

Инаволисиб – новая стратегия терапии эндокринорезистентного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-негативного рака молочной железы

Е. В. Лубенникова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современные возможности гормоно-таргетной терапии люминального Her2-отрицательного метастатического рака молочной железы (mPMЖ) позволяют длительно контролировать болезнь, а использование ингибиторов CDK 4/6 в ранних линиях лечения значительно продлевает жизнь таких пациентов. На этом относительно благополучном фоне ярко выделяется подгруппа больных с PIK3CA-ассоциированными опухолями и прогрессированием заболевания на фоне адъювантной гормонотерапии (АГТ) или в течение 1 года после ее окончания (так называемая первичная или вторичная гормонорезистентность). Стандартная эндокрино- и химиотерапия оказываются малоэффективны, что приводит к бурному прогрессированию и ранней гибели пациентов. Внедрение в клиническую практику нового класса препаратов, нацеленных на ингибирование сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, позволило расширить терапевтические возможности, повысив показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов. Однако достичь значимого повышения общей выживаемости длительное время не удавалось. Настоящим прорывом стало разработка стратегии тройной терапии гормонорезистентного PIK3CA-mut люминального HER2-негативного mPMЖ, включающая назначение в 1-й линии лечения фулвестранта в комбинации с iCDK4/6 палбоциклибом и новым iPI3K инаволисибом. В настоящей публикации приводятся данные рандомизированного клинического исследования III фазы INAVO120, доказавшего эффективность и безопасность применения тройной комбинации «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению со стандартным подходом («палбоциклиб + фулвестрант») у больных PIK3CA-ассоциированным люминальным HER2-отрицательным mPMЖ и прогрессированием во время проведения АГТ или в течение 1 года от ее завершения. Включение инаволисиба, по сравнению с группой контроля, статистически достоверно и клинически значимо улучшило все оцениваемые показатели эффективности, включая выживаемость без прогрессирования (медианы ВБП 17,2 мес. против 7,3 мес., OR – 0,42; 95% ДИ 0,32–0,55), частоту объективных ответов (ЧОО – 62,7% против 28,0%, $p < 0,001$) и общую выживаемость (медианы ОВ 34 мес. против 27 мес., OR = 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94; $p = 0,02$). Инаволисиб – первый ингибитор PI3K, значимо увеличивший продолжительность жизни пациентов с агрессивным вариантом люминального HER2- mPMЖ. Триплет «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» представляется новым стандартом I линии терапии PIK3CA-mut HR+HER2- mPMЖ с ранним прогрессированием после проведенного радикального лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люминальный рак молочной железы, инаволисиб, PIK3CA, ингибитор PI3K, PI3K/AKT/mTOR, эндокринорезистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inavolisib: a new treatment strategy for endocrine-resistant PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer

Е. V. Lubennikova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Current capabilities of endocrine-targeted therapy for HR+HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) enable long-term disease control, while the use of CDK4/6 inhibitors in early lines of treatment significantly increases overall survival. Against this relatively favorable backdrop, a distinct subgroup emerges: patients with PIK3CA-associated tumors who progress during adjuvant endocrine therapy (AET) or within 12 months of its completion (primary or secondary endocrine resistance). Standard endocrine therapy and chemotherapy show limited efficacy in this cohort, leading to rapid progression and early mortality. The clinical introduction of a new class of agents targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway has expanded therapeutic options, improving progression-free survival (PFS) and objective response rates (ORR). However, significant improvement in overall survival has not been achieved for a long time. The development of a triple-therapy strategy for hormone-resistant PIK3CA-mut luminal HER2-negative mBC (metastatic breast cancer) represents a true breakthrough. It involves the use of fulvestrant in combination with the CDK4/6 inhibitor (iCDK4/6) palbociclib and the novel PI3K inhibitor (iPI3K) inavolisib as first-line treatment. This publication presents data from the phase III randomised clinical trial INAVO120, which demonstrated the efficacy and safety of the triple combination "inavolisib + palbociclib + fulvestrant" compared with the standard approach "palbociclib + fulvestrant" in patients with PIK3CA-associated HR+HER2-negative metastatic breast cancer who experienced disease progression during adjuvant endocrine therapy (AET) or within 1 year after its completion. The addition of inavolisib, compared with the control group, statistically significantly and clinically meaningfully improved all assessed efficacy endpoints, including: progression-free survival (PFS) (median PFS of 17.2 months vs. 7.3 months (hazard ratio [HR] 0.42; 95% confidence interval [CI] 0.32–0.55); objective response rate (ORR): 62.7% vs. 28.0% ($p < 0.001$); overall survival (median OS of 34 months vs. 27 months (HR 0.67; 95% CI 0.48–0.94; $p = 0.02$)). Inavolisib is the first PI3K inhibitor that has significantly increased the life expectancy of patients with an aggressive type of HR+HER2-negative metastatic breast cancer. The triplet regimen "inavolisib + palbociclib + fulvestrant" represents a new standard of first-line therapy for PIK3CA-mut HR+HER2-negative mBC with early progression after radical treatment.

KEYWORDS: luminal breast cancer, HR+HER2-negative mBC, inavolisib, PIK3CA, PI3K inhibitor, PI3K/AKT/mTOR, endocrine resistance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR служит движущим фактором развития и прогрессирования онкологических заболеваний, регулируя и стимулируя основные функции опухолевой клетки: пролиферацию, дифференцировку, рост и выживание. Приблизительно у 50 % пациентов с гормон-рецептор-позитивным/HER2-негативным раком молочной железы (ГР+HER2- РМЖ) обнаруживаются активирующие мутации PIK3CA или AKT1 или изменения, приводящие к потере функции PTEN [1, 2]. Так, к самым распространенным соматическим мутациям при РМЖ, с частотой встречаемости 20–50 %, относятся мутации PIK3CA (кодирующего α -изоформу каталитической субъединицы p110 PI3K класса IA), стимулирующие избыточное размножение клеток и устойчивость к апоптозу [1]. По данным российских авторов частота мутаций PIK3CA в российской популяции больных ГР+HER2- РМЖ достигает 30 % [3].

Мутации в гене PIK3CA, сопряжены с неблагоприятным прогнозом при РМЖ, вне зависимости от подтипа и стадии заболевания. Так, при раннем РМЖ отмечается снижение показателей безрецидивной выживаемости [4], при метастатической болезни достоверно ухудшаются показатели ВБП и ОВ. У пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ (мРМЖ), при наличии мутаций PIK3CA наблюдалось снижение выживаемости без прогрессирования (ВБП) несмотря на проводимую таргетную терапию (ОР=4,602; 95 % ДИ 2,057–10,514; $p<0,001$ по сравнению с диким типом) [5]. При люминальном HER2-отрицательном подтипе мРМЖ наличие мутации PIK3CA коррелирует со снижением показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования [6, 7].

1. Современные возможности ингибирования PI3K/AKT/mTOR сигнального пути

Попытки воздействовать на звенья сигнального пути PI3K/AKT/mTOR предпринимаются научным сообществом давно. Еще в доклинических моделях на клеточных линиях эндокринорезистентного люминального мРМЖ фиксировались повышенные уровни фосфорилирования субстратов PI3K и mTOR, а таргетное ингибирование этих молекул снижало рост клеток и улучшало ответ на эндокринную терапию [8, 9, 10].

На сегодняшний день мы располагаем целым классом препаратов, воздействующих на данный сигнальный путь, часть препаратов уже успешно используется в клинической практике, ряд препаратов находится в стадиях разработки и клинических исследований. Ингибиторы PI3K различаются по специфическому воздействию на мишени сигнального пути. Так пан-ингибиторы подавляют все изоформы PI3K I класса; к ним относятся пиктилизиб (GDC-0941) и бупарлизиб. Изоформо-специфичные ингибиторы воздействуют на конкретные изоформы PI3K. Примером такого препарата является алпелисиб, который избирательно блокирует изоформу p110 α . Аналогично, MEN 1611 и инаволизиб являются селективными ингибиторами, нацеленными на форму p110 α . Капивасертиб относится к подтипу селективных ингибиторов киназы AKT, воздействуя на все три изоформы белка – AKT1, AKT2 и AKT3.

Первым одобренным к применению еще в 2012 году таргетным препаратом, воздействующим на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, стал ингибитор mTOR – эверолимус. В регистрационном исследовании BOLERO-2 продемонстрировано значимое увеличение медианы ВБП при добавлении эверолимуса к эксеместану до 6,9 месяцев по сравнению с 2,8 месяцами при монотерапии эксеместаном (ОР=0,43, 95 % ДИ 0,35–0,54) [11], однако влияние на ОВ было не достоверным. Эра применения современных ингибиторов PI3K началась в 2019 году с регистрации препарата алпелисиб. Исследование SOLAR-1 доказало значимое преимущество комбинации фулвестранта с алпелисибом по сравнению с моноэндокринотерапией у больных мРМЖ с мутациями PIK3CA: медиана ВБП достигла 11,0 месяцев против 5,7 в контрольной группе (ОР=0,65, 95 % CI 0,50–0,85) [12]. Некоторым вполне объяснимым недостатком этого исследования было отсутствие пациентов, предлеченных iCDK4/6, которые в то время не входили в стандарты терапии. Более позднее исследование BYLieve подтвердило эффективность комбинации с алпелисибом эндокринотерапии для пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6. Медиана ВБП в группе терапии фулвестрант + алпелисиб составила 8,0 месяцев (95 % ДИ 5,6–8,6), в группе терапии ингибиторы ароматазы + алпелисиб – 5,6 месяцев (95 % ДИ 3,7–7,1) [13].

В 2023 году в клинические рекомендации вошел ингибитор AKT капивасертиб. В комбинации с фулвестрантом препарат продемонстрировал значимое увеличение ВБП для больных с генетическими альтерациями сигнального пути PI3K/AKT/PTEN, медиана ВБП составила 7,3 мес против 3,1 мес в группе монотерапии фулвестрантом (ОР=0,50, 95 % CI 0,38–0,65), в когорте больных, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6 составила 5,5 мес [14].

2. Место ингибиторов PI3K в современных стандартах терапии ГР+HER2- мРМЖ

Важно отметить, что разработка и внедрение в практику таргетных препаратов, нацеленных на PI3K/AKT/PTEN путь, имеет важное клиническое значение, достоверно увеличивая выживаемость без прогрессирования, частоту клинических ответов и, зачастую, повышая качество жизни, однако их применение не привело к значимому увеличению продолжительности жизни. По результатам ранее проведенных исследований препараты данного класса заняли нишу второй и последующих линий терапии люминального HER2- мРМЖ. При этом наличие специфической токсичности требует дополнительных профилактических мероприятий и интенсивного динамического контроля.

Золотым стандартом первой линии, независимо от наличия активирующих мутаций, оставалась комбинированная с ингибиторами CDK4/6 эндокринотерапия, влияющая не только на показатели ВБП, но и повысившая ОВ [15, 16]. Ингибиторы CDK4/6 улучшают показатели выживаемости вне зависимости от клинко-морфологических и генетических характеристик болезни. Однако наличие мутации PIK3CA является прогностическим фактором снижения эффективности терапии [17]. При подгрупповом анализе исследования PALOMA-2, оценивавшем эффективность палбоциклиба в первой линии, отмечено значимое снижение ВБП у пациентов

с мутациями *PIK3CA*. Так в когорте терапии палбоциклибом мВБП у больных с диким типом *PIK3CA* достигла 27,4 мес, в то время как в группе с мутантным *PIK3CA* была только 19,4 мес. В данном контексте самой неблагоприятной категорией представляются пациенты с наличием мутации *PIK3CA*, прогрессирующие на фоне адъювантной эндокринотерапии или в течение года от ее окончания (так называемая первичная и вторичная гормонорезистентность). Исследование PALOMA-3 было обогащено пулом таких пациентов, медиана ВБП на терапии в режиме фулвестрант + палбоциклиб составила 9,5 мес [18]. К сожалению, такие больные имеют самый неблагоприятный прогноз болезни, короткие ответы на любые варианты эндокрино- и химиотерапии.

Революционной опцией для таких пациентов стала тройная комбинация I линии терапии с инаволисибом – новым высокоселективным ингибитором, нацеленными на форму p110 α PI3K. На основании исследования INAVO-120 комбинация фулвестрант + палбоциклиб + инаволисиб была одобрена к применению для пациентов с рецидивом болезни, развившемся во время проведения или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии и чьи опухоли имели мутацию *PIK3CA* [19].

В раннем исследовании I/II фазы [20] была отмечена эффективность и безопасность применения двойной комбинации инаволисиба с ингибиторами ароматазы, тройная же комбинация с палбоциклибом продемонстрировала высокую частоту объективных ответов – 52 % и медиану ВБП 23,3 месяца, значимо не повлияв на безопасность лечения. Это подтолкнуло исследователей к изучению инаволисиба в первой линии терапии *PIK3CA*-ассоциированного эндокринрезистентного мРМЖ.

3. Исследование INAVO120

INAVO120 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, целью которого стала оценка эффективности и безопасности добавления инаволисиба к терапии палбоциклиб + фулвестрант у пациентов с *PIK3CA*-ассоциированным люминальным HER2-негативным метастатическим РМЖ, имевшим ранее прогрессирование после проведенного радикального лечения. В качестве первичной конечной точки определена выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя [19].

В исследование включились женщины в независимости от менструального статуса и мужчины. Всем пациентам ранее было проведено радикальное лечение по поводу раннего/местнораспространенного РМЖ, пациенты с заболеванием De novo не допускались. Прогрессирование заболевания должно было наступить во время проведения адъювантной эндокринотерапии или в течение 12 месяцев по ее окончании. Пациенты должны были иметь измеряемые метастатические очаги (критерии RECIST v.1.1). Дополнительно регламентировался уровень глюкозы натощак – менее 126 мг на децилитр (7,0 ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина – менее 6,0 %.

Тестирование на мутации *PIK3CA* проводилось аккредитованными локальными лабораториями на опухолевой ткани или циркулирующей опухолевой ДНК методом ПЦР или NGS. В отсутствие локальной лаборатории биологический материал тестировался в центральной лаборатории, назначенной спонсором исследования.

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 для получения терапии в режиме инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант или плацебо + палбоциклиб + фулвестрант. Инаволисиб назначался в дозе 9 мг, внутрь, ежедневно дни 1–18, цикл 28 дней. Палбоциклиб назначался в стандартном режиме – 125 мг, внутрь, дни 1–21, цикл 28 дней. Фулвестрант 500 мг вводился внутримышечно в дни 1 и 15 первого цикла терапии, далее в первый день 28-дневного цикла. Женщины в пременопаузе и мужчины получали терапию аналогами ЛГРГ с целью химической кастрации весь период терапии в исследовании.

Осуществлялась дополнительная стратификация по следующим признакам:

- наличие/отсутствие висцеральных метастазов;
- характер эндокринорезистентности: первичная – прогрессирование в течение первых 2 лет проведения адъювантной эндокринотерапии; или вторичная – прогрессирование после 2 лет эндокринотерапии, но не позже 12 месяцев после ее окончания;
- регион: Северная Америка и западная Европа; Азия и другие.

Характеристики пациентов

Набор в исследование завершен в сентябре 2023, всего было рандомизировано 325 пациентов: 161 – в группу инаволисиба и 164 – в группу плацебо. Основные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между когортами. Медиана возраста больных составила 54 года, 60 % пациентов имели подтвержденную менопаузу. Висцеральные метастазы отмечены у 80 % больных, поражение печени – 51,7 %. Абсолютное большинство пациентов – 82,8 % – в анамнезе получали нео- или адъювантную химиотерапию, 99,4 % – эндокринотерапию. Ингибиторы CDK4/6 ранее получали лишь 1,2 % рандомизированных пациентов. Треть популяции исследования составили пациенты с первичной эндокринорезистентностью – 34,2 %. Основные характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

В 2025 году представлены обновленные результаты исследования, медиана наблюдения составила 34,2 месяца в группе инаволисиба и 32,3 месяца в группе плацебо [21]. Медиана ВБП для больных, получавших инаволисиб, достигла 17,2 месяца против 7,3 месяцев в контрольной группе (ОР – 0,42; 95 % ДИ: 0,32–0,55). Частота объективных ответов составила 62,7 % против 28,0 %, соответственно (p<0,001). Медиана длительности ответа так же была значимо выше в группе терапии инаволисибом: 19,2 месяца против 11,1 месяца. Достигнуты значимые различия в показателях общей выживаемости. Медиана ОВ в группе инаволисиба составила 34 месяца против 27 месяцев в контрольной групп (ОР= 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,94; p=0,02).

Дополнительно оценены такие важные для люминального подтипа РМЖ показатели как ВБП2 (выживаемость до второго прогрессирования) и время до назначения химиотерапии. Медиана ВБП2 в группе инаволисиба составила 24 мес. против 15 мес. в группе плацебо, медиана до назначения химиотерапии – 35,6 мес. vs 12,6 мес. соответственно.

Анализ безопасности продемонстрировал большую частоту нежелательных явлений в группе терапии инаволисибом. Так, гипергликемия различных степеней

зафиксирована у 63,4% пациентов в группе инаволисиба и у 13,5% пациентов в группе плацебо, стоматит – у 55,3% и 28,8% соответственно, диарея – у 52,2% и 16,0%, кожная токсичность – у 26,7% и 19,6% и офтальмологическая токсичность – у 29,2% и 16,0%, соответственно. В обеих группах исследования нейтропения наблюдалась более чем у 90% пациентов. Выраженность нежелательных явлений так же была выше в исследовательской группе, токсичность 3 и 4 степеней репортирована для 90,7% пациентов на терапии инаволисибом и в 84,7% больных в контрольной группе. Чаще всего фиксировалась гематологическая токсичность. Основные нежелательные явления и их частота приведены в таблице 2.

Несмотря на высокую частоту побочных явлений, терапия инаволисибом была отменена лишь у 6,8% пациентов, плацебо – у 0,6%. Нежелательные явления (НЯ) привели к перерывам в приеме инаволисиба у 72,0% пациентов группы инаволисиба и к перерывам в приеме плацебо – у 40,5% пациентов в группе плацебо, а также стали причиной снижения дозы инаволисиба и плацебо у 14,9% и 3,7% пациентов соответственно.

За время наблюдения за пациентами токсичность 5-й степени тяжести (летальный исход) доложена для 3,7% пациентов из группы терапии инаволисибом и у 1,2% пациентов из группы плацебо. Ни одно из событий не было расценено исследователем как связанное с используемыми препаратами или плацебо.

Обсуждение

До недавнего времени наличие геномных альтераций в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR, в первую очередь мутации *PIK3CA*, относились исключительно к прогностическим факторам, определяя агрессивное течение болезни и снижение ответа на стандартную терапию [4–7]. Даже проведение эндокринотерапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 имеет меньшую эффективность среди пациентов с мутациями: мВБП в среднем ниже на 5–8 месяцев, чем у больных с диким типом [15–18]. Однако разработка и внедрение в клиническую практику нового класса препаратов – ингибиторов PI3K, изменило течение болезни для данной когорты больных. На сегодняшний день генетические альтерации PI3K/AKT/mTOR – механизм выбора персонализированной терапии,

Таблица 1
Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в исследовании INAVO120

Характеристика	Инаволисиб (N=161)	Плацебо (N=164)	Все пациенты (N=325)
Медиана возраста (диапазон) – лет	53,0 (27–77)	54,5 (29–79)	54,0 (27–79)
Женский пол – n (%)	156 (96,9)	163 (99,4)	319 (98,2)
Раса – n (%)			
Азиатская	61 (37,9)	63 (38,4)	124 (38,2)
Афроамериканцы	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Европеоидная	94 (58,4)	97 (59,1)	191 (58,8)
Статус по шкале ECOG – n (%)			
0	100 (62,1)	106 (64,6)	206 (63,4)
1	60 (37,3)	58 (35,4)	118 (36,3)
Менопаузальный статус – n (%)			
Пременопауза	65 (40,4)	59 (36,0)	124 (38,2)
Постменопауза	91 (56,5)	104 (63,4)	195 (60,0)
Медиана веса (диапазон) – кг	62,5 (39–124)	64,0 (38–111)	63,0 (38–124)
Количество органов с метастазами – n (%)			
1	21 (13,0)	32 (19,5)	53 (16,3)
2	59 (36,6)	46 (28,0)	105 (32,3)
≥ 3	81 (50,3)	86 (52,4)	167 (51,4)
Локализация метастазов – n (%)			
Висцеральные	132 (82,0)	128 (78,0)	260 (80,0)
Печень	77 (47,8)	91 (55,5)	168 (51,7)
Легкие	66 (41,0)	66 (40,2)	132 (40,6)
Только кости	5 (3,1)	6 (3,7)	11 (3,4)
Статус гормональных рецепторов – n (%)			
ER-положительный, PR-положительный	113 (70,2)	113 (68,9)	226 (69,5)
ER-положительный, PR-отрицательный	45 (28,0)	45 (27,4)	90 (27,7)
Другое	3 (1,9)	6 (3,7)	9 (2,8)
Резистентность к эндокринной терапии			
Первичная резистентность	53 (32,9)	58 (35,4)	111 (34,2)
Вторичная резистентность	108 (67,1)	105 (64,0)	213 (65,5)
Данные отсутствуют	0	1 (0,6)	1 (0,3)

Таблица 2
Частота основных нежелательных явлений исследования INAVO120

Пациенты, n (%)	Инаволисиб (n=161)		Плацебо (n=163)	
	Любая степень	Степень 3–4	Любая степень	Степень 3–4
Нейтропения	147 (91,3)	133 (82,6)	148 (90,8)	131 (80,4)
Тромбоцитопения	80 (49,7)	22 (13,7)	75 (46,0)	8 (4,9)
Стоматит±мукозит	89 (55,3)	9 (5,6)	47 (28,8)	0
Анемия	64 (39,8)	11 (6,8)	62 (38,0)	3 (1,8)
Гипергликемия	102 (63,4)	11 (6,8)	22 (13,5)	0
Диарея	84 (52,2)	6 (3,7)	26 (16,0)	0
Тошнота	47 (29,2)	0	32 (19,6)	0
Сыпь	43 (26,7)	0	32 (19,6)	1 (0,6)
Офтальмологическая токсичность	47 (29,2)	1 (0,6)	26 (16,0)	0
Повышение уровня АСТ/АЛТ	34 (21,1)	7 (4,3)	37 (22,7)	4 (2,5)
Рвота	26 (16,1)	2 (1,2)	10 (6,1)	2 (1,2)
Лейкопения	6 (3,7)	1 (0,6)	15 (9,2)	3 (1,8)
Пневмонит	5 (3,1)	1 (0,6)	2 (1,2)	0

позволяющей значительно улучшить показатели выживаемости. Использование ингибиторов сигнального пути PIK3CA/AKT/mTOR является рутинной практикой во II и последующих линиях у больных с мутациями/альтерациями соответствующих генов. В исследованиях отмечено убедительное увеличение медианы ВБП, однако ни в одном из них ранее не было отмечено значимого увеличения общей выживаемости.

Настоящая публикация посвящена ингибитору PIK3CA инаволисибу, применение которого со стандартной терапией I линии лечения ГР+HER2- мРМЖ продемонстрировало улучшение всех оцениваемых показателей и, в том числе, привело к значимому увеличению медианы ОВ, что особенно ценно в контексте характеристик больных, включенных в исследование. Препарат доказал свою эффективность в самой неблагоприятной группе пациентов с ГР+HER2- мРМЖ, ассоциированным с мутациями PIK3CA и ранним прогрессированием болезни после радикального лечения. Треть пациентов из исследования имели первичную гормонорезистентность – прогрессирование болезни уже в первые 2 года проведения адъювантной эндокринотерапии. Тем не менее, тройная комбинация препаратов позволила повысить ВБП более чем в два раза: с 7,3 мес. в контрольной группе до 17,2 мес. в группе терапии инаволисибом. Зафиксирована высокая частота объективных ответов, что в клинической практике обычно ассоциируется с улучшением самочувствия пациента и повышением уровня качества жизни. Главным достижением исследования стало значимое – на 7 мес. – увеличение ОВ (медианы ОВ 34 мес. против 27 мес., ОР=0,67; 95 % ДИ 0,48–0,94; $p=0,02$).

Ожидаемо, нежелательные явления были более выражены и отмечались чаще в группе тройной комбинации. Однако исследование доказало, что профиль токсичности является предсказуемым и управляемым, что подтверждается низкой частотой отмены исследуемой терапии.

Закключение

Современный ландшафт терапии люминального HER2-отрицательного мРМЖ требует обязательного генотипирования опухоли для выбора персонализированной терапии. Применение триплета «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» в 1-й линии лечения достоверно продлевает жизнь пациентов с агрессивным PIK3CA-ассоциированным вариантом мРМЖ. Учитывая данные исследования INAVO-120, определение мутаций PIK3CA в кратчайшие сроки после выявления метастазов должно стать стандартом для больных с ранним прогрессированием болезни.

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³, E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Лубенникова Елена Владимировна.
E-mail: lubennikova@yandex.ru

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В. Инаволисиб – новая стратегия терапии эндокринорезистентного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-негативного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2026; (8): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-44-48>

Список литературы / References

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
2. Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., Volland H.K., Provenzano E., Bardwell H.A., et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11479. DOI: 10.1038/ncomms11479
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
4. Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Lysenko A.N., et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *J. Mod. Oncol.* 2021; 23: 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
5. Cho Y.A., Ko S.Y., Suh Y.J., Kim S., Park J.H., Park H.R., et al. PIK3CA mutation as potential poor prognostic marker in asian female breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy. *Curr. Oncol.* 2022; 29: 2895–2908. DOI: 10.3390/curroncol29040234
6. Kim J.W., Lim A.R., You J.Y., Lee J.H., Song S.E., Lee N.K., et al. PIK3CA Mutation is Associated with Poor Response to HER2-Targeted Therapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res. Treat.* 2023; 55: 531–541. DOI: 10.4143/crt.2022.845
7. Filbrunn M., Signorovitch J., André F., Wang L., Lorenzo I., Ridolfi A., et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR+/HER2– breast cancer: A meta-analysis of published clinical trials. *BMC Cancer*. 2022; 22: 1002. DOI: 10.1186/s12885-022-10086-4
8. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis L., Droin N., et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2020; 31: 377–386. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.006
9. Glaviano A., Foo A.S., Lam H.Y., Yap K.C., Jacot W., Jones R.H., et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol. Cancer*. 2023; 22: 138. DOI: 10.1186/s12943-023-01827-6
10. Omolekan T.O., Chamcheu J.C., Buerger C., Huang S. PI3K/AKT/mTOR Signaling Network in Human Health and Diseases. *Cells*. 2024; 13: 1500. DOI: 10.3390/cells13181500
11. Katan M., Cockcroft S. Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate: Diverse functions at the plasma membrane. *Essays Biochem.* 2020; 64: 513–531. DOI: 10.1042/EBC20200010
12. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Sahmoud T., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653
13. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1929–1940. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
14. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drulinsky P., Ruiz-Ortega M., Neven P., et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve). *Lancet Oncol.* 2024; 25: e629–e638. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00265-8
15. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388: 2058–2070. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
16. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative breast cancer that progressed on endocrine Therapy – MONARCH 2. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 116–124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
17. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa1913528
18. Wang S.F., Chou C.Y., Chao Y.W., Chan T.K., Yeh W.Y., Chiang C.E., et al. Impact of PIK3CA Mutations on the Clinical Benefits of CDK 4/6 Inhibitors in HR+/HER2– Advanced Breast Cancer. *J. Cancer*. 2025; 16: 3065–3079. DOI: 10.7150/jca.111362
19. Slamon D.J., Di Lauro V., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: 994–1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137
20. Turner N.C., Im S.A., Saura C., Juric D., Loibl S., Kalinsky K., et al. Inavolisib-Based therapy in PIK3CA-Mutated advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391: 1584–1596. DOI: 10.1056/NEJMoa2404625
21. Jhaveri K.L., Accorino M.K., Bedard P.L., Cervantes A., Gambardella V., Hamilton E., et al. Phase I/IIb Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for PIK3CA-Mutated, HR+, HER2– ABC. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: 3947–3956. DOI: 10.1200/JCO.24.00110
22. Jhaveri K.L., Im S.A., Saura C., Loibl S., Kalinsky K., Schmid P., et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393: 151–161. DOI: 10.1056/NEJMoa2410884

Статья поступила / Received 02.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 08.04.2026
Принята в печать / Accepted 08.04.2026

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med Sci, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru

For citation: Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Inavolisib: a new treatment strategy for endocrine-resistant PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2026; (8): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-44-48>

