

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– рPMЖ) является комбинация ингибитора CDK4/6 и эндокринной терапии (ЭТ)<sup>1,2</sup>. Клинические исследования III фазы MONALEESA-2, -3 и -7 продемонстрировали статистически и клинически значимое преимущество терапии рибоциклиб + ЭТ по сравнению с моноЭТ в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с HR+ HER2– рPMЖ как в первой, так и во второй линии терапии<sup>3-8</sup>. Преградой для лечения может стать внутренняя или приобретенная лекарственная устойчивость<sup>9</sup>. 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 + ЭТ<sup>10</sup>. 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 исследования<sup>11</sup> стал анализ мутаций, связанных с приобретением эндокринной резистентности, у пациентов с HR+ HER2– рPMЖ 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 MONALEESA<sup>11</sup>.

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

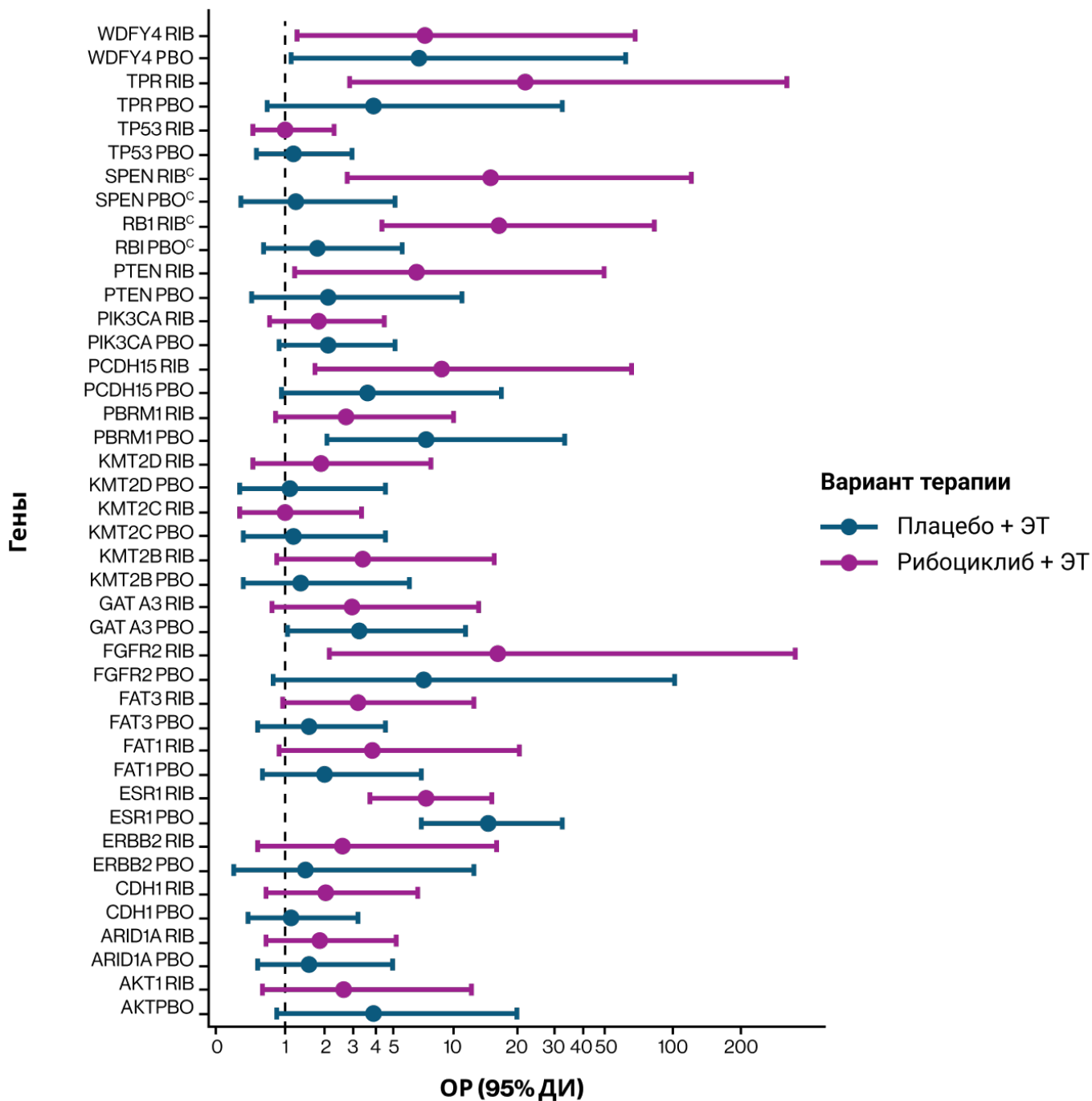
| Ген    | События (n/N)      |                   |                   | Медиана ВБП (мес.) |                  |                   |
|--------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|        | В начале,<br>n (%) | В конце,<br>n (%) | Значение<br>p     | В начале,<br>n (%) | Значение<br>p    | В конце,<br>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   | <b>22 (8.8)</b>    | <b>77 (30.9)</b>  | <b>&lt;0.0001</b> | <b>18 (6.6)</b>    | <b>89 (32.5)</b> | <b>&lt;0.0001</b> |
| 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  | <b>8 (3.2)</b>     | <b>15 (6.0)</b>   | <b>0.023</b>      | 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             | <b>4 (1.5)</b>     | <b>15 (5.5)</b>  | <b>0.006</b>      |
| PCDH15 | <b>5 (2.0)</b>     | <b>13 (5.2)</b>   | <b>0.013</b>      | 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   | <b>11 (4.4)</b>    | <b>18 (7.2)</b>   | <b>0.046</b>      | 12 (4.4)           | 14 (5.1)         | 0.617             |
| RB1    | <b>4 (1.6)</b>     | <b>25 (10.0)</b>  | <b>&lt;0.0001</b> | 9 (3.3)            | 12 (4.4)         | 0.579             |
| SPEN   | <b>9 (3.6)</b>     | <b>20 (8.0)</b>   | <b>0.006</b>      | 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    | <b>5 (2.0)</b>     | <b>14 (5.6)</b>   | <b>0.008</b>      | 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).

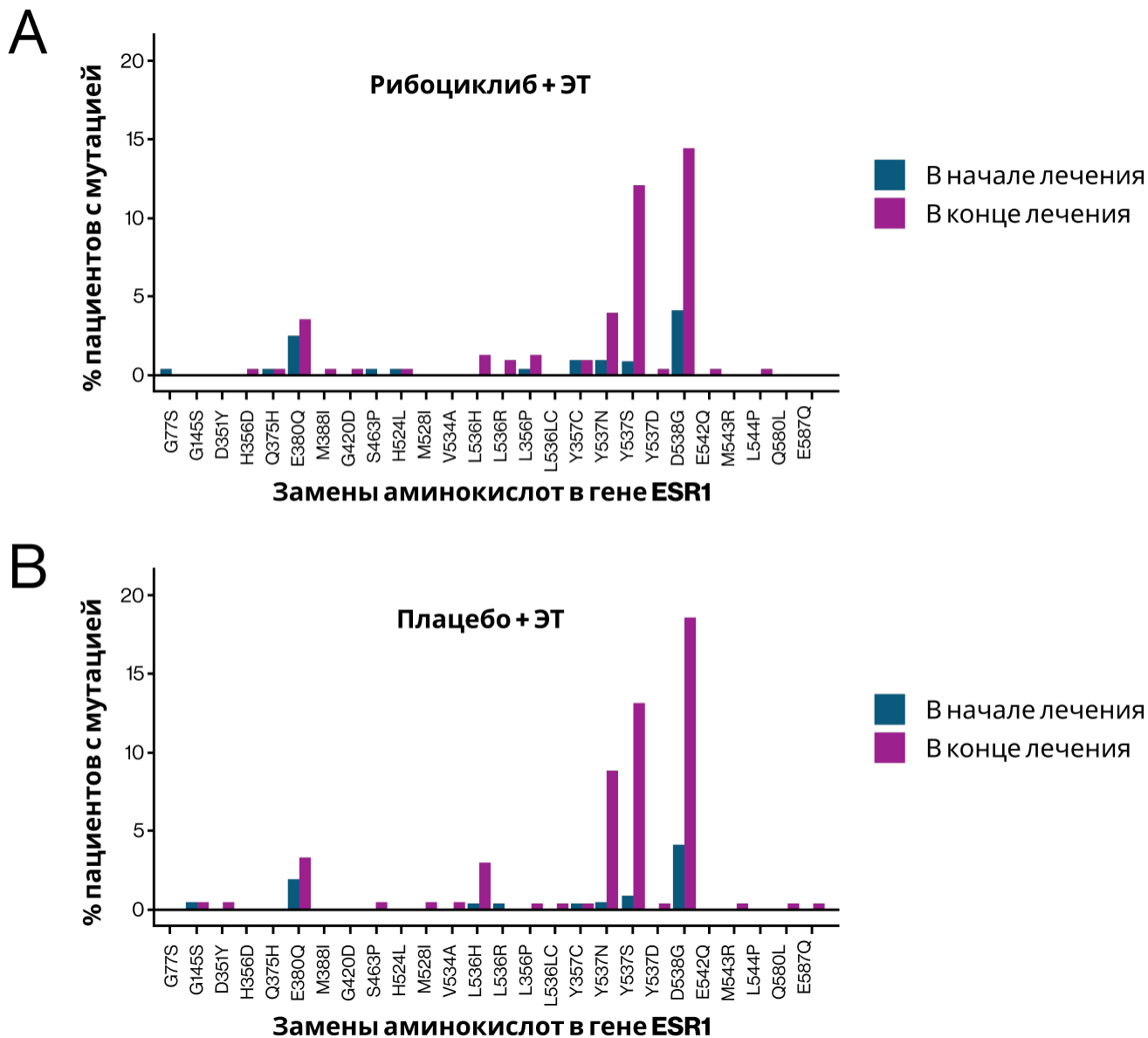
**Рисунок 1.** Вероятность появления мутаций в конце лечения в зависимости от терапии в биомаркерной популяции пациентов в объединенном анализе исследований MONALEESA<sup>11</sup>.

Image



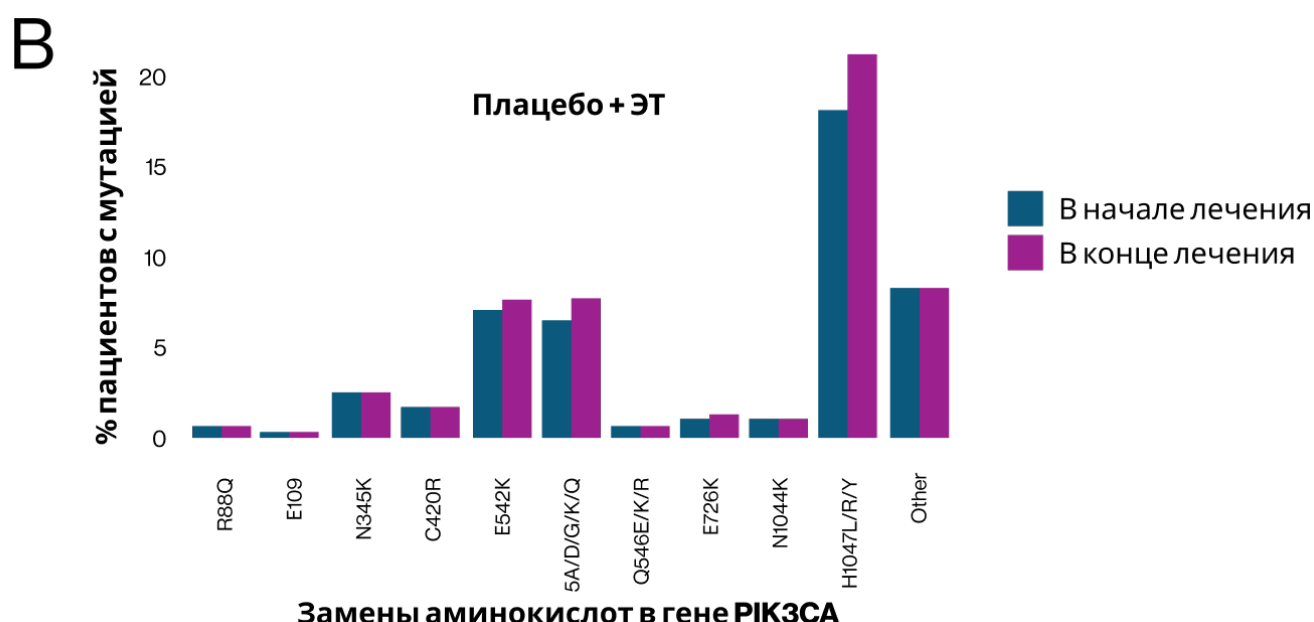
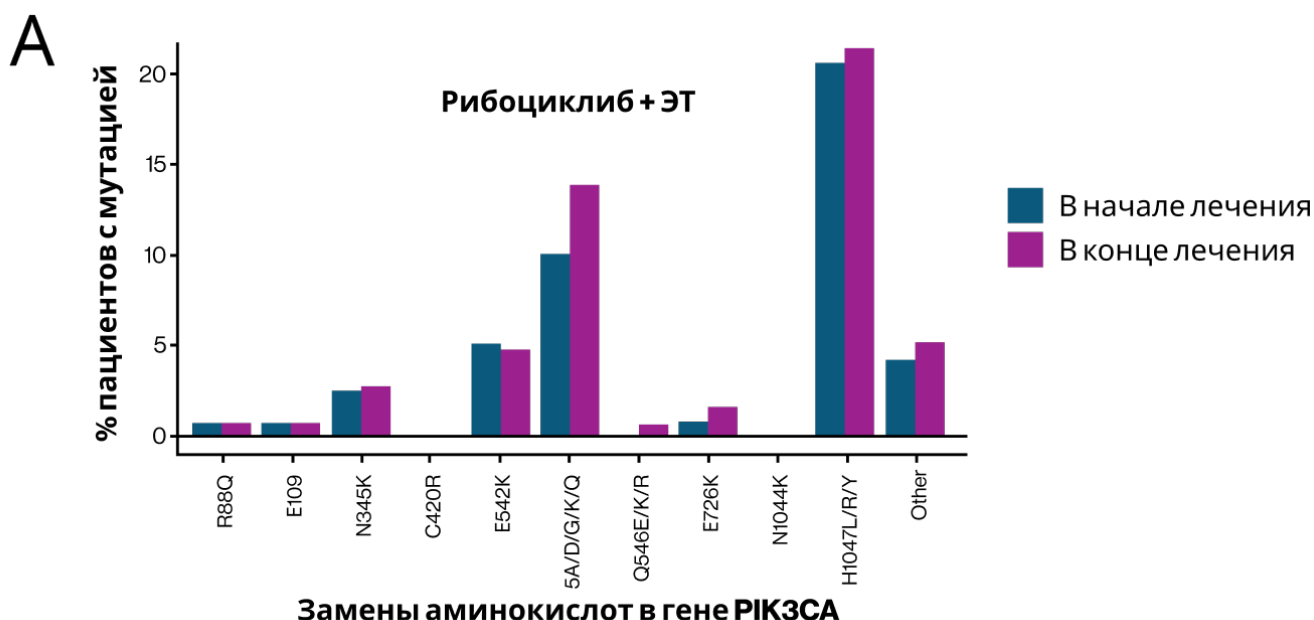
**Рисунок 2.** Наиболее распространенные аминокислотные замены в гене ESR1 в начале и в конце лечения в объединенном анализе исследований MONALEESA<sup>11</sup>.

Image



**Рисунок 3.** Наиболее распространенные аминокислотные замены в гене PIK3CA в начале и в конце лечения в объединенном анализе исследований MONALEESA<sup>11</sup>.

Image



## Заключение

Анализ парных образцов цоДНК, полученных перед началом и после окончания лечения пациентов с HR+/HER2– рПМЖ в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7 выявил приобретенные изменения генов у пациентов, принимавших рибоциклиб + ЭТ или плацебо + ЭТ<sup>11</sup>. 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 второй<sup>12</sup>.

## **Список сокращений**

**ВБП** — выживаемость без прогрессирования;

**ДИ** — доверительный интервал;

**ЭТ** — эндокринная терапия;

**ОР** — отношение рисков;

**RIB** — рибоциклиб;

**PBO** — 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/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/priobreten-nye-mutacii-u-pacientov-poluchavshih-ribociklib--et-ili-monoet-v-issledovaniyah-monaleesa>