

М.А. ФРОЛОВА, к.м.н., Е.В. ГЛАЗКОВА, М.Б. СТЕНИНА, д.м.н.

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

ПАЛБОЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Согласно современным представлениям основой лечения метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы является проведение последовательных линий гормонотерапии, в том числе у больных с висцеральными метастазами и множественным характером поражения. Это позволяет длительно контролировать болезнь, поддерживая при этом хорошее качество жизни. В последние годы в клиническую практику входят препараты нового поколения, позволяющие потенцировать действие препаратов гормонотерапии. К их числу относятся ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6. Первым представителем этого класса, одобренным в РФ для лечения диссеминированного гормонозависимого рака молочной железы, является палбоциклиб (Ибранса, Pfizer). В исследовании PALOMA-2 была продемонстрирована высокая эффективность комбинации палбоциклиба и летрозолола в качестве гормонотерапии первой линии. Медиана времени до прогрессирования в группе комбинации летрозолола и палбоциклиба составила 27,6 месяцев против 14,5 месяцев в группе монотерапии летрозололом ($p < 0,0001$). Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного успешного контроля заболевания с помощью комбинированной гормонотерапии палбоциклибом и летрозололом.

Ключевые слова: метастатический гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб, летрозолол.

М.А. FROLOVA, E.B. GLAZKOVA, M.B. STENINA

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
PALBOCICLIB IN THE FIRST LINE COMBINATION HORMONE THERAPY OF HER2-NEGATIVE METASTATIC HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER. CLINICAL FOLLOW-UP

According with the present-day ideas, sequential lines of hormone therapy including those in patients with visceral metastases and multiple lesions form the basis of the treatment of HER2-negative metastatic hormone-dependent breast cancer. These measures make it possible to exercise the long-term control of the disease and maintain a good quality of life. In recent years, the clinical practice comprises the next-generation drugs that potentiate the effect of hormone therapy. These include cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors. Palbociclib (Ibransa, Pfizer) is the first representative of this class approved in Russia for the treatment of disseminated hormone-dependent breast cancer. The PALOMA-2 study demonstrated the high efficacy of the palbociclib combined with letrozole as a first-line hormone therapy. In the palbociclib and letrozole combination arm, the median time to progression was 27,6 months compared to 14,5 months in the letrozole monotherapy arm ($p < 0,001$). The presented clinical case demonstrates the possibility of long-term successful control of the disease using palbociclib combined with letrozole hormone therapy.

Keywords: HER2-negative metastatic hormone-dependent breast cancer, hormone therapy, palbociclib, letrozole.

Лечение диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) имеет целью увеличение продолжительности и улучшение качества жизни за счет замедления процесса прогрессирования и уменьшения симптомов, связанных с опухолевым ростом. При метастатическом гормонозависимом HER2-РМЖ этим принципам в наибольшей степени соответствует проведение последовательных линий гормонотерапии. Согласно современным представлениям гормонотерапия показана вне зависимости от локализации и количества метастазов, а также предшествующей адъювантной терапии [1]. Единственная ситуация, в которой следует отдать предпочтение химиотерапии, – это висцеральный криз, характеризующийся массивным пора-

жением внутренних органов с нарушением их функции, что создает угрозу жизни пациента и требует быстрого достижения противоопухолевого эффекта. Именно скорость ответа, которая имеет первоочередное значение только при висцеральном кризе, отличает химиотерапию от стандартных опций гормонотерапии. Что касается частоты объективных эффектов и выживаемости, то эти два вида лечения практически не отличаются [2]. При этом гормонотерапия характеризуется несоизмеримо меньшей токсичностью и, как следствие, обеспечивает лучшее качество жизни. К сожалению, многие онкологи до сих пор опасаются назначать гормонотерапию в первых линиях лечения, не считая этот метод полноценным и самостоятельным. Особенно часто это про-

исходит при наличии висцеральных метастазов и множественных метастазах в костях. Последние являются наиболее частым проявлением диссеминированной болезни именно при гормонозависимом РМЖ, зачастую сопровождаемая выраженным болевым синдромом и опасностью развития серьезных осложнений. К таким осложнениям, которые встречаются примерно у 50% больных с костными метастазами, относятся патологические переломы и компрессия спинного мозга, что часто приводит к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни больных [3].

В течение последних десятилетий стандартом гормонотерапии первой линии у пациенток в постменопаузе являлось применение ингибиторов ароматазы. В последние годы появились препараты, не обладающие самостоятельной антигормональной активностью, но повышающие эффективность гормонотерапии, что значительно укрепляет позиции данного метода при диссеминированном РМЖ. К одному из таких новых классов препаратов принадлежат ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6. Избыточная активность циклин-зависимых киназ 4/6 определяет повышенный пролиферативный потенциал опухолевых клеток за счет стимуляции синтетической фазы клеточного цикла. Ингибирование этих ферментов, наоборот, приводит к восстановлению контроля над клеточным циклом и блокаде нерегулируемой пролиферации [4]. Первым препаратом этого класса, одобренным в Российской Федерации для лечения диссеминированного гормонозависимого РМЖ, является палбоциклиб (Ибранса, Pfizer).

Изучение эффективности и токсичности комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы летрозолом в качестве первой линии гормонотерапии проведено в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы PALOMA-2, в котором приняли участие 666 пациенток [5]. Больные были рандомизированы в группы «летрозол 2,5 мг/сут + палбоциклиб 125 мг/сут 1–21 дни» и «летрозол 2,5 мг/сут + плацебо, соответствующее палбоциклибу» в соотношении 2:1. Среди пациенток, принявших участие в исследовании PALOMA-2, ранее получали адъювантную системную терапию по поводу РМЖ 62,8% больных. У 48,6% пациенток имелись висцеральные метастазы. Медиана времени до прогрессирования была существенно выше в группе комбинации летрозолом и палбоциклиба и составила, по обновленным данным, 27,6 месяцев против 14,5 месяцев в группе монотерапии летрозолом ($p < 0,0001$) [6]. При подгрупповом анализе было показано, что от добавления к летрозолу палбоциклиба преимущество получают все группы больных, в том числе пациентки с висцеральными метастазами, а также получавшие ранее адъювантную гормонотерапию, независимо от сроков рецидива. При этом медиана выживаемости без прогрессирования больных, имевших только метастазы в костях, в группе с палбоциклибом достигла 3 лет (36,2 месяца), превысив аналогичный показатель в группе монотерапии летрозолом в 3 раза (11,2 месяцев) ($p < 0,0001$). Важно отметить, что и при висцеральных метастазах медиана выживаемости без прогрессирования также была выше в группе палбоциклиба: 19,3 против 12,3 месяцев соответственно ($p < 0,0005$). Кроме того, в группе палбоциклиба было отме-

чено более значимое снижение болевого синдрома по сравнению с группой контроля ($-0,256$ в группе комбинации палбоциклиба и летрозолом в сравнении с $-0,098$ с группой комбинации плацебо и летрозолом; $p = 0,0183$) [7].

В контексте важности сохранения качества жизни отметим, что добавление палбоциклиба к гормонотерапии не сопровождалось побочными эффектами, влиявшими на данный показатель, несмотря на то что палбоциклибу и другим представителям ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 присущ такой нетипичный для гормонотерапии побочный эффект, как миелосупрессия. Частота нейтропении 3–4-й степени на фоне терапии палбоциклибом в исследовании PALOMA-2 составила 56%, однако эпизоды фебрильной нейтропении наблюдались всего в 1,8% случаев и не требовали назначения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. Гематологическая токсичность палбоциклиба управляема путем модификации режима дозирования препарата: предусмотрены 2 ступени редукции доз при развитии проявлений токсичности 3-й степени – до 100 мг и 75 мг соответственно. Очень важным является то, что модификация дозы не снижает эффективность терапии [8]. Кроме лейко- и нейтропении наблюдались такие побочные эффекты, как астения, тошнота, артралгии, однако частота этих явлений 3–4-й степени выраженности была крайне низка (1,8, 0,2 и 0,7% соответственно). Такие побочные явления, как удлинение интервала QT и гепатотоксичность, не характерны для палбоциклиба, поэтому единственный необходимый вид мониторинга – это контроль общего анализа крови.

Приводим клиническое наблюдение длительной успешной терапии летрозолом в сочетании с палбоциклибом.

Пациентка Б., 37 лет. В 1998 г. диагностирован рак правой молочной железы T1N1M0. В декабре 1998 г. выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц (гистологически – инфильтративный протоковый рак, метастазы в 2 аксиллярных лимфоузлах); рецепторы эстрогенов 27,0 фмоль/мг белка. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосамид + метотрексат + 5-фторурацил). С целью подавления овариальной функции в декабре 1998 г. проведена лучевая терапия на область яичников РОД 4 Гр, СОД 16 Гр. С мая 1999 г. проводилась адъювантная терапия тамоксифеном 20 мг/сут в течение 5 лет, прием завершен в 2004 г. В 2000 г. в связи с множественной миомой матки оперирована в объеме экстирпации матки с придатками. С 2004 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В сентябре 2011 г. появились жалобы на боли в поясничной области. По данным сцинтиграфии скелета выявлены множественные очаги накопления РФП в костях (кости свода черепа, позвоночника, ребер, лопаток, ключиц, костей таза, диафизов плечевых костей, грудины, бедренных костей). По данным МРТ – литические метастазы в L1-S2 без снижения высоты тел позвонков. Проведена паллиативная лучевая терапия на область Th11-L4 РОД 4 Гр, СОД 24 Гр (27.10. – 03.11.11 года) с частичным анальгезирующим эффектом. С 31.10.11 года начата терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 28 дней).

При повторном иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала: рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, HER2 – 0, Ki67 – 12% (суррогатный люминальный А-фенотип).

С 30.11.16 начата гормонотерапия первой линии по схеме: летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут внутрь в 1–21 дни; интервал 7 дней. Проведение первого курса терапии осложнилось развитием нейтропении 3-й степени, в связи с чем начало второго курса было задержано на 2 недели до восстановления уровня нейтрофилов. В связи с гематологической токсичностью 3-й степени проведена редукция дозы палбоциклиба на 20% (до 100 мг/сут).

По данным контрольного обследования после двух курсов терапии отмечено появление пластического компонента в имевшихся ранее литических метастазах в костях, а также появление пластических очагов в костях таза и позвонках, что было расценено как проявление репаративных процессов в рентгенонегативных метастазах на фоне эффективной противоопухолевой терапии летрозолом и палбоциклибом (в сочетании с золедронатом).

После редукции дозы палбоциклиба лечение сопровождалось нейтропенией 2-й степени, что не требовало дополнительной редукции дозы. Кроме того, первые 4 курса лечения сопровождались тошнотой 1-й степени и головокружением 1-й степени, возникавшими через несколько минут после приема палбоциклиба и проходившими самостоятельно.

Проведение 13-го цикла терапии осложнилось развитием нейтропении 3-й степени, в связи с чем начало 14-го курса терапии было задержано на 7 суток, лечение продолжено в прежнем дозовом режиме. По данным контрольного обследования – стабилизация очагов в костях.

В интервале после 21-го курса – нейтропения 3-й степени, тромбоцитопения 3-й степени. Лечение задержано на 7 суток, возобновлено с редукцией суточной дозы палбоциклиба до 75 мг.

По данным сцинтиграфии скелета от 29.01.16 – прогрессирование болезни за счет увеличения интенсивности и площади накопления РФП в шейном и грудном отделах позвоночника, ребрах. В связи с прогрессированием заболевания с февраля 2016 г. терапия палбоциклибом и летрозолом завершена.

Таким образом, в качестве терапии первой линии пациентке был проведен 51 цикл лечения комбинацией летрозола и палбоциклиба, длительность контроля заболевания составила 50 месяцев, несмотря на двукратную редукцию дозы палбоциклиба.

С февраля 2016 г. начата гормонотерапия второй линии фулвестрантом (по 500 мг в/м в 1-й, 14-й и 29-й дни,

далее – 1 раз в 28 дней). Данная терапия переносилась больной без проявлений токсичности и продолжалась до ноября 2016 г. (9 месяцев).

В ноябре 2016 г. выявлено метастатическое поражение печени (3 очага диаметром до 2 см). В биохимическом анализе крови активность трансаминаз и уровень билирубина без отклонений от нормы. С ноября 2016 г. начата терапия эверолимусом и эксеместаном. Лечение переносила с явлениями астении 2-й степени, стоматита 2-й степени, колита 2-й степени, нефротоксичности 2-й степени. При контрольном обследовании, по данным УЗИ, зафиксирован рост очагов в печени. С августа 2017 г. начата химиотерапия первой линии капецитабином (суточная доза 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, интервал 7 дней), которую пациентка продолжает по настоящее время (9 месяцев) со стабилизацией процесса по данным контрольного обследования. Лечение переносит с явлениями астении 1-й степени и ладонно-подошвенного синдрома 1-й степени.

Таким образом, к настоящему времени длительность терапии метастатического процесса у данной пациентки составляет 6,5 лет (78 месяцев). Суммарная продолжительность успешной гормонотерапии, включившей три последовательные линии, составила 69 месяцев, при этом наибольший вклад внесла комбинированная гормонотерапия первой линии летрозолом и палбоциклибом, продолжавшаяся в общей сложности 50 месяцев и сопровождавшаяся минимальной токсичностью, что позволило обеспечить высокий уровень качества жизни в течение длительного времени. Химиотерапию удалось зарезервировать и с успехом использовать уже на более позднем этапе лечения.

В заключение подчеркнем, что данные литературы и собственный клинический опыт убедительно демонстрируют высокую эффективность и приемлемую токсичность комбинированных режимов гормонотерапии с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6, в частности с палбоциклибом, что делает целесообразным применение подобных комбинаций начиная с первых линий лечения, в том числе у больных с множественными метастазами в костях, при которых достигается эффективное купирование болевого синдрома и существенное снижение серьезных осложнений. Палбоциклиб обладает управляемым профилем токсичности с предусмотренной схемой редукции доз и требует минимального мониторинга в процессе лечения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESOESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1871–88.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD002747.
- Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 231–238.
- Finn RS, Dering J, Conklin D et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5): R77.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1925–36.
- Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. Presented at SABCS 2017, San Antonio, Texas, USA (Abstr. P5-21-03).
- Rugo HS et al. *Ann Oncol* 2018. ePub ahead of print.
- Verma S et al. *Oncologist*. 2016;21:1165–1175.