполнили типирование образцов, полученных в рамках программы MONALEESA.

PALOMA-2 и PALOMA-3 [2-3]

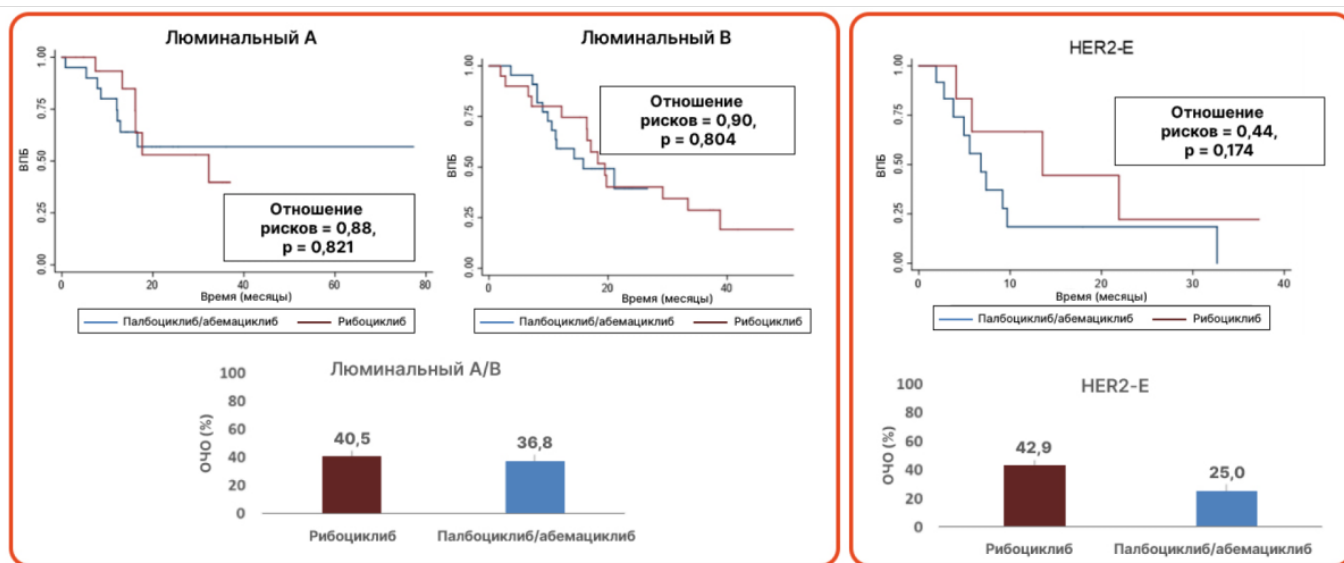
AIMS — алгоритм определения молекулярного подтипа выборочных единичных опухолей (Absolute Intrinsic Molecular Subtyping) [4].

В этом алгоритме используется набор двоичных правил сравнения экспрессии для пар генов от каждого пациента по отдельности.

В исследовании PALOMA-2 при использовании всех генов и только генов онкологической панели EdgeSeq соответствие классификации PAM50 составило 77% и 76% соответственно.

У нас также есть данные о сравнительной эффективности рибоциклиба и палбоциклиба для подтипа HER2-E, но в виде ретроспективного исследования, причем с небольшой выборкой (на 114 пациенток), представленного на ESMO в 2021 году [9]. Очевидно, что это скромные доказательства, но лучших пока нет — пациенток было слишком мало для того, чтобы получить хоть какие-нибудь значимые различия в выживаемости. Но бросается в глаза различие в частоте объективного ответа.

Image



Абемациклиб. Эффективность абемациклиба при HER2-положительном раке молочной железы оценивалась, например, в monarchER, но без анализа PAM50, что не позволяет судить об эффективности абемациклиба в данной биологической группе. А значит, существующие доказательства для HER2-enriched у нас пока есть только в

отношении рибоциклиба [10].

Что у нас будет в будущем. После появления CDK4/6-ингибиторов на арене лечения рака молочной железы, и до выхода апдейтов PALOMA-2, MONALEESA-2, вопрос выбора CDK-ингибитора был достаточно творческой задачей, ибо прямых сравнений — «лоб в лоб» — не было. Но, как бы это ни было удивительно, к 2025 году мы увидим результаты прямого сравнения рибоциклиба и палбоциклиба в контексте лечения HER2-enriched-рака молочной железы. Об этом стало известно на том же ESMO 2022, где был представлен дизайн исследования HARMONIA SOLTI-2101 / AFT-58.

Image

HARMONIA SOLTI-2101 / AFT-58:
Прямое исследование III фазы, сравнивающее рибоциклиб и палбоциклиб у пациентов с HR+/HER2-/HER2E прогрессирующим раком молочной железы

Исследование будет проходить в 80 центрах Испании, Португалии и США. Планируется включить более 500 пациентов.

Основная цель исследования - сравнить эффективность рибоциклиба и палбоциклиба у пациентов с подтипом HER2-E.

Этот молекулярно-генетический подтип представлен у 10- 20% пациентов с HR+ HER2- pRMЖ и связан с плохим ответом и низкой выживаемостью при лечении только эндокринной терапией. В этой группе пациентов ингибитор CDK4/6 рибоциклиб продемонстрировал выраженную эффективность в большом ретроспективном анализе трех клинических испытаний III фазы MONALEESA - 2/3/7

ESMO 2022

Образец ткани из метастатического очага → Анализ подтипа PROSIGNA в центральной лаборатории

- Люминальный А → Стандарт медицинского обслуживания
- Люминальный В → Стандарт медицинского обслуживания
- HER2E → РИБ + ЭТ или ПАЛ + ЭТ
- Базальноподобный → Паклитаксел

Ключевые критерии приемлемости:

- Пациенты должны быть в постменопаузе или мужчины
- Неопластический подтип Prosigna
- HR+/HER2-отрицательный РМЖ
- ≤ 1 предшествующая эндокринная терапия при распространенном раке молочной железы
- Отсутствие предшествующей компьютерной томографии при прогрессирующем раке молочной железы

Текущий статус:

- Набор в исследование HARMONIA начал в марте 2022 года
- По состоянию на 29 августа 2022 года 74 пациента прошли скрининг и 8 человек были зарегистрированы
- В общей сложности по всему миру примут участие 80 центров; 40 центров в Испании и 5 центров в Португалии в рамках сети SOLTI и 35 центров в США в рамках сети AFT
- Промежуточный анализ, по оценкам, будет проведен во II квартале 2025 года, а окончательный — во II квартале 2026 года

И, по-моему, такое стремление к индивидуализации лечения и попытка расширения ареала использования CDK-ингибиторов (как в HARMONIA SOLTI-2101 / AFT-58) — это что-то невероятное и крайне обнадеживающее одновременно. Будем с нетерпением ждать результатов.

Take home message, или Краткое содержание четырех статей, посвященных проблеме HER2-enriched-рака молочной железы

- Рак молочной железы — совокупность заболеваний с разным молекулярно-генетическим портретом.
- В настоящее время выделяют люминальные A/B-, normal-like-, HER2-enriched- и basal-like-подтипы.
- Иммуногистохимическое исследование не всегда позволяет достоверно судить о биологии рака конкретной пациентки: ИГХ-экспрессия ER или иммуногистохимическая картина трижды негативного рака не отменяет возможности того, что мы имеем дело с HER2-enriched.
- HER2-enriched лишь в половине случаев характеризуется амплификацией гена ERBB2 (HER2). В то время как амплификация HER2 может встречаться при любом биологическом подтипе.
- HER2-enriched — подтип опухоли молочной железы, в котором закономерно

прослеживается аномальная экспрессия группы генов: ERBB2, GRB7, FGFR4, BAG1, CCNE1, CDC20. Ряд из них предрасполагает к развитию как гормонорезистентности, так и резистентности к анти-HER2-терапии.

- HER2-сигналинг способствует более агрессивному поведению опухоли, в том числе инвазии и метастазированию.
- Гормонотерапия в монорежиме неэффективна при HER2-enriched. Но с учетом риска несоответствия ИГХ-картины и фактической биологии опухоли, при невозможности выполнения PAM50, пациентки рискуют получить неэффективное лечение.
- Существующие данные свидетельствуют об эффективности рибоциклиба в комбинации с гормонотерапией при большинстве биологических подтипов рака молочной железы, в том числе при HER2-enriched.
- Палбоциклиб пока не смог продемонстрировать свою эффективность при HER2-enriched-подтипе.
- К 2025–2026 году будут известны результаты прямого сравнения палбоциклиба и рибоциклиба при метастатическом HER2-enriched-раке молочной железы.
- Эффективность рибоциклиба при большинстве биологических подтипов рака молочной железы позволяет воздержаться от рутинного применения тестирования PAM50.

Прямые сравнительные рандомизированные клинические исследования ингибиторов CDK4/6 не проводились. Представленные данные следует интерпретировать с осторожностью.

Список литературы

1. Gaibar M., Novillo A., Romero-Lorca A. et al. FGFR1 Amplification and Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment in Early HER2-Positive Breast Cancer. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 20;14(2):242. doi: 10.3390/pharmaceutics14020242. PMID: 35213975; PMCID: PMC8875219.
2. Chu Pei-Yu, Yu-Ling Tai, Tang-Long Shen. 2019. "Grb7, a Critical Mediator of EGFR/ErbB Signaling, in Cancer Development and as a Potential Therapeutic Target" *Cells* 8, no. 5: 435. <https://doi.org/10.3390/cells8050435>
3. Goel S., DeCristo M.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest. *Trends Cell Biol*. 2018 Nov;28(11):911-925. doi: 10.1016/j.tcb.2018.07.002. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30061045; PMCID: PMC6689321.
4. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519.
5. Highlights in Metastatic Breast Cancer From the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium A Review of Selected Presentations From the 2020 SABCS Virtual

Symposium • December 8-11, 2020.

6. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. PMID: 34965945.
7. Turner N.C., Liu Y., Zhu Z. et al. Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1169-1178. doi: 10.1200/JCO.18.00925. Epub 2019 Feb 26. Erratum in: J Clin Oncol. 2019 Nov 1;37(31):2956. PMID: 30807234; PMCID: PMC6506420.
8. Prat A., Chaudhury A., Solovieff N. et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1458-1467. doi: 10.1200/JCO.20.02977. Epub 2021 Mar 26. Erratum in: J Clin Oncol. 2021 Nov 1;39(31):3525. PMID: 33769862; PMCID: PMC8196091.
9. O. Martínez Saez, P. Tolosa, A. Sánchez De Torre et al. 23P - CDK4/6 inhibition and endocrine therapy (ET) in the HER2-enriched subtype (HER2-E) in hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC): a retrospective analysis of real-world data. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_2): S21-S36. 10.1016/annonc/annonc503
10. Tolaney S.M., Wardley A.M., Zambelli S. et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jun;21(6):763-775. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1. Epub 2020 Apr 27. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e92. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):e472. PMID: 32353342.

778504/web/gen/03.24/1

Теги

- Онкология
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/breast-cancer/reviews/chast-4-terapevticheskie-vozmozhnosti-pri-her2-enriched-rake-molochnoy-zhelezy-rol-cdk46-ingibitorov>