

Приобретенные мутации у пациентов, получавших рибоциклиб + ЭТ или моноЭТ в исследованиях MONALEESA

Image



Приобретенные мутации у пациентов, получавших рибоциклиб + ЭТ или моноЭТ в исследованиях MONALEESA

Резюме

- Проведен анализ встречаемости мутаций, ассоциированных с возникновением эндокринной резистентности, у пациентов с HR+ HER2– рМЖ перед началом и после окончания лечения в исследованиях MONALEESA-2, -3 и -7.
- Биомаркерная популяция (N=523) состояла преимущественно из пациентов с более ранним прогрессированием и неблагоприятным прогнозом по сравнению с общей популяцией. Назначение рибоциклиба пациентам из биомаркерной популяции приводило к улучшению медианы ВБП по сравнению с пациентами этой же популяции, принимавшими плацебо + ЭТ.
- В конце лечения встречаемость мутаций увеличилась в генах RB1, SPEN, TPR, PCDH15 и FGFR2 в группе рибоциклиба; PBRM1 в группе плацебо; и ESR1 в обеих группах терапии.
- Повышение встречаемости мутаций в генах RB1 и SPEN в конце лечения были специфичны для группы рибоциклиба + ЭТ.
- Среди мутаций гена ESR1 наиболее распространенными в обеих группах были D538G, Y537S/N/C/D, E380Q и L536H/P/R/LC.
- Для гена PIK3CA не было выявлено увеличения количества мутаций в «горячих точках» в обеих группах.
- Увеличение частоты мутаций, которые могут быть связаны с развитием резистентности к последующей терапии ингибиторами CDK4/6 при оставлении этой опции на вторую линию терапии, происходило не только у пациентов, принимавших рибоциклиб + ЭТ, но и у пациентов, принимавших моноЭТ, что может служить дополнительным поводом в пользу назначения рибоциклиба в первой линии.

Введение

Современным стандартом лечения пациентов с гормонозависимым HER2-негативным

распространенным раком молочной железы (HR+ HER2– рРМЖ) является комбинация ингибитора CDK4/6 и эндокринной терапии (ЭТ)^{1,2}. Клинические исследования III фазы MONALEESA-2, -3 и -7 продемонстрировали статистически и клинически значимое преимущество терапии рибоциклибом + ЭТ по сравнению с моноЭТ в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с HR+ HER2– рРМЖ как в первой, так и во второй линии терапии³⁻⁸. Преградой для лечения может стать внутренняя или приобретенная лекарственная устойчивость⁹. Но на сегодняшний день клинических данных относительно биомаркеров и механизмов резистентности к ингибиторам CDK4/6 недостаточно.

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) пациентов, включенных в исследования MONALEESA-2, -3 и -7, перед началом лечения выявил маркеры, предсказывающие чувствительность или внутреннюю резистентность к комбинации рибоциклиб + ЭТ¹⁰. Гены ERBB2, FAT3, FRS2, MDM2, SFRP1 и ZNF217 были идентифицированы как потенциальные прогностические биомаркеры чувствительности к рибоциклибу, в то время как гены ANO1, CDKN2A/2B/2C и RB1 были связаны со снижением чувствительности к рибоциклибу. Задачей нового исследования¹¹ стал анализ мутаций, связанных с приобретением эндокринной резистентности, у пациентов с HR+ HER2– рРМЖ в объединенных исследованиях MONALEESA. Для этого были проанализированы парные образцы цоДНК (перед началом и после окончания лечения).

Результаты

В биомаркерную популяцию, для которой были получены парные образцы цоДНК, было включено 523 пациента. Медиана наблюдения (время от рандомизации до прекращения лечения из-за прогрессирования) в биомаркерной популяции составила 12,9 месяцев, а медиана ВБП — 14,5 месяцев (95% ДИ: 11,3–16,4) в группе рибоциклиба и 10,9 месяцев (95% ДИ: 7,4–12,8) в группе плацебо. Биомаркерная популяция состояла в большей степени из пациентов с более ранним прогрессированием и худшим ответом/прогнозом по сравнению с общей популяцией (таб. 1).

Таблица 1. ВБП в биомаркерной и общей популяции пациентов в объединенном анализе исследований MONALEESA¹¹.

Image

Популяция	События (n/N)	Медиана ВБП (мес.)	95% ДИ
Биомаркерная			
Плацебо + ЭТ	217/274	10.9	7.4-12.8
Рибоциклиб + ЭТ	167/249	14.5	11.3-16.4
Биомаркерная			
Плацебо + ЭТ	547/913	14.1	12.9-15.0
Рибоциклиб + ЭТ	483/1153	23.0	22.1-24.8

Анализ соматических изменений показал, что в конце лечения 21 ген имел распространенность изменений > 5%. Наблюдалась тенденция к более высокой фракции цоДНК в конце лечения по сравнению с исходным уровнем (P=0,08).

Частота мутаций в конце исследования по сравнению с исходным уровнем в группе рибоциклиба была значимо выше в генах RB1 (на 8,4%, $p < 0.0001$), SPEN (на 4,4%, $p = 0.006$), TPR (на 3,6%, $p = 0.008$), PCDH15 (на 3,2%, $p = 0.013$) и FGFR2 (на 2,8%, $p = 0.023$). Частота мутаций в гене ESR1 в конце лечения значимо увеличилась по сравнению с исходным уровнем как в группе рибоциклиба + ЭТ (на 22,1%, $p < 0.0001$), так и в группе плацебо + ЭТ (на 25,9%, $p < 0.0001$). Распространенность мутаций гена PBRM1 значимо увеличилась только в группе плацебо + ЭТ (на 4,0%, $p = 0.006$) (таб. 2).

Вероятность появления мутаций в генах RB1 и SPEN в конце лечения была выше в группе рибоциклиба + ЭТ (ОР 16.28 [95% ДИ: 4,37–83,75] и ОР 14.73 [95% ДИ: 2.76–121.24] соответственно), чем в группе плацебо + ЭТ (ОР 1.80 [95% ДИ: 0.61–5.62] и ОР 1.27 [95% ДИ: 0.30–5.11] соответственно) (рис. 1).

Вероятность появления мутаций в генах TPR, PCDH15 и FGFR2 в конце лечения также была выше в группе рибоциклиба + ЭТ (ОР 21.29 [95% ДИ: 2.91–319.00], ОР 8.82 [95% ДИ: 1.72–66.44] и ОР 15,97 [95% ДИ: 2.12–344.21] соответственно). Однако различия между группами статистически не значимы, поэтому этот эффект нельзя считать специфичным для рибоциклиба (рис. 1).

Вероятность появления мутаций в гене PBRM1 в конце лечения была выше в группе плацебо + ЭТ (ОР 7.21 [95% ДИ: 2.02–32.84]), чем в группе рибоциклиба + ЭТ (ОР 2.68 [95% ДИ: 0.82–9.76]). Этот эффект статистически также нельзя считать специфичным для моноЭТ (рис. 1). Увеличение вероятности появления мутаций в гене ESR1 в конце лечения наблюдалось в обеих группах терапии, с более высоким ОР в группе плацебо + ЭТ по сравнению с группой рибоциклиба + ЭТ (ОР 14.74 [95% ДИ: 7.14–31.55] и ОР 7.27 [95% ДИ: 3.75–15.20] соответственно). Статистически достоверной разницы между вариантами терапии также не выявлено (рис. 1).

Таблица 2. Распространенность мутаций в биомаркерной популяции пациентов в начале и конце лечения в объединенном анализе исследований MONALEESA11 (статистически значимые изменения выделены жирным шрифтом).

Image

Ген	События (n/N)			Медиана ВБП (мес.)		
	В начале, n (%)	В конце, n (%)	Значение p	В начале, n (%)	Значение p	В конце, n (%)
ARID1A	18 (7.2)	23 (9.2)	0.332	13 (4.7)	16 (5.8)	0.546
AKT1	12 (4.8)	15 (6.0)	0.450	9 (3.3)	14 (5.1)	0.131
CDH1	19 (7.6)	25 (10.0)	0.211	30 (10.9)	31 (11.3)	1.00
ERBB2	13 (5.2)	16 (6.4)	0.450	8 (2.9)	9 (3.3)	1.00
ESR1	22 (8.8)	77 (30.9)	<0.0001	18 (6.6)	89 (32.5)	<0.0001
FAT1	6 (2.4)	11 (4.4)	0.131	13 (4.7)	16 (5.8)	0.546
FAT3	7 (2.8)	14 (5.6)	0.096	14 (5.1)	16 (5.8)	0.752
FGFR2	8 (3.2)	15 (6.0)	0.023	2 (0.7)	5 (1.8)	0.248
GATA3	10 (4.0)	14 (5.6)	0.289	19 (6.9)	26 (9.5)	0.096
KMT2B	7 (2.8)	13 (5.2)	0.114	6 (2.2)	7 (2.6)	1.00
KMT2C	18 (7.2)	18 (7.2)	1.00	12 (4.4)	13 (4.7)	1.00
KMT2D	10 (4.0)	13 (5.2)	0.505	11 (4.0)	12 (4.4)	1.00
PBRM1	7 (2.8)	12 (4.8)	0.267	4 (1.5)	15 (5.5)	0.006
PCDH15	5 (2.0)	13 (5.2)	0.013	7 (2.6)	12 (4.4)	0.228
PIK3CA	101 (40.6)	110 (44.2)	0.137	114 (41.6)	122 (44.5)	0.170
PTEN	11 (4.4)	18 (7.2)	0.046	12 (4.4)	14 (5.1)	0.617
RB1	4 (1.6)	25 (10.0)	<0.0001	9 (3.3)	12 (4.4)	0.579
SPEN	9 (3.6)	20 (8.0)	0.006	16 (5.8)	16 (5.8)	1.00
TP53	71 (28.5)	72 (28.9)	1.00	48 (17.5)	50 (18.2)	0.814
TPR	5 (2.0)	14 (5.6)	0.008	5 (1.8)	8 (2.9)	0.371
WDFY4	8 (3.2)	14 (5.6)	0.077	6 (2.2)	11 (4.0)	0.074

Наиболее распространенными приобретенными мутациями гена ESR1, наблюдаемыми в конце лечения в обеих группах терапии, были (рибоциклиб + ЭТ vs. плацебо + ЭТ): D538G (14,5% vs. 18,6%), Y537S (12,0% vs. 13,1%), Y537N (4,0% vs. 8,8%) и E380Q (3,6% vs. 3,3%). Мутации Y537N/C/D и L536H/P/R/LC также были обнаружены с более высокой распространенностью в конце лечения по сравнению с исходным уровнем в обеих группах терапии (рис. 2).

Распространенность мутаций в горячих точках гена PIK3CA в начале и в конце лечения была схожей в обеих группах терапии (рис. 3).

Рисунок 1. Вероятность появления мутаций в конце лечения в зависимости от терапии в биомаркерной популяции пациентов в объединенном анализе исследований MONALEESA¹¹.

Image

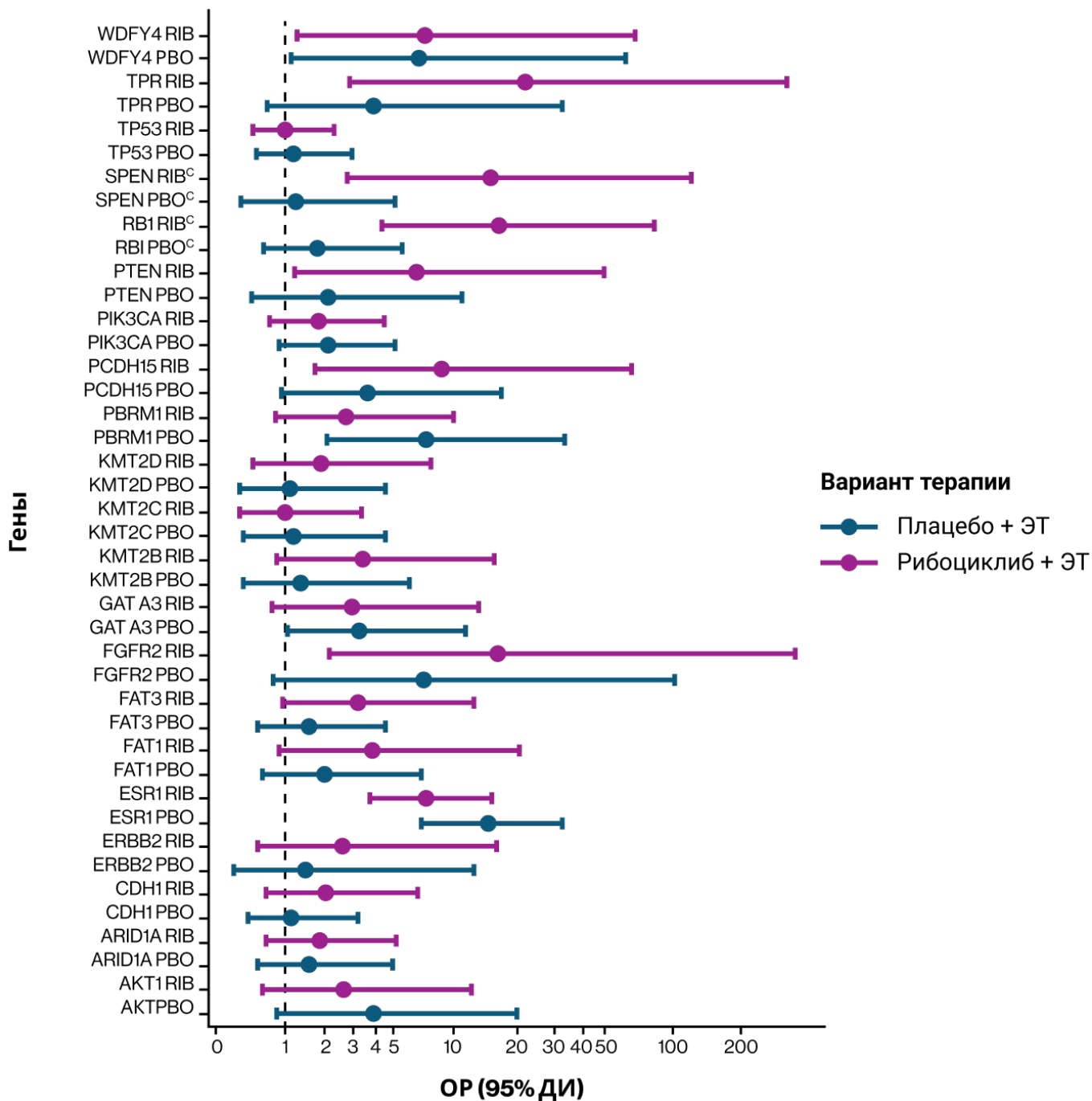
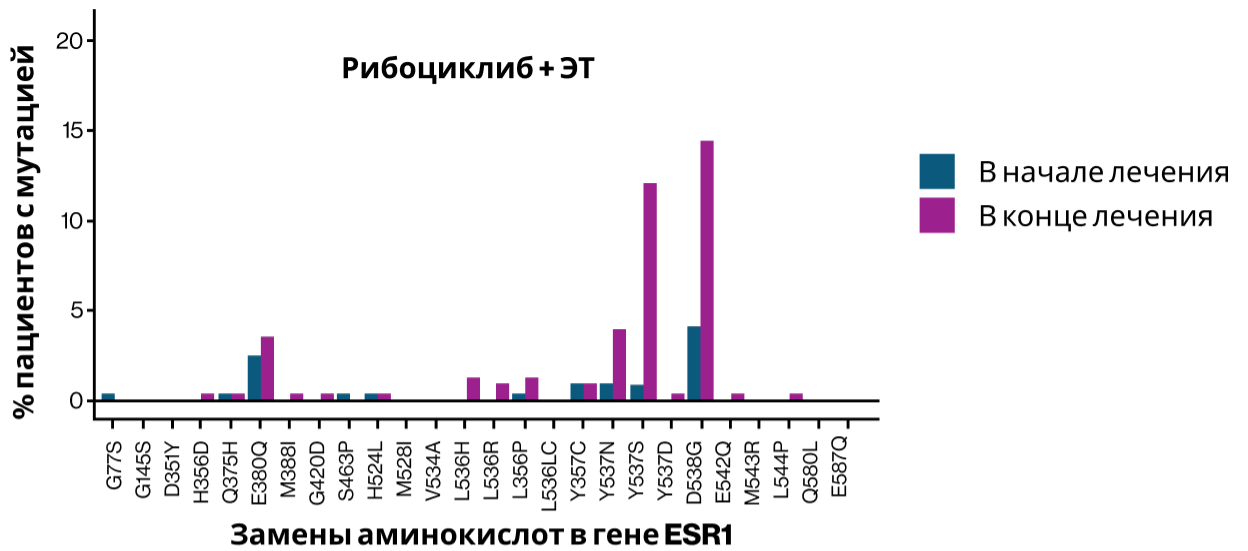


Рисунок 2. Наиболее распространенные аминокислотные замены в гене ESR1 в начале и в конце лечения в объединенном анализе исследований MONALEESA¹¹.

Image

A



B

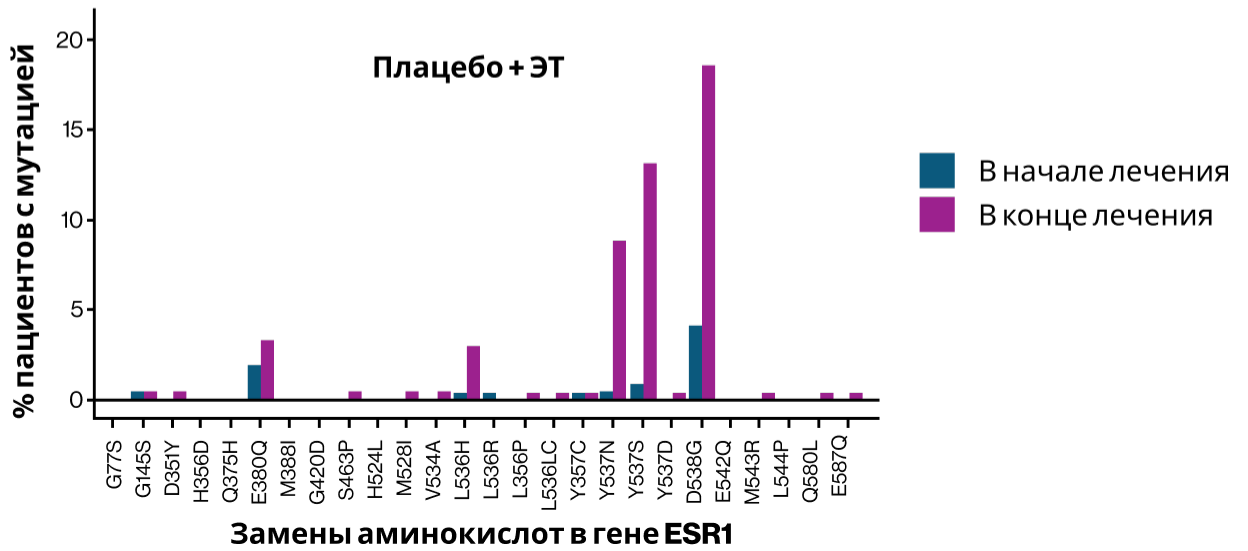
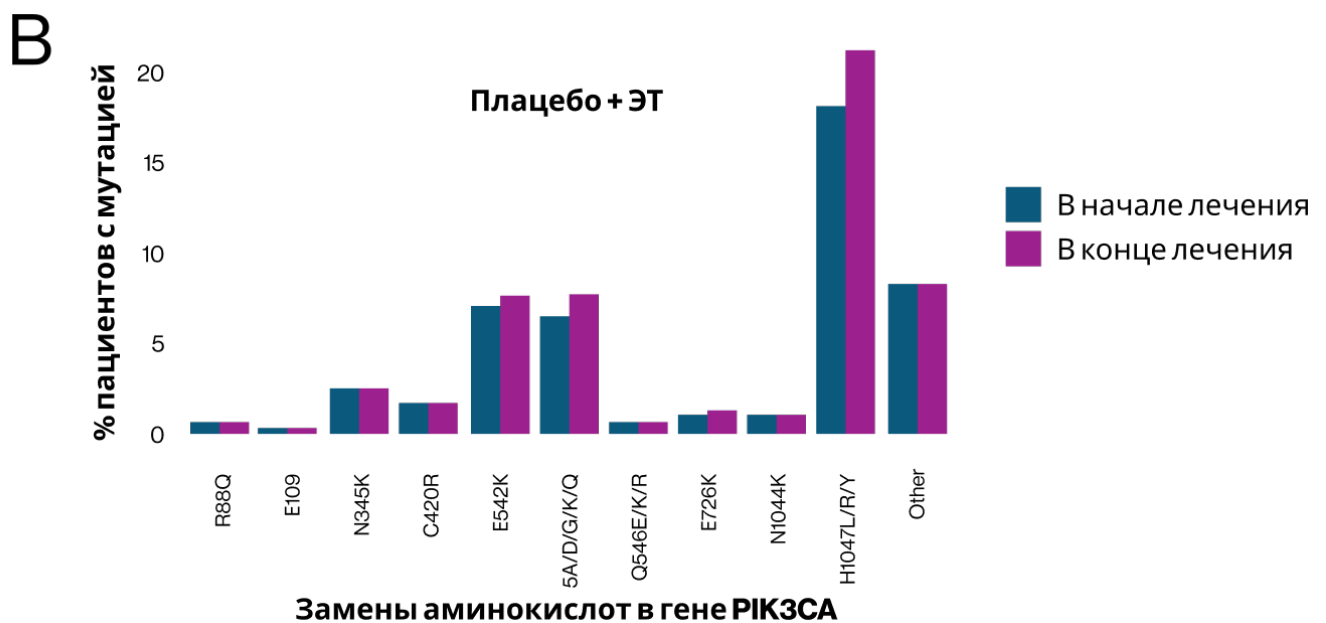
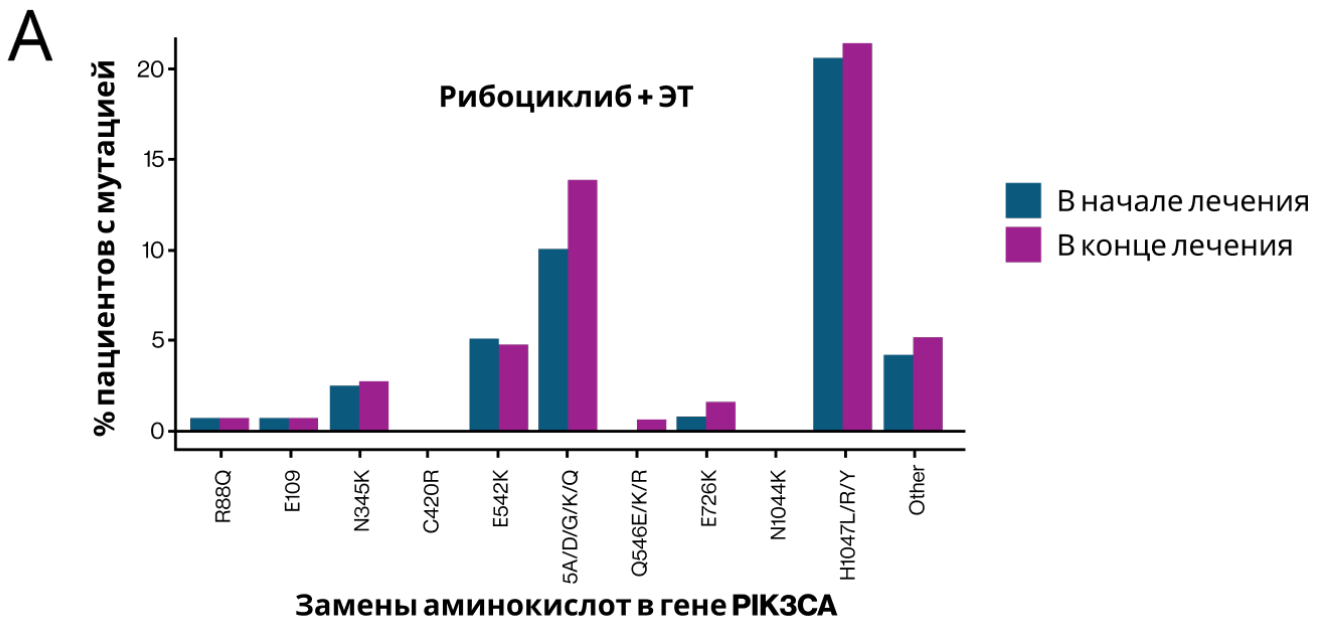


Рисунок 3. Наиболее распространенные аминокислотные замены в гене PIK3CA в начале и в конце лечения в объединенном анализе исследований MONALEESA¹¹.

Image



Заключение

Анализ парных образцов цодНК, полученных перед началом и после окончания лечения пациентов с HR+/HER2– рМЖ в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7 выявил приобретенные изменения генов у пациентов, принимавших рибоциклиб + ЭТ или плацебо + ЭТ¹¹. Полученные результаты могут улучшить понимание механизмов возникновения приобретенной резистентности к ингибиторам CDK4/6 и в будущем могут быть полезны для разработки системного лечения после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6. Важно отметить, что назначение рибоциклиба пациентам из биомаркерной популяции приводило к положительному клиническому эффекту — улучшению медианы ВБП по сравнению с пациентами этой же популяции, принимавшими моноЭТ (таб. 1). Увеличение частоты мутаций, которые могут быть связаны с развитием резистентности к последующей терапии ингибиторами CDK4/6 при оставлении этой опции на вторую линию, происходило не только у пациентов, принимавших рибоциклиб + ЭТ, но и у пациентов, принимавших моноЭТ. Это наблюдение может служить дополнительной аргументацией в пользу назначения рибоциклиба в первой линии. К тому же полученные данные согласуются с

результатами исследования MONALEESA-3, показавшими, что назначение рибоциклиба в первой линии терапии имело большую эффективность, чем во второй¹².

Список сокращений

ВБП — выживаемость без прогрессирования;

ДИ — доверительный интервал;

ЭТ — эндокринная терапия;

ОР — отношение рисков;

РИБ — рибоциклиб;

РВО — плацебо.

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.
2. Gradishar WJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *JNCCN.* 2023;21(6):594-608.
3. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.
4. Hortobagyi GN, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950.
5. Slamon DJ, 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.
6. Slamon DJ, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524.
7. Tripathy D, et al. Ribociclib With a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor and Goserelin in Premenopausal Women With HR-positive, HER2-negative ABC: MONALEESA-7 Age Subgroup Analysis. Poster presented at: SABCs; 2018.
8. Im SA, 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
9. Huang J, et al. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022;50(4).
10. André F, et al. Pooled ctDNA analysis of MONALEESA phase III advanced breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1003-1014.
11. André F, et al. Acquired gene alterations in patients treated with ribociclib plus endocrine therapy or endocrine therapy alone using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Ann Oncol.* 2024 Sep 21:S0923-7534(24)04018-3. doi: 10.1016/j.annonc.2024.09.010.
12. Neven P, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):103. doi: 10.1186/s13058-023-01701-9.

11298211/RIB/web/11.24/0

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/breast-cancer/reviews/priobretennyye-mutacii-u-pacientov-poluchavshih-ribociklib--et-ili-monoet-v-issledovaniyah-monaleesa>