

Исследование RIGHT Choice: «Правильный выбор» для пациентов с агрессивным течением гормонозависимого HER2-негативного распространенного рака молочной железы (HR+ HER2- рРМЖ)

Image



Исследование RIGHT Choice: «Правильный выбор» для пациентов с агрессивным течением гормонозависимого HER2-негативного распространенного рака молочной железы (HR+ HER2- рРМЖ)

Химиотерапия (ХТ) является стандартом лечения распространенного рака молочной железы (рРМЖ) с клинически агрессивными признаками, которые включают быстро прогрессирующее или многосимптомное течение, а также опасный для жизни висцеральный криз, требующий достижения быстрого контроля [1]. Комбинированная ХТ считается предпочтительной опцией терапии для таких пациентов, поскольку ассоциирована с более высокой частотой общего ответа (ЧОО) и более длительной выживаемостью без прогрессирования (ВБП), чем однокомпонентная ХТ [2]. Однако комбинированная ХТ может вызывать нежелательные явления (НЯ), влияющие на качество жизни пациентов.

Ингибитор CDK4/6 рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией (ЭТ) продемонстрировал статистически значимое преимущество в ВБП и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с моноЭТ в трех клинических испытаниях III фазы MONALEESA-2, -3 и -7 у пациентов с HR+ HER2- рРМЖ, включая пациентов с висцеральными метастазами и высокой опухолевой нагрузкой [3-11]. До настоящего времени не было опубликованных данных о прямом сравнении эффективности лечения ингибитором CDK4/6 + ЭТ и комбинированной ХТ у пациентов с агрессивным течением HR+ HER2- рРМЖ. На конгрессе SABCS-2022 были представлены первичные данные нового исследования RIGHT Choice («Правильный выбор»), посвященного изучению именно этого вопроса [12].

Резюме

Рандомизированное клиническое исследование II фазы RIGHT Choice — это прямое сравнение эффективности рибоциклиба в сочетании с ЭТ и комбинированной ХТ у пациентов в пре- и перименопаузе с агрессивным течением HR+ HER2- рРМЖ [12].

Результаты RIGHT Choice доказывают, что комбинация рибоциклиб + ЭТ в 1-й линии является эффективным, клинически значимым вариантом лечения пациентов с быстрым прогрессированием заболевания и висцеральным кризом [12]:

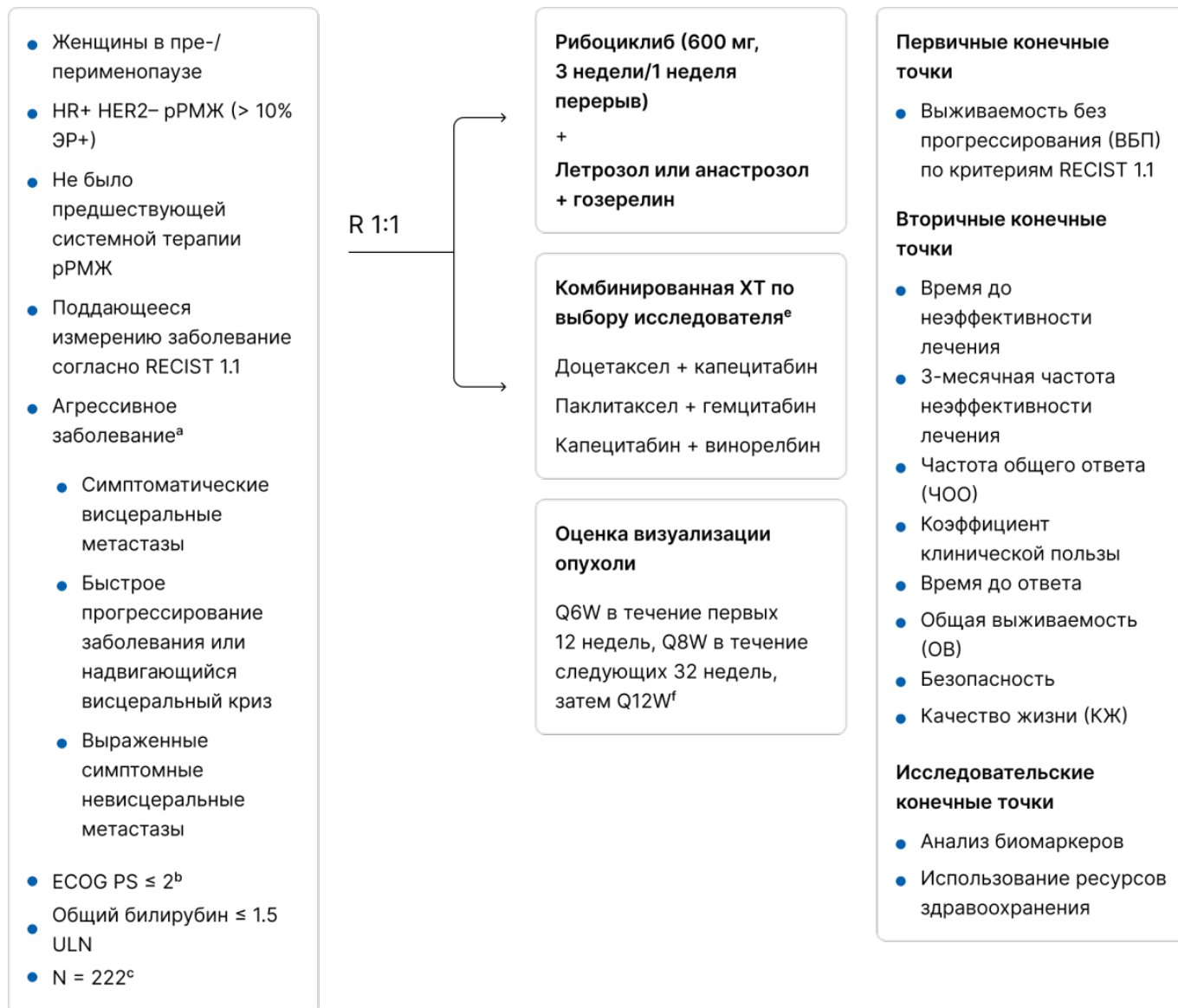
- ВБП: 24,0 мес. (рибоциклиб + ЭТ) vs 12,3 мес. (ХТ); снижение риска прогрессирования заболевания на 46% по сравнению с ХТ;
- Медиана времени до неэффективности лечения: 18,6 мес. (рибоциклиб + ЭТ) vs 8,5 мес. (ХТ);
- Общий ответ, клиническая польза и время до начала ответа сопоставимы в группах рибоциклиба + ЭТ и ХТ;
- Серьезные НЯ и прекращение терапии из-за НЯ в группе рибоциклиба + ЭТ происходили реже, чем в группе ХТ.

Дизайн исследования

RIGHT Choice — это новое рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы. Его цель — прямое сравнение эффективности рибоциклиба в сочетании с ЭТ и комбинированной химиотерапией (ХТ) у пациентов в пре- и перименопаузе с агрессивным течением HR+ HER2- рРМЖ, включая пациентов с висцеральным кризом.

В исследование было включено 222 пациентки в пре- или перименопаузе с агрессивным течением HR+ HER2- рРМЖ (т. е. с симптоматическими висцеральными метастазами, быстрым прогрессированием заболевания или выраженными симптомными невисцеральными метастазами), в том числе более 50% пациентов с висцеральным кризом по определению исследователей (рис. 1). Пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 для получения рибоциклиба + ЭТ (летрозол или анастрозол) или комбинированной ХТ по выбору врача (доцетаксел/капецитабин, паклитаксел/гемцитабин или капецитабин/винорелбин).

Image



Стратифицировано по (1) наличию или отсутствию метастазов в печень и (2) безрецидивный интервал^d < или ≥2 лет

Рисунок 1. Дизайн исследования RIGHT Choice [12]

3-месячная частота неэффективности лечения — доля пациентов, прекративших прием исследуемого препарата из-за прогрессирования заболевания, смерти по любой причине, перехода на другую противораковую терапию или прекращения лечения по причинам, не связанным с нарушением протокола или административными проблемами.

a Если комбинированная ХТ клинически показана по решению врача.

b Для пациентов с ECOG 2 плохой статус должен быть связан с РМЖ.

c Пациенты рекрутировались с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г.

d Безрецидивный интервал (БРИ) определяется как время от даты полной резекции опухоли при первичном поражении РМЖ до даты документально подтвержденного рецидива заболевания.

е Если один из комбинированных препаратов для ХТ должен был быть прекращен из-за токсичности, пациенту разрешалось продолжать прием другого, лучше переносимого препарата для ХТ (монотерапия).

f Q6W, каждые 6 недель; Q8W, каждые 8 недель; Q12W, каждые 12 недель. До прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия, прекращения наблюдения или решения пациента/опекуна.

Результаты

Базовые характеристики пациентов в двух группах, получавших исследуемые варианты терапии, были хорошо сбалансированы (табл. 1).

Таблица 1 — Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование RIGHT Choice [12]

Image

Параметр, n (%)	РИБ + ЭТ (n = 112)	Комб. ХТ (n = 110)
Медиана возраста, годы	44,0	43,0
≥ 40 лет	80 (71,4)	72 (65,5)
Раса^а		
Азиатская	60 (53,6)	58 (52,7)
Белая	51 (45,5)	52 (48,3)
Гистологическую степень злокачественности		
Grade 1	10 (8,9)	16 (14,5)
Grade 2	66 (58,9)	61 (55,5)
Grade 3	35 (31,3)	29 (26,4)
≥ 50% ЭР+	95 (84,8)	95 (86,4)
ПР+	99 (88,4)	102 (92,7)
Параметр, n (%)	РИБ + ЭТ (n = 112)	Комб. ХТ (n = 110)
Статус заболевания		
De novo	71 (63,4)	73 (66,4)
Висцеральные метастатические очаги^б		
Печень	56 (50,0)	57 (51,8)
Легкие	63 (56,3)	58 (52,7)
Печень или легкие	89 (79,5)	85 (77,3)
Агрессивное течение болезни		
Быстрое прогрессирование	23 (20,5)	18 (16,4)
Симптомные невисцеральные метастазы	15 (13,4)	16 (14,5)
Симптоматические висцеральные метастазы	74 (66,1)	76 (69,1)
Висцеральный криз^с	61 (54,5)	55 (50,0)

РИБ — рибоциклиб; ХТ — химиотерапия; ЭТ — эндокринная терапия; ЭР+ — положительный по рецепторам эстрогена; ПР+ — положительный по рецепторам прогестерона.

^а Один пациент (0,9%) в группе РИБ был афроамериканцем.

^б У одного и того же пациента может быть несколько висцеральных метастатических

очагов.

с На основании критериев, соответствующих рекомендациям ABC3 и NCCN, которые были доступны на момент дизайна исследования.

Рибоциклиб + ЭТ в 1-й линии терапии продемонстрировал статистически значимое улучшение ВБП на 1 год и снижение риска прогрессирования заболевания на 46% по сравнению с комбинированной ХТ: 24,0 мес. vs 12,3 мес. (ОР 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79) (рис. 2). Подгрупповой анализ выявил преимущество в ВБП у пациентов, получавших рибоциклиб + ЭТ, по сравнению с комбинированной ХТ, в большинстве исследованных подгрупп (рис. 3).

Image

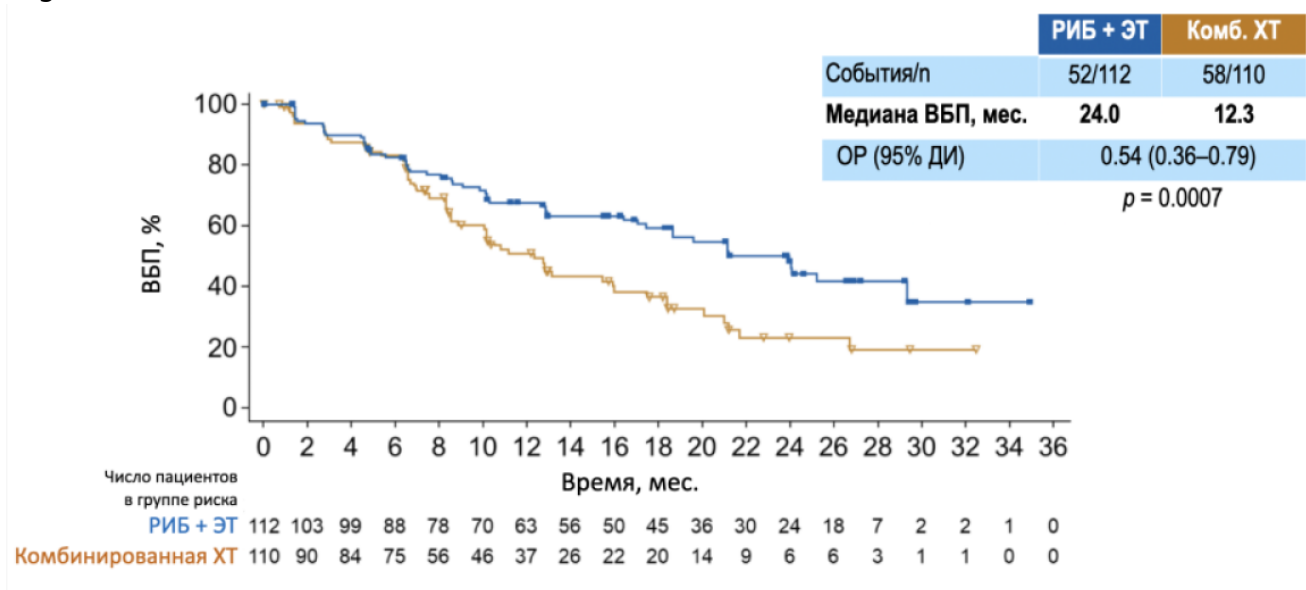


Рисунок 2. ВБП пациентов с агрессивным течением HR+ HER2- pPMЖ в исследовании RIGHT Choice [12]

Примечание.

Синяя кривая — группа, получавшая рибоциклиб + ЭТ, оранжевая кривая — группа, получавшая комбинированную ХТ.

Image

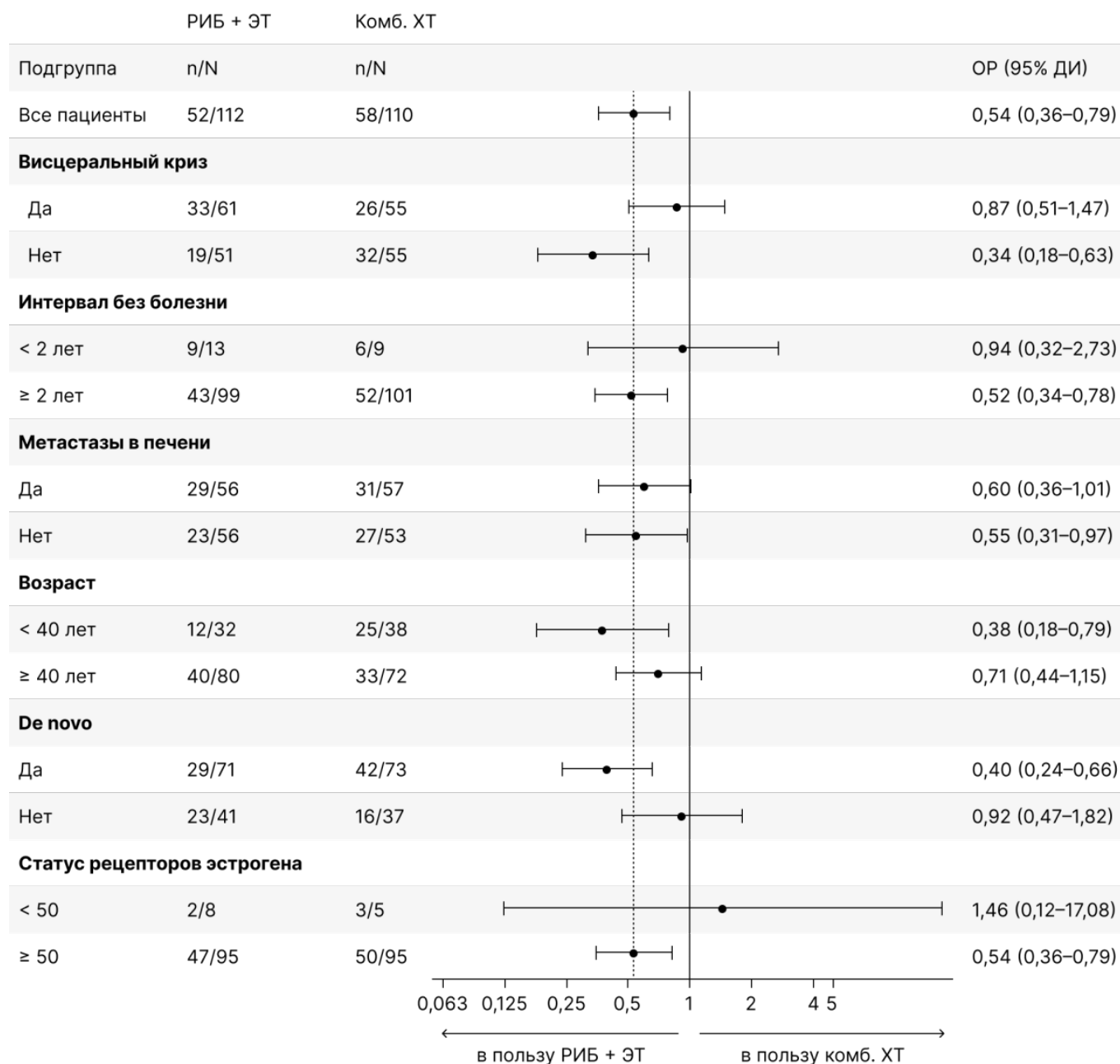


Рисунок 3. Подгрупповой анализ ВБП пациентов с агрессивным течением HR+ HER2-рРМЖ в исследовании RIGHT Choice [12]

Медиана времени до неэффективности лечения в группе рибоциклиба + ЭТ была значимо больше, чем в группе комбинированной ХТ: 18,6 мес. vs 8,5 мес. (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63) (рис. 4). Частота неэффективности лечения через 3 месяца в группе рибоциклиба + ЭТ была примерно вдвое меньше (11,6%; 95% ДИ 6,3–19,0), чем в группе, получавшей комбинированную ХТ (21,8%; 95% ДИ 14,5–30,7).

Image

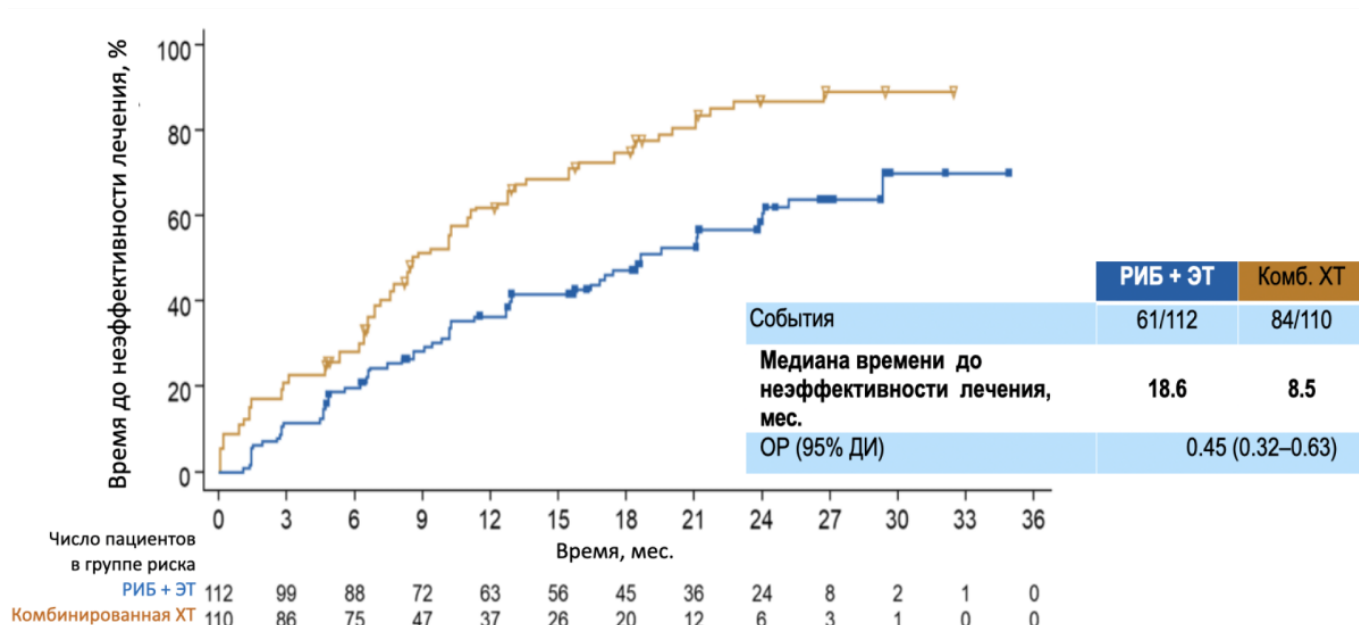


Рисунок 4. Время до неэффективности лечения пациентов с агрессивным течением HR+ HER2- pPMЖ в исследовании RIGHT Choice [12]

Примечание.

Синяя кривая — группа, получавшая рибоциклиб + ЭТ, оранжевая кривая — группа, получавшая комбинированную ХТ.

Частота общего ответа, коэффициент клинической пользы и время до начала ответа оказались сопоставимы в группах рибоциклиба + ЭТ и комбинированной ХТ:

Частота общего ответа

Image

65,2%

Рибоциклиб + ЭТ

4,9 мес.

Медианное время ответа

60,0%

Комбинированная ХТ

3,2 мес.

Медианное время ответа

80,4 vs 72,7%

Коэффициент клинической пользы

У пациентов, получавших рибоциклиб + ЭТ, наблюдались такие же нежелательные явления (НЯ), как и в исследованиях MONALEESA, в то время как комбинированная ХТ была связана с более высокой частотой побочных эффектов, влияющих на качество жизни [3–8]. Нейтропения и лейкопения были наиболее частыми НЯ у пациентов, получавших рибоциклиб + ЭТ. Комбинированная ХТ была ассоциирована с более

частым возникновением НЯ, влияющих на качество жизни пациентов (тошнота, алопеция, рвота, утомляемость, диарея), по сравнению с рибоциклибом + ЭТ (рис. 5). В целом у пациентов в группе рибоциклиба + ЭТ реже возникали серьезные НЯ и прекращение терапии из-за НЯ по сравнению с пациентами в группе комбинированной ХТ [12].

Image

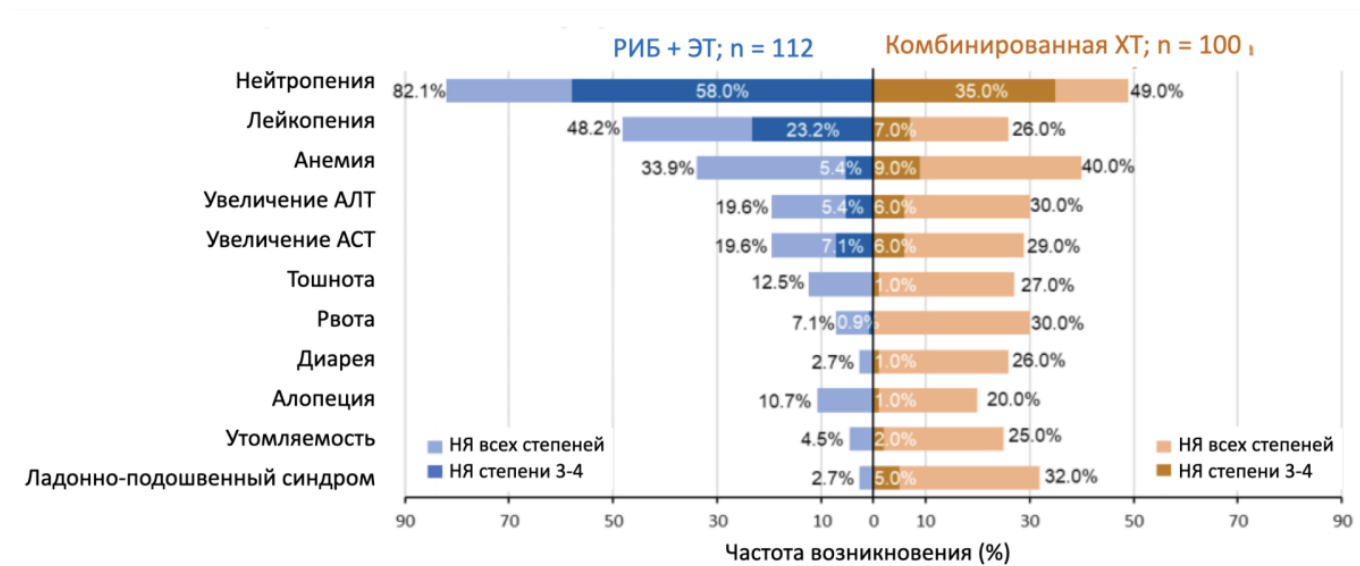


Рисунок 5. Нежелательные явления у пациентов с агрессивным течением HR+ HER2-рРМЖ в исследовании RIGHT Choice [12]

Примечание.

Синие столбцы — группа, получавшая рибоциклиб + ЭТ, оранжевые столбцы — группа, получавшая комбинированную ХТ.

Заключение

Исследование RIGHT Choice доказывает, что рибоциклиб + ЭТ в 1-й линии является эффективным, клинически значимым вариантом лечения пациентов с агрессивным HR+ HER2- рРМЖ, который устраняет необходимость применения более токсичной комбинированной ХТ.

Список литературы

1. Cardoso F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2005;10 Suppl 3:20-29. doi: 10.1634/theoncologist.10-90003-20
3. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
4. Slamon D.J. 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. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
5. Hortobagyi G.N. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709

6. Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765
7. Slamon D.J. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2020;382:514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
8. Hortobagyi G.N. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663
9. Hortobagyi G.N. et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). Ann Oncol. 2021;32(suppl_5):S1283-S1346. doi: 10.1016/annonc/annonc74
10. Tripathy D. et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Cancer Res 2021;81(4_Supplement):PD2-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
11. Slamon D.J. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-1024. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
12. Lu Y.S. et al. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Presented at the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 6-10, 2022. Abstract #GS1-10.

778504/web/gen/03.24/1

Теги

- Онкология
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/issledovanie-right-choice-pravilnyy-vybor-dlya-pacientov-s-agressivnym-techeniem-gormonozavisimogo-her2-negativnogo-rasprostranennogo-raka-molochnoy-zhelezy-hr-her2-rrmzh>