

Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы с метастатическим поражением головного мозга: клиническое наблюдение

Н.С. Призова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Л.В. Болотина, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

А.Л. Корниецкая, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания и значимо влияет на качество и продолжительность жизни пациентов с раком молочной железы (РМЖ), а сложности в терапии обусловлены низкой способностью большинства лекарственных препаратов к преодолению гематоэнцефалического барьера. Гормонопозитивный HER2-негативный РМЖ в ряде случаев обладает торпидным течением по сравнению с другими подтипами и чаще других встречается в популяции. Достигнутый в последние годы прорыв в лечении гормонопозитивного HER2neu-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ) напрямую связан с появлением и широким применением в клинической практике ингибиторов CDK4/6, что достоверно улучшило не только выживаемость без прогрессирования (ВБП), но и общую выживаемость (ОВ), в т. ч. и у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В статье представлены результаты III фазы крупных рандомизированных исследований (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7 и Completion-1), доказывающих эффективность терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринными партнерами и обсуждается клиническое наблюдение пациентки с гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ с метастатическим поражением ГМ, печени и костей при применении данной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, метастатическое поражение головного мозга, комбинированная гормональная терапия

Для цитирования: Призова Н.С., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы с метастатическим поражением головного мозга: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2022;16(9):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-164-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ribociclib in patient with hormone-positive HER2-negative breast cancer with brain metastases: a case report

Natalia S. Prizova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Brain metastases (BM) are associated with poor prognosis, short overall survival, and severely compromised quality of life in patients with advanced breast cancer (BC). BM create therapeutic challenges in BC due to the difficulty for the majority of drugs to cross the blood–brain barrier. Hormone-positive HER2-negative breast cancer usually progresses slowly compared to other subtypes and it is the most common subtype among patients with BC. The cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors have rapidly transformed breast cancer treatment landscape within past few years. Integrating CDK4/6 inhibitors in clinical practice significantly improved both progression-free and overall survival in all patient population, including patients with BM. In this article we summarize the results of phase III randomized controlled trials (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, and Completion-1), suggesting the efficacy of the combination of ribociclib with various endocrine therapies, and present a clinical case discussion of a patient with advanced hormone-positive HER2-negative BC with brain, hepatic and bone metastases treated with combined targeted and endocrine therapy.

Keywords: breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, brain metastases, endocrine therapy

For citation: Prizova N.S., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. Ribociclib in patient with hormone-positive HER2-negative breast cancer with brain metastases: a case report. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-164-170>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения как России, так и большинства других стран мира рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующую позицию. Так, по данным официальной российской статистики, в 2020 г. РМЖ являлся ведущей онкологической патологией у женского населения (21,7%). За последние 10 лет отмечается рост заболеваемости РМЖ, что в первую очередь связано с внедрением программ скрининга и ранней диагностики. Однако, несмотря на это, у 30% больных выявляется местнораспространенный или метастатический РМЖ (мРМЖ) [1]. В общей сложности у 30–40% больных мРМЖ в процессе течения заболевания реализуется метастатическое поражение головного мозга [2]. И хотя наибольший риск метастатического поражения ГМ отмечается у пациенток с HER2-позитивным и трижды негативным молекулярно-биологическим подтипом РМЖ, в количественном отношении доля больных с люминальным HER2неу-негативным РМЖ существенно выше. Так, согласно результатам ретроспективного анализа данных 3 453 больных РМЖ с метастазами в головной мозг, у 45,3% пациентов был именно люминальный HER2-негативный подтип РМЖ [3]. Это связано с преобладающей частотой встречаемости люминальных подтипов РМЖ в популяции, на долю которых приходится 63% всех выявленных случаев РМЖ в России.

На сегодняшний день постулатом лекарственного лечения пациентов с люминальным мРМЖ без висцерального криза и отсутствием признаков гормонорезистентности является необходимость начала лечения с проведения гормонотерапии (ГТ). Подобный подход оправдан как с точки зрения улучшения отдаленных онкологических результатов: увеличение медианы ОВ – 60,78 мес. против 49,64 мес. при проведении ХТ, 95% CI 0,863–1,030, $p = 0,19$ [4], так и с точки зрения возможности сохранения более высокого качества жизни пациентов, поскольку ГТ демонстрирует значимо более благоприятный профиль токсичности.

Фундаментальные исследования в области биологии позволили более детально изучить различные причины и механизмы развития эндокринорезистентности, которые включают мутации в гене *ESR1*, перекрестные помехи между передачей сигналов ER и факторов роста, активацию пути PI3K-Akt-mTOR, нарушение регуляции развития клеточного цикла и эпигенетические модификации ингибиторов гистондеацетилазы HDAC [5, 6]. Утрата контроля клеточного цикла является характерной особенностью опухолевого роста. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками – циклинами, роль кото-

рых заключается в активации ферментов циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Гиперактивация CDK 4-го и 6-го типов (CDK4/6) приводит к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы (retinoblastoma protein, pRB) с последующим высвобождением ранее заблокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации (S) ДНК и итоговой клеточной прогрессии [7]. За научное открытие патогенеза данных сигнальных путей Л. Хартвелл в 2001 г. удостоился Нобелевской премии в области медицины. Данное открытие позволило создать лекарственные препараты нового класса (ингибиторы CDK 4/6), которые благодаря синергизму с препаратами, блокирующими сигнальные пути рецепторов эстрогенов, привели к прорыву в лечении пациенток с мРМЖ [7].

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Уникальной особенностью этих препаратов является их блокирующая активность в отношении большинства известных мембранных белков-транспортёров, которые экспрессируются в печени, почках, кишечнике, плаценте, надпочечниках, ткани яичек, эндотелиальных клетках, формирующих гематоэнцефалический барьер [8]. Функция белков-транспортёров заключается в обнаружении и выведении чужеродных молекул из тканей, в т. ч. противоопухолевых лекарственных агентов. Таким образом, механизм блокировки белков-транспортёров позволяет преодолеть развитие лекарственной резистентности. Основным отличием рибоциклиба от других представителей класса ингибиторов CDK4/6 является высокая активность в отношении белков-транспортёров, экспрессируемых печенью и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, MATE1 [8]. Эта особенность обеспечивает тропность рибоциклиба к метастатическим очагам в печени и головном мозге, что приводит к высокой противоопухолевой активности при данных видах метастазирования [9, 10]. Необходимо отметить, что развитие гепатотоксичности (повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ и билирубина) как наиболее частого побочного действия рибоциклиба также является следствием блокады белков-транспортёров [11].

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность рибоциклиба была доказана в целой серии рандомизированных исследований во всех подгруппах больных независимо от возраста, характера метастазирования и предшествующего лечения. Так, в исследо-

вании MONALEESA-2 у женщин в менопаузе комбинация рибоциклиба и летрозолоа привела к статистически и клинически значимому увеличению ОВ с 51,4 до 63,9 мес., $OR = 0,76$; 95% ДИ: 0,63–0,93; $p = 0,004$, что соответствует снижению относительного риска смерти на 24% [12]. Медиана наблюдения составила более 6,5 лет и является самой длительной среди всех исследований ингибиторов CDK4/6 на сегодняшний день. Первичная конечная точка исследования – выживаемость без прогрессирования (ВБП) – была достигнута в первичном анализе (медиана ВБП; 95% ДИ (19,3 мес. – не достигнут) против 14,7 мес. (13,0–16,5 мес.); $HR = 0,556$; $p = 0,00000329$) [13].

Результаты клинического исследования MONALEESA-3 продемонстрировали, что комбинация рибоциклиба и фулвестранта увеличивает ОВ у женщин постменопаузального периода с HR+HER2neu-мПМЖ: медиана ОВ в экспериментальной группе не достигнута против 40,0 мес. на монотерапии фулвестрантом; $OR = 0,724$; 95% ДИ: 0,568–0,924; $p = 0,00455$. Через 42 мес. выживаемость составила 58% при назначении комбинации и 46% в контрольной группе, мВБП достигла 33,6 мес. и 19,2 мес. ($OR = 0,546$; 95% ДИ: 0,415–0,718) соответственно [14]. На конгрессе ASCO 2021 были представлены обновленные данные по оценке ОВ. При сроке наблюдения 56,3 мес. было показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (53,7 мес. против 41,5 мес. в группе моноэндокринотерапии, $\Delta 12,2$ мес. ($OR 0,726$; 95% ДИ: 0,588–0,897) [15].

В исследовании 3-й фазы MONALEESA-7 оценивался рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией (гозерелин + ингибитор ароматазы либо тамоксифен) по сравнению с моноэндокринотерапией у пре- и перименопаузальных женщин с HR+/HER2-мПМЖ. Данное исследование стало первым, доказавшим значимое преимущество комбинированной гормональной терапии в увеличении продолжительности жизни пациенток молодого возраста. Частота общей выживаемости у всех пациенток, получавших лечение ($n = 672$), к 42 мес. наблюдения составила 70,2% при комбинированной терапии с рибоциклибом по сравнению с 46,0% при моноэндокринотерапии. Важно отметить, что преимущество в ОВ отмечено во всех клинических группах, включая пациенток с висцеральными метастазами. Результаты анализируемой подгруппы показали, что при приеме рибоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы риск развития смертельного исхода снижается на 30,0%, при приеме рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном риск смерти снижается на 20,9%. На конференции SABCS 2020 были представлены обновленные данные по оценке ОВ. При сроке наблюдения 54 мес. показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (58,7 мес. против 48 мес. в группе моноэндокринотерапии, $\Delta 10,7$ мес., $OR 0,763$) [16, 17].

Показательной для реальной клинической практики является исследование IIIb-фазы Complementary-1 с участием 3 246 пациентов, в рамках которого оценивали комбинацию рибоциклиба с летрозолом в расширенной и разнообразной популяции, включая пациентов с ECOG-

статусом от 0 до 2, метастатическим поражением головного мозга, висцеральными метастазами, предшествующей химиотерапией, что обычно является критериями исключения из рандомизированных клинических исследований; именно эта группа больных имеет самый неблагоприятный прогноз течения заболевания. Так, пациенты с ECOG > 1 были исключены из III фаз клинических испытаний различных ингибиторов CDK4/6, включая PALOMA-3, MONARCH-3, MONALEESA-7 и MONALEESA-3 [18–21]. Критериями исключения из исследований MONARCH-3 и MONALEESA-3 являлись пациенты, ранее получавшие системную терапию [18, 19], а пациенты с метастазами в ЦНС были исключены из исследований MONARCH-3 и MONALEESA-7. Именно поэтому можно с уверенностью сказать о том, что данные наблюдательного исследования в реальной клинической практике наиболее близки к результатам, которые можно получить в совокупной популяции [22]. Из 3 246 пациентов, включенных в исследование, у 51 было метастатическое поражение головного мозга, 194 получали предшествующую химиотерапию, у 112 отмечался сниженный функциональный статус, соответствующий ECOG 2, у 146 – наличие висцеральных метастазов плюс предшествующая химиотерапия и у 77 – висцеральные метастазы в сочетании с низким функциональным статусом. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 25,4 мес. Сроки комбинированной гормональной терапии (рибоциклиб + летрозол) варьировали в разных подгруппах. Пациенты с метастазами в головной мозг дольше других получали терапию (медиана 16,8 мес.) в отличие от пациентов с висцеральными метастазами и наличием предшествующей химиотерапии (9,5 мес.). По сравнению с общей исследуемой популяцией нежелательные явления, связанные с лечением, встречались реже у пациентов с метастазами в головной мозг, что требует более детального изучения. Несмотря на более тяжелую популяцию пациентов, результаты исследования Complementary-1 соответствовали тем, которые были получены в исследованиях MONALEESA, включая медиану до прогрессирования 27,1 мес. (95% ДИ: 25,7–НД) и частоту общего ответа 43,6% (95% ДИ: 41,5–45,8%) [23]. У пациентов с метастазами в головной мозг время до прогрессирования было сопоставимо с общей исследуемой популяцией, тогда как время до прогрессирования у пациентов других подгрупп было короче (медиана колебалась от 13,7 до 19,5 мес.). Преимущества общей частоты ответа (oЧО) и клинической пользы, наблюдаемые у пациентов с метастазами в ЦНС, соответствовали таковым в общей популяции (oЧО у пациентов с метастазами в ГМ – 42,9%, в общей популяции – 43,6%). В исследовании MONALEESA-3 была проанализирована небольшая подгруппа пациентов с метастазами в ЦНС. Из 5 пациентов, получавших рибоциклиб, у 3 пациентов был достигнут частичный ответ; у 2 пациентов наблюдалась отрицательная динамика. У 2 из пациентов с метастазами в ЦНС в группе плацебо было прогрессирование опухолевого процесса [10]. Заслуживает внимание клиническое наблюдение, опубликованное Radke et al. в 2020 г. У пациентки с HR+, HER2-ПМЖ с метастатическим поражением голов-

ного мозга, приведшее к правосторонней слепоте, комбинированное применение рибоциклиба с анастрозолом привело к быстрому, полному ответу на лечение продолжительностью 9 мес. [24]. Однако для обоснования потенциальной пользы рибоциклиба у пациентов с метастазами в ЦНС необходимы дополнительные исследования на более крупной целевой популяции больных.

Для иллюстрации эффективности комбинированной гормональной терапии на основе рибоциклиба приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1980 г. р. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в апреле 2017 г. По данным обследования диагностирован рак левой молочной железы cT4bN1M0, IIIB ст. По результатам гистологического исследования: инвазивный рак неспецифического типа II степени злокачественности. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов выявлена интенсивная экспрессия 95% ядер клеток опухоли (Allred Score 8 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона умеренная экспрессия 80% ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротеина *serbB-2* (HER2/*neu*) +1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 70%. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, не выявлено мутаций 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 5382insC, T300G, 4153delA, 2080delA гена *BRCA1*, мутации 6174delT гена *BRCA2* и мутации 1100delC гена *CHEK2*. Пациентке выработан план комбинированного лечения. С 18.05.2017 по 14.10.2017 г. проведена неоадьювантная полихимиотерапия (4 курса по схеме AC + 4 курса MXT препаратом Доцетаксел) с положительной динамикой в виде частичной резорбции опухоли. Вторым этапом 16.11.2017 выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева. 25.11.2017 редукционная маммопластика справа с эстетической целью. При плановом гистологическом исследовании: на границе верхних квадрантов в молочной железе обнаруживаются комплексы клеток инвазивной протоковой карциномы. В 7 лимфатических узлах очаговый фиброз и липоматоз. Резекция в пределах здоровых тканей. Заключение: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа строения с лечебным патоморфозом 3-й ст. ИГХ на послеоперационном материале: клеточные элементы опухоли экспрессируют рецепторы эстрогенов, сумма баллов по Allred 8 (5 + 3), рецепторы прогестерона, сумма баллов по Allred 5 (3 + 2). HER2-статус отрицательный (1+). Пролиферативная активность (Ki-67) 62%. С 30.11.2017 г. начата терапия тамоксифеном 20 мг/сут, с 12.12.2017 медикаментозное выключение функции яичников золадексом. С учетом первичной распространенности опухоли с 10.01.2018 г. по 04.02.2018 г. проведен послеоперационный курс лучевой терапии на переднюю грудную стенку слева РОД 2,5 Гр до СОД 45 Гр (50,6 иГр), регионарные зоны слева РОД 2,5 Гр

до СОД 45 Гр. Через 4 мес. после завершения первичного лечения, в связи с периодическими головными болями пациентка самостоятельно в рамках дообследования 18.06.2018 г. выполнила МРТ головного мозга с в/в контрастированием. Выявлен солитарный метастаз в левую затылочную область размерами 1,2 x 0,8 x 1,1 см. Учитывая локальный характер метастазирования, 07.07.2018 проведена стереотаксическая лучевая терапия. МГИ от 22.07.2018 г.: при исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани, полученного из срезов парафинового блока (№ АЖ-831234) набором Cobas® DNA Sample Preparation Kit под контролем патоморфолога, в 9-й и 20-й экзонах гена *PI3KCA* соматических мутаций не выявлено. *BRCA 1/2* NGS – в исследуемом образце мутация не выявлена. По данным скintiграфии костей скелета – без существенной динамики в сравнении с результатами исследования от 16.10.2017. Убедительных признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено. По данным КТ органов грудной и брюшной полостей от 12.07.2018 данных за очаговое поражение легких, печени не получено. Послеоперационные изменения передней грудной стенки, левой аксиллярной области. Принимая во внимание олигометастатическое поражение головного мозга, а также проведенную стереотаксическую лучевую терапию, пациентке рекомендовано проведение гормональной терапии ингибиторами ароматазы на фоне дальнейшей овариальной супрессии (предпочтительно хирургической). С 15.09.2018 г. начат прием летрозоло 2,5 мг/сут. Пациентка регулярно проходила обследование и через год, в октябре 2019 г., выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде появления новых метастатических очагов в головном мозге, а также в костях и печени. По данным КТ от 17.10.2019 в легочной ткани без очаговой патологии. В ткани печени определяются полиморфные гиподенсивные очаги (не менее 3) с неровными нечеткими контурами, наиболее крупный очаг расположен в S4 размерами 37 x 27 мм. В левых отделах тела Th4- позвонка очаг разрежения трабекулярной структуры размерами 10 x 6 мм, ограниченный зоной остеосклероза, с незначительной деформацией латерального контура позвонка, кортикальный слой сохранен, в теле и дужке L1 очаги деструкции размерами 5 x 5 мм и 12 x 10 мм с плотным контуром. Выполнена биопсия мтс-очага печени. ИГХ: РЭ – 8 баллов, РП – 0 баллов, HER2/*neu* отр., Ki-67 – 80%. Также по данным МРТ головного мозга от 30.10.2019 отмечалось увеличение в размерах выявленного ранее образования в левой затылочной доле до 1,3 x 1,1 x 1,2 см, с явлениями перифокального отека вещества мозга общими размерами до ~ 3,2 x 3,6 x 3,0 см. Образования с аналогичными сигнальными характеристиками определялись в левой лобной доле, в кортикальных отделах размерами до 0,3 x 0,3 x 0,3 см, в задних субкортикальных отделах правой теменной доли размерами до 0,4 x 0,3 x 0,4 см. Кроме того, на постконтрастных сериях выявлялось образование в кортикальных отделах правой затылочной доли размерами до 0,3 x 0,3 x 0,25 см,

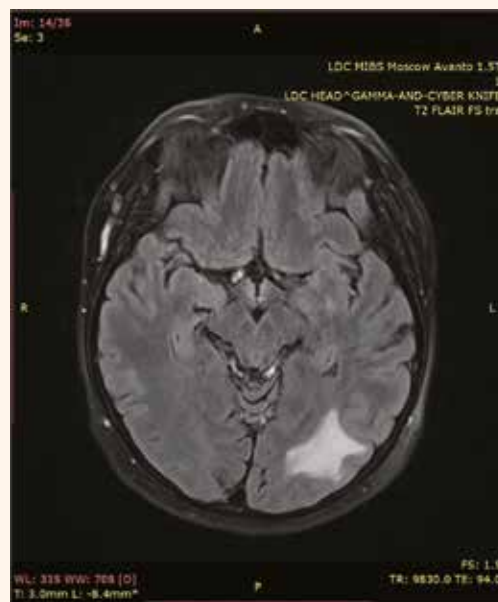
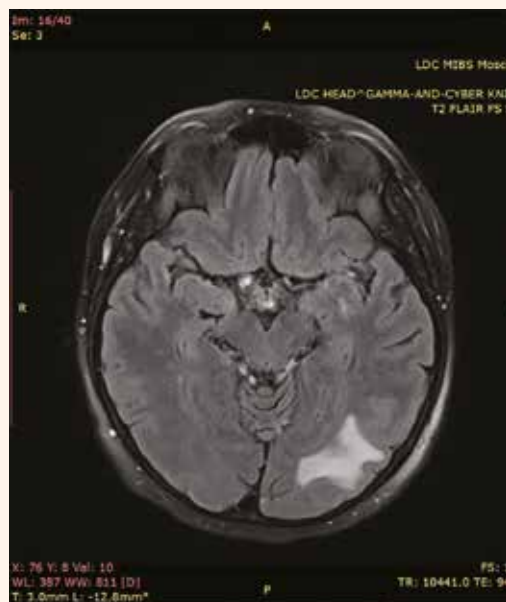
мелкое образование в верхних отделах левой затылочной доли размерами до 0,2 x 0,2 см. Учитывая отсутствие признаков висцерального криза, с 11.2019 начато проведение терапии фулвестрантом 500 мг внутримышечно ежемесячно (в первый месяц по 500 мг в 1-й и 15-й дни) в комбинации с рибоциклибом. Учитывая наличие метастатических очагов в Th4- и L1- позвонках, к терапии добавлены бисфосфонаты. Пациентка регулярно, с трехмесячной периодичностью проходила контрольные обследования, на которых отмечалась положительная динамика в виде частичной резорбции опухоли. Так, при очередном контрольном обследовании в апреле 2022 г. по данным МРТ головного мозга в левой затылочной

доле субкортикально определяется объемное образование гиперинтенсивного сигнала по T2 и программе Flair, изогипоинтенсивного по T1, без четкого контура, интенсивно накапливающее контрастное вещество размером до 1,3 x 1,1 x 1,0 см, с явлениями перифокального отека вещества мозга общими размерами до 3,2 x 3,6 x 3,0 см (рис. 2). Образования в левой лобной доле, в задних субкортикальных отделах правой теменной доли, в кортикальных отделах правой затылочной доли и в верхних отделах левой затылочной доли при настоящем исследовании не определяются. На КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием от 15.03.2022 в легочной ткани без очаго-

- **Рисунок 1.** Изменение размеров мтс-очага в S4 печени на фоне комбинированной терапии фулвестрантом + рибоциклиб
- **Figure 1.** Changes in the size of the metastatic lesion in S4 hepatic segment during combined fulvestrant + ribociclib therapy



- **Рисунок 2.** Стабилизация мтс-очага в левой затылочной доле головного мозга на фоне терапии фулвестрантом + рибоциклиб
- **Figure 2.** Stabilization of the metastatic lesion growth in the left occipital lobe of the brain during fulvestrant + ribociclib therapy



вой патологии. В ткани печени очаг расположен в S4 размерами 15 x 14 мм (рис. 1). Новых очагов не появилось. В костях в зоне сканирования сохраняются ранее визуализируемые очаги без существенной динамики: в теле и дужке L1 очаги деструкции размерами соответственно 5 x 5 мм и 12 x 10 мм с плотным контуром. В левых отделах тела Th4-позвонка очаг при настоящем исследовании не визуализируется. Пациентка продолжает гормональную терапию, очередное контрольное обследование назначено на июль 2022 г. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении длительность гормональной терапии препаратами фулвестрант и рибосиклиб у молодой пациентки метастатическим гормоночувствительным Her2-негативным РМЖ с поражением печени, костей и головного мозга на сегодняшний момент составляет более 29 месяцев, что соответствует результатам крупного рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-3, в котором мВБП достигла 33,6 месяца в группе комбинированной гормональной терапии и 19,2 месяцев на монотерапии Фулвестрантом [14]. На фоне лечения клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1 степень и проявлялась в лейкопении и увеличении уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) не более 2,5 раз от верхней границы нормы. Негематологической токсичности отмечено не было. Благодаря современной противоопухолевой терапии, а также тропности рибосиклиба к метастатическим очагам в печени и головном

мозге [9, 10] в сложной клинической ситуации удалось достигнуть положительной динамики в виде частичной регрессии опухолевых очагов и длительного контроля над заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении длительность гормональной терапии препаратами фулвестрант и рибосиклиб у молодой пациентки с метастатическим гормоночувствительным HER2-негативным РМЖ с поражением печени, костей и головного мозга на сегодняшний момент составляет более 29 мес., что соответствует результатам крупного рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-3, в котором мВБП достигла 33,6 мес. в группе комбинированной гормональной терапии и 19,2 мес. на монотерапии Фулвестрантом [14]. На фоне лечения клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1-й ст. и проявлялась в лейкопении и увеличении уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) не более 2,5 раз от верхней границы нормы. Негематологической токсичности отмечено не было. Благодаря современной противоопухолевой терапии, а также тропности рибосиклиба к метастатическим очагам в печени и головном мозге [9, 10] в сложной клинической ситуации удалось достигнуть положительной динамики в виде частичной регрессии опухолевых очагов и длительного контроля над заболеванием.

Поступила / Received 13.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022
Принята в печать / Accepted 05.05.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Lin N.U., Gaspar L.E., Soffietti R. Breast cancer in the central nervous system: multidisciplinary considerations and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:45–56. https://doi.org/10.1200/EDBK_175338.
- Darlix A., Louvel G., Fraisse J., Jacot W., Brain E., Debled M. 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. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.
- Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delalogue S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.013>.
- Zelman A.B., Oregon R.M. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):e56–e64. <https://doi.org/10.6004/jnccn.215>.
- Gumusay O., Vitiello P.P., Wabl C., Corcoran R.B., Bardelli A., Rugo H.S. Strategic combinations to prevent and overcome resistance to target therapy in oncology. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:e292–e308. https://doi.org/10.1200/EDBK_280845.
- Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014;33(15):1890–1903. <https://doi.org/10.1038/ncr.2013.137>.
- Bellet M., Faten A., Villanueva R., Valdivia C., Palomino-Doza J. et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919833867. <https://doi.org/10.1177/1758835919833867>.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fashing P., De Laurentis M., Im S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
- Yardley D., Nusch A., Yap Y., Harbeck N., Colleoni M., Frake F. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML)-3 and -7 trials. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
- Spring L.M., Zangardi M., Moy B., Bardia A. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039–1048. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0142>.
- Hortobagyi G., Stemmer S.M., Burris III H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L. et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA (ML)-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Ann Oncol*. 2021;32(5 Suppl):S1283–S1346. Available at: <https://oncolibrary.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-monaleesa-2-ml-2-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-human-epi>.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H., Yap Y., Sonke G., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.

14. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v851-v934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>.
15. Slamon DJ., Neven P., Stephen K.L., Chia S., Jerusalem G.H.M., De Laurentiis M. et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)-± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl.):1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
16. Hurvitz S., Seock-Ah I., Lu Y.Sh., Colleoni M., Franke F.A., Bardia A. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1008. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008.
17. Kolyadina I.V. Ribociclib in the treatment of HR+ Her2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized trials and their role in the clinical practice. *Tumors of female reproductive system.* 2021;17(2):58-67. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
18. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. Monarch 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.3638>.
19. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.2465>.
20. Tripathy D., Im S., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
21. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>.
22. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Boffill J.-S. et al. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIIb ComPLEEment-1 trial. *Breast.* 2022;62:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.016>.
23. De Laurentiis M., Borstnar S., Campone M., Warner E., Boffill J.S., Jacot W. et al. Updated Results From the Phase IIIb ComPLEEment-1 Study of Ribociclib (RIB) PlusLetrozole (LET) in the Treatment of HR+, HER2-Advanced Breast Cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):1055-1055.
24. Radke I., von Wahlde M.K., Schulke C., Tio J. Ribociclib in breast cancer brain metastases: a case report. *Breast Care (Basel).* 2020;15(5):543-547. <https://doi.org/10.1159/000504405>.

Информация об авторах:

Призова Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9563-3579; sonrisa3n@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Information about the authors:

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornetskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru