

Д.А. Филоненко¹, А.В. Белогурова¹, А.В. Султанбаев^{2,3}, К.В. Меньшиков^{2,3}, Ш.И. Мусин^{2,3},
И.А. Фокин¹, Л.Г. Жукова¹

Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения

¹ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан,

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан

Актуальность. Активирующие мутации в гене *PIK3CA* при гормонозависимом HER2-негативном (HR+HER2-) метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) ассоциированы с повышенной частотой метастазирования в головной мозг (ГМ). Данные об эффективности таргетных препаратов при метастатическом поражении головного мозга, особенно при активных симптомных метастазах, ограничены, поскольку в клинические исследования включают, как правило, пациентов со стабильными очагами в ГМ после проведённой ранее лучевой терапии.

Описание случаев. В данной статье представлены два клинических наблюдения применения комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациенток с HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* с метастазами в ГМ. В первом клиническом наблюдении пациентка с множественными метастазами в головном мозге, легких, печени и костях скелета получала алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 5 линии лечения в течение 9 мес. Зарегистрирован полный регресс метастаза в лобной доле, стабилизация других интра- и экстракраниальных очагов без проведения лучевой терапии. Во втором случае пациентка с множественными метастазами в ГМ, легких и костях скелета получала алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 9 линии терапии в течение 18+ мес со стабилизацией метастазов в ГМ и частичным регрессом по экстракраниальным проявлениям заболевания. До проведения лекарственной терапии пациентке была проведена дистанционная лучевая терапия на весь ГМ, однако длительное, в течение 10 мес, уменьшение метастазов в ГМ после проведения ДЛТ, может свидетельствовать о противоопухолевой активности алпелисиба в комбинации с фул-

вестрантом на метастазы в ГМ. Переносимость терапии в обоих случаях была удовлетворительной. У одной пациентки выполнено снижение дозы алпелисиба на один дозовый уровень в связи с тошнотой 2 степени, у второй — коррекции дозы не потребовалось.

Выводы. Представленные случаи демонстрируют эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом при метастазах в головном мозге.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-негативный метастатический рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, метастазы в головной мозг, алпелисиб

Для цитирования: Филоненко Д.А., Белогурова А.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Фокин И.А., Жукова Л.Г. Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения. Вопросы онкологии. 2023;69(1):135-142. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-135-142

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место, после рака лёгкого, по частоте метастазирования в головной мозг (ГМ) и составляет 10-16% [1]. Частота метастазирования в ГМ при РМЖ зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли: при тройном негативном подтипе — до 50%, при HER2-позитивном — более половины случаев, а при гормонозависимом HER2-негативном (HR+HER2-) метастазы в ГМ встречаются, практически, в три раза реже, всего в 10-15% случаев [2].

Вне зависимости от подтипа РМЖ с метастазами в ГМ характеризуется плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) после

выявления метастазов в ГМ составляет в среднем 7,9 мес (95% ДИ: 7,2-8,4) суммарно для всех подтипов РМЖ и 7,1 мес (95% ДИ: 6,3-7,9) для HR+HER2– РМЖ [3].

В подавляющем большинстве случаев (до 70%), при метастазах РМЖ в ГМ вне зависимости от подтипа выявляется активация сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR [4]. Одной из причин активации этого пути являются мутации в гене *PIK3CA*, вызывающие гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [5-7]. По данным Международного регистра, частота встречаемости мутаций *PIK3CA* у пациентов с HR+ HER2– мРМЖ по всему миру составляет в среднем 40,5% [8]. В России по разным оценкам она составляет от 32 до 37,2% [8, 9]. Наличие *PIK3CA*-мутаций при HR+HER2– мРМЖ является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциирующимся с агрессивным течением заболевания, развитием резистентности к гормональной терапии и сокращением продолжительности жизни [10-14]. Кроме того, в последние годы появились данные, которые свидетельствуют, что активирующие мутации в гене *PIK3CA* при HR+HER2– РМЖ ассоциированы с повышенной частотой метастазирования в ГМ. Так при ретроспективном изучении 307 образцов HR+ опухолей было выявлено, что метастазы в ГМ у пациентов с мутациями в опухоли в гене *PIK3CA* встречались значительно чаще, чем без мутаций: 30,8% против 17,1%; $P=0,0049$ [15].

Из-за ограниченной способности лекарственных препаратов проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) ведущим методом терапии при лечении пациентов с метастазами в ГМ, остаются локальные варианты воздействия — дистанционная и стереотаксическая лучевая терапия (ДЛТ и СтЛТ) и/или хирургическое вмешательство. Результаты доклинических исследований позволяют рассчитывать на то, что таргетная терапия, направленная на ингибирование сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR, может оказаться эффективной при лечении РМЖ с метастазами в ГМ [16].

Апеллисиб селективно ингибирует киназу PI3K и может применяться как в первой, так и в последующих линиях терапии РЭ+HER2– мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*. Апеллисиб в комбинации с фулвестрантом зарегистрирован в России и 50 других странах мира на основании результатов клинического исследования III фазы SOLAR-1, в котором этот препарат продемонстрировал удвоение медианы ВВП (11,0 мес против 5,7 мес) и увеличение ОВ на 14,4 мес в подгруппе пациентов с метастазами в печени и лёгких [16-18]. Однако данные об эффективности апеллисиба при лечении пациентов с активными

метастазами в ГМ практически отсутствуют, поскольку в исследованиях BYLIEVE, SOLAR-1, как и в большинстве клинических исследований, разрешалось включать пациентов со стабильными метастазами в ГМ, т. е. тех, которым балы проведена лучевая терапия и/или хирургическое лечение по поводу метастатического поражения ГМ [18, 19]. Поэтому по результатам клинических исследований трудно дифференцировать эффект от применения апеллисиба и ЛТ.

В такой ситуации особое значение имеют клинические наблюдения, на которые можно опираться для принятия решения о назначении терапии апеллисибом при метастазах HR+HER2– РМЖ в ГМ. Batalini и соавт. опубликовали четыре клинических наблюдения, в которых был отмечен объективный ответ на терапию апеллисибом со стороны очагов в ГМ [20]. В нашей работе мы рассматриваем два клинических наблюдения применения апеллисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с HR+HER2– мРМЖ с метастазами в ГМ, в опухолях которых была выявлена мутация в гене *PIK3CA*. Обе пациентки дали согласие на публикацию приводимой информации и изображений.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентке А. 1959 г.р. (42 года на момент установки диагноза) в 2001 г. по поводу рака левой молочной железы pT1N0M0 выполнена секторальная резекция, адьювантная терапия не проводилась в связи с отказом пациентки. При исследовании выявлен инвазивный протоковый рак 2 степени злокачественности без экспрессии рецепторов эстрогенов и HER2, но со слабой экспрессией рецепторов прогестерона.

В 2004 г. отмечено прогрессирование заболевания, появление метастазов в костях. С апреля 2004 г. по февраль 2005 г. проводилась только терапия золедроновой кислотой без противоопухолевого лечения, от проведения противоопухолевого лечения пациентка отказалась. В феврале 2005 г. отмечен рост метастазов в костях, по поводу чего проведено 3 цикла химиотерапии (ХТ) доцетакселом на фоне терапии золедроновой кислотой. В связи с развитием полинейропатии 2 степени терапия доцетакселом была прекращена.

В марте 2006 г. отмечено прогрессирование болезни появление метастазов в лёгких, в связи с чем до 2016 г. (в течение 10 лет) проводилась терапия, включающая анастрозол и капецитабин (несмотря на то, что данный режим не входит в клинические рекомендации, пациентке по месту жительства было назначено одновременное применение анастрозола и капецитабина, лечение было завершено самостоятельно, без прогрес-

сирования заболевания). Терапия золедроновой кислотой была продолжена. В связи с болевым синдромом проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на кости таза, на фоне которой был достигнут обезболивающий эффект.

В январе 2017 г. отмечено прогрессирование болезни — рост метастазов в лёгких, костях. Проводилась ХТ гемцитабином в комбинации с паклитакселом до мая 2017 г., на фоне которой достигнута стабилизация болезни.

В июле 2017 г. продолжился рост метастазов в лёгких. С июля 2017 г. по февраль 2021 г. (43 мес) проводилась гормонотерапия фулвестрантом в комбинации с таргетной терапией ингибитором CDK4/6 палбоциклибом. На фоне терапии отмечена стабилизация болезни.

В 2020 г. выполнена биопсия метастаза в печени. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлен инвазивный протоковый рак без экспрессии рецепторов эстрогенов, HER2 и слабо выраженной экспрессией рецепторов прогестерона. Несмотря на отсутствие подтверждения экспрессии рецепторов эстрогенов, течение заболевания позволяло рассматривать данный клинический случай как HR+ РМЖ. Выполнено молекулярно-генетическое исследование первичной опухоли (резекция молочной железы в 2001 г.), при котором выявлена мутация гена *PIK3CA* E542K в 9 экзоне.

В январе 2021 г. пациентка обратилась в МКНЦ им. А.С. Логинова. По данным компьютерной томографии, выявлено прогрессирование болезни, рост метастазов в легких до 38 мм с тенденцией к слиянию, выявлены метастазы печени до 13 мм, множественные метастазы в костях. По данным МРТ головного мозга, метастазы в головном мозге, в правом полушарии мозжечка, в левой лобной доле. Отмечено повышение опухолевых маркеров СА 125 до 746 Ед/мл, СА 15-3 до 2094 Ед/мл, РЭА до 218 нг/мл. С января 2021 г. начат приём алпелисиба (300 мг/сут р.о.) в комбинации с фулвестрантом (500 мг внутримышечно в 1, 15 дни, далее каждые 28 дней).

До начала терапии алпелисибом у пациентки был оценен риск гипергликемии [21]: индекс массы тела 24 кг/м², глюкоза плазмы натощак 4,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,0%, что позволило отнести пациентку к группе низкого риска развития гипергликемии при терапии алпелисибом. В связи с этим терапия алпелисибом была начата без профилактического применения гипогликемических препаратов. Одновременно с терапией алпелисибом с целью профилактики кожной токсичности был начат приём цитеризина в дозе 1 мг/сут. На фоне терапии отмечена гипергликемия 1 сте-

пени, в связи с чем был назначен метформин в дозе 2000 мг/сут. При динамическом контроле уровень глюкозы крови 5,4-6,8 ммоль/л. На фоне проводимой терапии пациентка отмечала периодическую тошноту, эпизоды рвоты, снижение аппетита. Эмпирическим путем была выявлена связь побочных эффектов со стороны ЖКТ с метформином. Проведена замена метформина на линаглиптин 5 мг/сут. Однако и после сменны гипогликемического препарата периодические жалобы на тошноту, снижение аппетита сохранялись, в связи с чем доза алпелисиба была снижена до 250 мг/сут. На фоне коррекции дозы вышеуказанные жалобы полностью купировались.

В феврале 2021 г. (через 1 мес терапии) отмечено улучшение общего состояния, уменьшение симптомов астении и снижение опухолевых маркеров практически в два раза: СА 15-3 с 2094 до 1308 Ед/мл, СА 125 с 746 до 448 Ед/мл, РЭА с 218 до 178 нг/мл.

В июне 2021 г. при контрольном обследовании отмечена стабилизация болезни. Отдельно следует отметить эффект лечения со стороны метастазов в головном мозге. В июне 2021 г. по данным МРТ отмечено исчезновение определяемого ранее метастаза в левой лобной доле, в правом полушарии мозжечка сохранялся контрольный метастаз до 0,4 см (рис. 1).

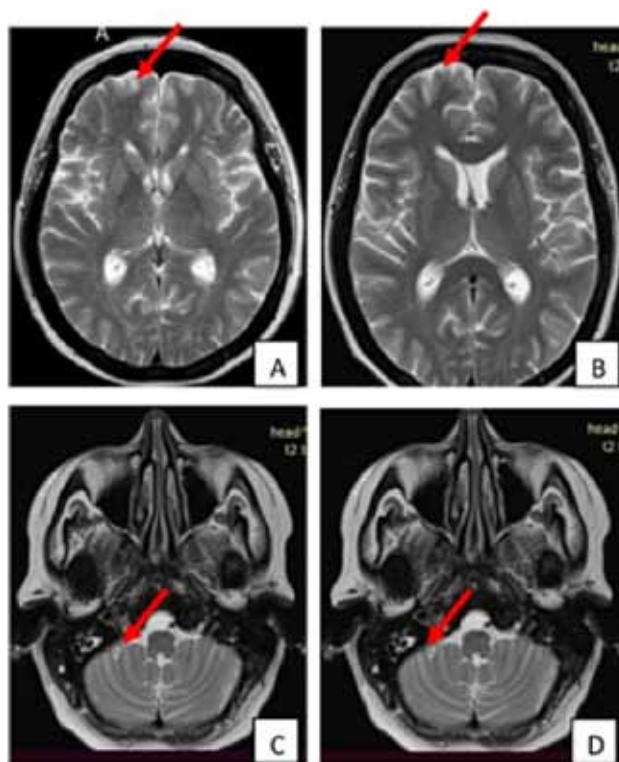


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением, аксиальный срез, в динамике январь 2021 (А, С) и июнь 2021 (В, D): метастазы в головном мозге (красная стрелка), А — контрольный метастаз в левой лобной доле; В — контрольный метастаз не определяется; С, D — контрольный метастаз в правом полушарии мозжечка

В октябре 2021 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени и лёгких; при этом следует отметить, что метастазы в головном мозге оставались стабильными. Планировалось проведение химиотерапии, начать которую не удалось, так как в декабре 2021 г. пациентка умерла от COVID 19-ассоциированной пневмонии.

Продолжительность жизни пациентки с метастатическим РМЖ составила практически 17 лет, а с момента выявления метастазов в ГМ — 11 мес.

Таким образом, пациентка получила алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 5 линии лекарственного лечения. Длительность терапии составила 9 мес. Отдельного внимания заслуживает зарегистрированный эффект со стороны интракраниальных проявлений болезни — исчезновение метастаза в лобной доле, что свидетельствует о противоопухолевой активности алпелисиба с фулвестрантом и при метастатическом поражении центральной нервной системы (ЦНС). Полученные данные представляют особый клинический интерес, так как пациентке не проводилась ЛТ на метастазы в головном мозге, и мы имеем возможность оценить непосредственное влияние комбинации с алпелисибом на интракраниальные проявления РМЖ.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентке М., 1955 г. р. (56 лет на момент установки диагноза), в июне 2011 г. по поводу рака левой молочной железы pT2N0M0 выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена инвазивная протоковая карцинома G2, люминальный А подтип, РЭ ++++, РП +++, HER2отрицательный, Ki67 — 15%. До декабря 2013 г. проводилась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном.

В декабре 2013 г. при плановом обследовании по данным КТ органов грудной клетки выявлены метастазы в легких (через 31 мес после первичного лечения). С декабря 2013 по апрель 2015 гг., в течение 16 мес проводилась гормонотерапия анастрозолом.

В апреле 2015 г. появились жалобы на одышку, кашель и слабость, по данным КТ грудной клетки отмечается отрицательная динамика в виде роста и появления множественных метастатических очагов в легких. С апреля по июль 2015 г. проведено 6 циклов ХТ в режиме АС (доксорубин + циклофосфамид), на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в лёгких, достигнут частичный регресс. С июля 2015 г. по январь 2016 г. проводилась гормоноте-

рапия эксеместаном. В январе 2016 г. отмечено нарастание одышки и появление выраженного болевого синдрома в поясничной области. По данным КТ от января 2016 г. зарегистрировано увеличение размеров очагов в легких, выявлен литический метастаз в теле четвертого поясничного позвонка. С февраля по март по поводу болевого синдрома проводилась дистанционная лучевая терапия на поясничный отдел позвоночника РОД 1,5 Гр до СОД 30 Гр. Начата терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота). На фоне проведённой терапии достигнут обезболивающий эффект.

В марте 2016 г. отмечен рост метастазов в лёгких, с марта по июль 2016 г. проведено 6 циклов химиотерапии доцетакселом с эффектом, далее был назначен фулвестрант, терапия которым проводилась до января 2018 г. (17 мес). При контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ от января 2018 г., отмечалась разнонаправленная динамика очагов в легких, в связи с чем к терапии фулвестрантом был добавлен палбоциклиб.

В ноябре 2019 г. пациентка отметила одышку и боли в левой верхней конечности. По данным ПЭТ/КТ, отмечена отрицательная динамика в виде появления новых метастатических очагов литического характера, что было расценено как прогрессирование болезни с учётом характера метастазов. В связи с ростом метастатического очага в левой плечевой кости и высоким риском перелома с декабря 2019 г. по январь 2020 г. проводилась ДЛТ на метастатический очаг в левой плечевой кости с суммарной дозой облучения 30 Гр. Параллельно с ДЛТ с января по март 2020 г. выполнено 8 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м². В марте 2020 г. ввиду развития выраженной гематологической токсичности лечение паклитакселом было отменено.

С апреля по январь 2021 г. проводилась терапия рибоциклибом в комбинации с ингибиторами ароматазы. В январе 2021 г. по данным ПЭТ/КТ отмечалась стабилизация заболевания в легких, при этом в головном мозге выявлена аметаболическая зона пониженной плотности, в связи с чем было выполнено МРТ головного мозга. По данным МРТ головного мозга в веществе полушарий выявлены очаги кистозной структуры округлой формы без наличия перифокального отёка, наибольшие очаги расположены в правом полушарии мозжечка, размерами 35×36 мм и 16×25 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество (рис. 2, А).

В феврале 2021 г. проведена паллиативная ДЛТ на весь объем головного мозг в разовой дозе 3 Гр, 5 фракций в неделю, всего 10 фракций. В феврале 2021 г. выполнена торакоскопическая биопсия метастатического очага в легких, выявлена мутация гена *PIK3CA* (E542K в 9 экзоне).

С апреля 2021 г. начат приём алпелисиба 300 мг/сут в комбинации с фулвестрантом. Следует сказать, что у этой пациентки риск развития гипергликемии оценен не был, и в течение первой же недели терапии было отмечено развитие гипергликемии 2 степени, назначен метформин с постепенной эскалацией дозы до 2000 мг/сутки и, в дальнейшем, добавлен эмпаглифлозина в дозе 25 мг, что позволило добиться коррекции уровня глюкозы крови. По данным ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой 06.08.2021 г. отмечено уменьшение размеров образования в правом полушарии мозжечка до 19×15 мм (ранее 32×33 мм), уменьшение размеров очагов в легких со снижением уровня метаболической активности ФДГ, таргетно: — S9 правого легкого до 11×9 мм, SUVmax 0,72 (ранее 16×14 мм, SUVmax 2,7); — S5 левого лёгкого до 13×10 мм, SUVmax 0,55 (ранее 14×15 мм, SUVmax 4,49).

С 10 октября по 10 декабря 2021 г. пациентка находилась на лечении в связи с коронавирусной инфекцией, клинически после выписки пациентка продолжала отмечать выраженную слабость, а также одышку. Лечение алпелисибом и фулвестрантом на период коронавирусной пневмонии и реконвалесценции было приостановлено.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) от 10.12.2021 г. в сравнении с ПЭТ/КТ от 06.08.2021 г. отмечено увеличение размеров и активности метастазов в лёгких, появление новых единичных очагов, а также рост активности ранее выявленных метастазов в костях.

Учитывая ограниченность возможных лекарственных опций у этой пациентки с 13 декабря 2021 г. пациентке возобновлена противоопухолевая терапия алпелисибом в комбинации с фулвестрантом в прежнем режиме. На фоне проводимой терапии отмечено клиническое улучшение общего состояния пациентки. По данным МРТ головного мозга от декабря 2021 г., отмечено уменьшение метастазов в головном мозге (рис. 2, В).

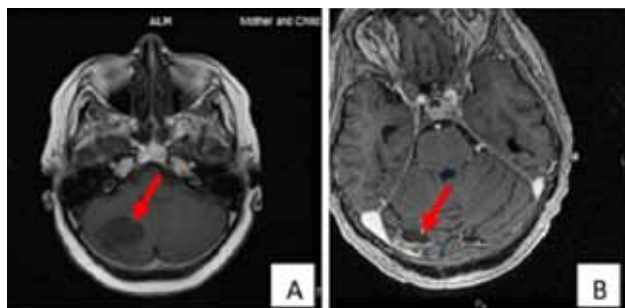


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, аксиальный срез, А (январь 2021 г.): контрольный очаг в правом полушарии мозжечка (красная стрелка), размерами 35×36 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество (А); В (декабрь 2021 г.): контрольный очаг в правом полушарии мозжечка (красная стрелка) неправильной формы, с наличием солидного компонента по периферии, без наличия перифокального отёка, размерами 24×14 мм (В)

Достигнутый контроль над проявлениями болезни, как интра-, так и экстракраниальными сохраняется по настоящее время. При контрольном обследовании в июле 2022 г., по данным ПЭТ/КТ и МРТ головного мозга, отмечается частичная регрессия, уменьшение размеров контрольных очагов в лёгких, костях, метастазы в головном мозге без динамики. Длительность терапии на момент подготовки к публикации (к сентябрю 2022 г.) составляет 18+ мес.

Несмотря на позднюю линию терапии (7-я линия по поводу метастатического процесса), длительность лечения алпелисибом в комбинации с фулвестрантом составила 18+ мес. На фоне терапии отмечено достижение длительного контроля болезни.

Отдельно следует отметить противоопухолевую активность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом при интракраниальных метастазах. В данном клиническом наблюдении, в отличие от приведенного нами ранее, была проведена лучевая терапия на весь ГМ, в связи с чем трудно дифференцировать ответ на лучевую и лекарственную терапию. Однако сроки реализации противоопухолевого ответа: сохраняющееся уменьшение размеров контрольных метастазов в ГМ через 10 мес после завершения лучевой терапии свидетельствуют о противоопухолевой активности алпелисиба в комбинации с фулвестрантом на метастазы в ГМ.

Обсуждение

Известно, что во время прогрессирования опухоли целостность гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) нарушается, что приводит к образованию сосудистой сети, известной как гемато-опухолевый барьер (ГОБ) [22, 23]. Для ГОБ характерна большая неоднородность и связанная с этим неравномерная проницаемость и активный отток молекул. Эти свойства могут объяснить противоречивые результаты доклинических исследований, некоторые из которых свидетельствуют в пользу плохого проникновения в ГМ одних препаратов, но эффективного накопления других.

В исследованиях по изучению алпелисиба SOLAR-1 и BYLieve разрешалось включение пациентов только со стабильными метастазами в ГМ, т. е. после проведения локальных методов терапии. В исследовании SOLAR-1 был включен только один пациент с метастатическим поражением ГМ без мутации гена *PIK3CA*, и он был рандомизирован в группу плацебо. Отдельных данных из исследования BYLieve об эффективности алпелисиба при метастазах в ГМ также не представлено. В исследовании I фазы X2101 метастатическое поражение ГМ было критерием исключения.

Данные об эффективности алпелисиба при метастатическом поражении ГМ ограничиваются лишь единичными клиническими наблюдениями в литературе. Batalini и соавт. [20] опубликовали четыре клинических наблюдения применения алпелисиба у пациенток HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* с метастазами в ГМ. У всех пациенток отмечено уменьшение метастазов в ГМ на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом. Трём пациенткам дополнительно по поводу метастазов в ГМ проводилась стереотаксическая лучевая терапия +/- облучение всего ГМ до начала терапии алпелисибом, в связи с чем затруднительно сделать вывод об эффекте именно алпелисиба на метастазы в ГМ. Однако как и в нашем клиническом наблюдении № 2, длительный период контроля, а в ряде случаев и уменьшения размеров метастазов в ЦНС, после завершения ЛТ позволяет сделать вывод об активности алпелисиба при метастатическом поражении ГМ. Только одной пациентке по поводу множественных метастазов в ГМ, как и в нашем клиническом наблюдении № 1, в связи с отсутствием симптомов было принято решение о проведении терапии алпелисибом с фулвестрантом, и проведение лучевой терапии было отложено. На фоне только лекарственного лечения у обеих пациенток отмечено уменьшение метастазов в ГМ.

Клинические наблюдения, представленные в данной работе и в работе Batalini и соавт., хоть и ограничены небольшим числом случаев (2 и 4 соответственно), тем не менее показывают, что наличие метастазов в ГМ может говорить о нарушениях ГЭБ, позволяющих обеспечить проникновение алпелисиба в ГМ, и его эффективность при лечении пациентов с HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* и метастазами в ГМ.

Заключение

При люминальном HER2-негативном РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* частота метастазирования в ГМ в два раза выше, чем при диком типе *PIK3CA*.

Наши клинические наблюдения дополняют опубликованные ранее данные и демонстрируют, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен при метастазах в ГМ. Применение данной комбинации позволяет достичь длительного контроля над заболеванием у пациенток с HER2-негативным РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*.

Назначение алпелисиба с фулвестрантом может рассматриваться как предпочтительная опция лекарственного лечения в дополнение к лу-

чевой терапии при метастатическом поражении ГМ при люминальном HER2-негативном РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608-17. doi:10.1200/JCO.2004.01.175.
2. Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):894-904. doi:10.1093/neuonc/noaa285.
3. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991-1000. doi:10.1038/s41416-019-0619-y.
4. Adamo B, Deal AM, Burrows E, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R125. doi:10.1186/bcr3071.
5. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature.* 2019;569(7757):560-564. doi:10.1038/s41586-019-1056-z.
6. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):988-1004. doi:10.1038/nrd1902.
7. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-438.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008.
8. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA registry: a noninterventional, descriptive, retrospective cohort study of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) [Internet]. Presented at SABCS 2021. P5-13-25 [Cited: 2022 Sep 28]. 19p. Available from: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/poster_slides/Rajadurai_Posterslides_P5-13-25.pdf.
9. Соловьева Т.И., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование. Современная онкология. 2022;24 (1):12-23 [Sokolova TN, Solov'eva TI, Aleksakhina SN, et al. Clinical and morphological features of breast tumors with PIK3CA mutations in Russian patients: Observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(1):12-23 (In Rus.)]. doi:10.26442/8151434.2022.1.201435.
10. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.006.
11. Qin H, Liu L, Sun S, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. *PeerJ.* 2018;6:e5092. doi:10.7717/peerj.5092.
12. Signorovitch J, Andre F, Wang R, et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/ human endocrine

- receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):1069-1069. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069.
13. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287-4292. doi:10.1002/jcb.26687.
 14. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-1330. doi:10.1126/science.aah6893.
 15. Fitzgerald D, Muzikansky A, Pinto C, et al. 318P: Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 5):v110. doi:10.1093/annonc/mdz242.013.
 16. Ippen FM, Alvarez-Breckenridge CA, Kuter BM, et al. The dual PI3K/mTOR pathway inhibitor GDC-0084 achieves antitumor activity in PIK3CA-mutant breast cancer brain metastases. *Clin Cancer Res.* 2019;25(11):3374-3383. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3049.
 17. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904.
 18. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. LBA18 Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2020;31:S1150-1. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2246.
 19. Baselga J, Cortes Castan J, De Laurentiis M, et al. SANDPIPER: Phase III study of the PI3-kinase (PI3K) inhibitor taselisib (GDC-0032) plus fulvestrant in patients (pts) with oestrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (BC) enriched for pts with PIK3CA-mutant tumours. *Ann Oncol.* 2016;27:vi99 doi:10.1093/annonc/mdw365.92.
 20. Batalini F, Moulder SL, Winer EP, et al. Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelisib. *JCO Precis Oncol.* 2020;(4):572-8. doi:10.1200/PO.19.00403.
 21. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология* 2020;22(4):56-59 [Mazurina NV, Artamonova EV, Belyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2-metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22 (4): 56-59 (In Rus.)]. doi:10.26442/18151434.2020.4.200566.
 22. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):26-41. doi:10.1038/s41568-019-0205-x.
 23. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021;124:142-155. doi:10.1038/s41416-020-01175-y.

Поступила в редакцию 11.11.2022
 Прошла рецензирование 06.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*D.A. Filonenko¹, A.V. Belogurova¹, A.V. Sultanbaev^{2,3},
 K.V. Menshikov^{2,3}, Sh.I. Musin^{2,3}, I.A. Fokin,
 L.G. Zhukova¹*

Alpelisib Efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases

¹A.S.Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, the Russian Federation
²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, the Russian Federation
³Bashkir State Medical University, Ufa, the Russian Federation

Introduction. Hormone receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (BC) with the PIK3CA gene mutations is associated with high incidence of brain metastases. Data on the efficacy of target therapy in metastatic brain lesions, especially in symptomatic metastases, are limited because the brain metastases are usually the exclusion criteria in clinical trials and only patients with previously treated and radiologically stable brain metastases may be eligible for the study.

Materials and methods. The article presents two clinical cases of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer with mutations in the PIK3CA gene and brain metastases treated with alpelisib combined with fulvestrant. The first patient with multiple brain, lung, liver and bone metastases received alpelisib combined with fulvestrant in fifth-line treatment that lasted for nine months. Target lesion in front lobe disappeared, other intra- and extracranial metastases stabilized without radiotherapy. The second patient with multiple brain, lung and bone metastases received alpelisib combined with fulvestrant in ninth-line treatment that lasted for 18+ months. As a result, brain metastases stabilized, and extracranial symptoms partially regressed. Prior to drug therapy, the patient had received whole brain radiotherapy. However, the prolonged, 10-month reduction in brain metastases after remote radiotherapy may indicate the anti-tumor effect of alpelisib combined with fulvestrant. Both cases had manageable toxicity. In one patient, the dose of alpelisib was reduced by one dose level due to grade 2 nausea; in the second patient, no dose adjustment was required.

Conclusion. These clinical cases demonstrate the efficacy of alpelisib combined with fulvestrant for brain metastases.

Keywords: hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer, PIK3CA mutation, brain metastases, alpelisib

For citation: Filonenko DA, Belogurova AV, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin ShI, Fokin IA, Zhukova LG. Alpelisib Efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):135-142. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-135-142

Сведения об авторах

Филоненко Дарья Александровна, канд. мед. наук, зав. ДС по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6.; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7224-3111>, shubina_d@mail.ru.

Белогурова Александра Владимировна, врач-онколог ДС по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>, belogurova.avl@yandex.ru.

Жукова Людмила Григорьевна, д-р мед. наук, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, zhukova.lyudmila008@gmail.com.

Фокин Илья Анатольевич, клинический ординатор ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>, hitman1612@yandex.ru.

Меньшиков Константин Викторович, канд. мед. наук, доц. кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450054, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>, kmenshikov80@bk.ru.

Султанбаев Александр Валерьевич, канд. мед. наук, зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0996-5995>, rkodrb@yandex.ru.

Мусин Шамиль Исмагилович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, 450054, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>, musin_shamil@mail.ru.

Filonenko Daria Aleksandrovna, PhD (Med.), Head of the Chemotherapy department of A.S.Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, shubina_d@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.

Belogurova Aleksandra Vladimirovna, MD, Clinical Oncologist of the Chemotherapy department, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, belogurova.avl@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>.

Zhukova Lyudmila Grigorevna, DSc (Med.), Deputy director of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, zhukova.lyudmila008@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Fokin Ilya Anatolevich, RMP of Chemotherapy department, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, hitman1612@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>.

Menshikov Konstantin Viktorovich, PhD (Med.), Asst. Prof. of Oncology and Pathology, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, Russia, 450000, kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>.

Sultanbaev Aleksandr Valerevich, PhD (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Russia, 450054, rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0996-5995>.

Musin Shamil Ismagilovich, PhD (Med.), Head of the Surgery Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Russia, 450054, musin_shamil@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1185-977X>.