

Палбоциклиб: эффективность и безопасность у пациентов старшей возрастной группы

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

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

С.Ф. Евдокимова, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

В.В. Савчина, <https://orcid.org/0000-0002-8721-843>, savchina_v.v@mail.ru

Ю.Б. Карагодина, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) является одним из фундаментальных достижений последнего десятилетия в лечении метастатического рака молочной железы. Результаты всех рандомизированных исследований продемонстрировали клинически значимую эффективность комбинации гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 в первой и второй линии лечения гормонозависимого Her2-негативного метастатического рака молочной железы. По данному показанию на сегодняшний день одобрено три препарата – палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Несмотря на некоторую разницу в химических, биологических и фармакологических свойствах, а также ряд отличий в популяции пациентов, включенных в клинические исследования, оценивавшие эффективность применения различных ингибиторов CDK4/6 в первой линии, все препараты продемонстрировали абсолютно сопоставимое улучшение выживаемости без прогрессирования с отношением рисков в диапазоне 0,5 вне зависимости от предшествующего лечения. Дальнейшая прослеженность результатов и накопление опыта реальной клинической практики позволили выявить потенциальную разницу не только в общей выживаемости и профиле токсичности, характерном для каждого из препаратов, но и безопасности применения у пациентов старшей возрастной группы. Поскольку пациенты в возрасте старше 75 лет редко включаются в клинические исследования, полученные результаты не могут быть однозначно экстраполированы на эту популяцию пациентов, что, несомненно, определяет ценность клинического опыта для неотобранной популяции пациентов. В статье мы рассматриваем клинические случаи применения палбоциклиба в первой линии терапии гормонозависимого Her2-негативного рака молочной железы у пациенток старше 75 лет с выраженной сопутствующей патологией.

Ключевые слова: ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6, палбоциклиб, ингибиторы ароматазы, профиль токсичности, гормонозависимый Her2-негативный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Савчина В.В., Карагодина Ю.Б. Палбоциклиб: эффективность и безопасность у пациентов старшей возрастной группы. *Медицинский совет.* 2023;17(11):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2023-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palbociclib: efficacy and safety in older patients

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

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

Sevindzh F. Evdokimova, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Viktoria V. Savchina, <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>, savchina_v.v@mail.ru

Yulia B. Karagodina, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

The development and introduction of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6) inhibitors into clinical practice is one of the main achievements over the last 10 years in the treatment of metastatic breast cancer. All randomized trials demonstrated clinically significant efficacy of endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitors in the first- and second-line therapy for hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer. Three drugs are currently approved for this indication: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. Despite some differences in chemical, biological and pharmacological properties, as well as a range of incongruities between the patient populations enrolled in the clinical studies on the efficacy of various CDK4/6 inhibitors in the first-line therapy, all drugs showed a completely comparable improvement in progression-free survival with a hazard ratio of 0.5 regardless of previous treatments. Further traceability of the results and the accumulation of real-world clinical practice experience allowed to identify a potential difference not only in overall survival and the toxicity profiles, which are characteristic of each of the drugs, but also in the safety of use in patients of an older age group. As patients aged over 75 years are

rarely enrolled in the clinical trials, the obtained results cannot be unequivocally extrapolated to this patient population, which is the decisive factor in determining the clinical experience value for an unselected patient population. The article considers clinical case reports of the use of palbociclib in the first-line therapy for hormone-dependent Her2-negative breast cancer in patients over 75 years of age with severe comorbidities.

Keywords: cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors, palbociclib, aromatase inhibitors, toxicity profile, hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer

For citation: Kornetskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Savchina V.V., Karagodina Yu.B. Palbociclib: efficacy and safety in older patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-240>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Завершение клеточного цикла представляет собой жестко регулируемую серию событий и является одним из обязательных условий, необходимых для последующего деления клетки. В значительной степени клеточный цикл управляется активностью циклиновых белков и партнерских киназ – циклинзависимых киназ, которые гиперактивны при раке. Как известно, поддержание устойчивой пролиферативной передачи сигналов является одним из основных признаков, определяющих злокачественный рост клетки [1].

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ CDK4/6

Синергизм эффекта гормонотерапии в комбинации с мощными селективными ингибиторами циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) позволил достичь выраженного статистически значимого выигрыша в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [2], что полностью изменило клиническую практику и стало основой терапии первой линии пациентов с гормонозависимым Her2-негативным метастатическим раком молочной железы (HR+ Her2neu мРМЖ). Одобренные на сегодняшний день палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб перорально биодоступны, однако имеют некоторые различия в своих химических, биологических и фармакологических свойствах [2, 3]. Так, палбоциклиб обладает эквивалентной эффективностью в отношении ингибирования CDK4 и CDK6, в то время как рибоциклиб и абемациклиб, который, помимо этого, отличается химической структурой и дополнительной активностью в отношении ряда других киназ, демонстрируют более высокий коэффициент ингибирования CDK4 (рибоциклиб – в 5 раз, абемациклиб – в 9 раз) [4]. Несмотря на уникальность каждого из препаратов и определенные нюансы в дизайне исследований в отношении популяции включенных пациентов, все три препарата продемонстрировали схожие данные по ВБП (таблица) [4–11].

Однако, невзирая на сопоставимую клиническую эффективность, профили токсичности препаратов отличаются друг от друга. Так, для палбоциклиба и рибоциклиба характерна гематологическая токсичность, в частности нейтропения, в то время как для абемациклиба – преимущественно гастроинтестинальная токсичность. Кроме того, для абемациклиба и рибоциклиба требуется

мониторинг функции печени, а рибоциклиб может удлинять интервал QTc у небольшой части пациентов (<5%), в связи с чем требует мониторинга электрокардиографии и уровня электролитов в течение первых двух циклов лечения [2, 12], что нашло свое отражение в инструкции к каждому из препаратов. Несомненно, наличие дополнительных, пусть и редких проявлений токсичности является важным критерием при выборе варианта лечения у пациентов с коморбидностью, проявления которой могут усугубиться как в связи с профилем токсичности самого препарата, так и за счет лекарственного взаимодействия с уже принимаемыми лекарствами.

Полученные данные стали основой для накопления обширного опыта, основанного на реальной клинической практике, что позволило не только подтвердить результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и получить дополнительную информацию в отношении подгрупп пациентов, недостаточно представленных в РКИ, в частности касательно пациентов старшей возрастной группы и с сопутствующей патологией.

● **Таблица.** Результаты основных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в сочетании с гормонотерапией в первой линии терапии у пациентов с гормонозависимым Her2-негативным метастатическим раком молочной железы

● **Table.** Results of the key prospective randomized controlled trials investigating the efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib combined with endocrine therapy in the first-line therapy in patients with hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer

Исследование	Исследуемая терапия	мВБП, мес.	ОР (95% ДИ)
PALOMA-2 (n = 666)	Палбоциклиб ± летрозол	27,6 vs 14,5	0,563 (0,461–0,687) p < 0,0001
MONALEESA-2 (n = 668)	Рибоциклиб ± летрозол	25,3 vs 16,0	0,568 (0,457–0,704) p = 9,63 × 10 ⁻⁸
MONALEESA-7 (n = 672)	Рибоциклиб ± НСИА или тамоксифен + ГнРГ	27,5 vs 13,8	0,57 (0,436–0,743)
MONARCH-3 (n = 493)	Абемациклиб ± летрозол или анастрозол	28,2 vs 14,8	0,52 (0,415–0,665) p < 0,0001

Примечание. НСИА – нестероидные ингибиторы ароматазы; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Действительно, в исследованиях с палбоциклибом (PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3) доля пациентов в возрасте от 64 до 75 лет составила 37%, а пациенток старше 75 лет было лишь 9%. В объединенном анализе этих исследований частота нейтропений любой степени и 3–4-й степеней была зарегистрирована у 90 и 73% пациентов в возрасте старше 75 лет, в то время как в возрастной группе до 65 лет нейтропении 3–4-й степени встречались в 65% случаев. На основании полученных результатов был сделан вывод, что палбоциклиб у пожилых пациенток обладает хорошей переносимостью при отсутствии каких-либо новых проблем с безопасностью, позволяя добиваться улучшения ВБП, сопоставимой с таковой у молодых пациенток [13]. При этом медиана возраста участников, получавших палбоциклиб в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3, составила 62 года и 57 лет соответственно [5, 14].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) также был проведен анализ результатов лечения пациенток старше 75 лет, получавших ингибиторы CDK4/6 в ключевых исследованиях (палбоциклиб в PALOMA-2, рибоциклиб в MONALEESA-2 и абемациклиб в MONARCH-3), результаты которого продемонстрировали значимый выигрыш в ВБП в экспериментальной группе с более высоким уровнем токсичности, необходимостью модификации дозы и снижением показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем в сравнении с пациентами более молодого возраста [15]. Сообщалось о более высокой частоте нежелательных явлений 3–4-й степени у пациентов старше 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 75 лет – 88 vs 73%, что чаще приводило к необходимости временного перерыва в лечении, снижения дозы препаратов и прекращения их приема – 81,6 vs 71,1% и 32 vs 12,1% соответственно. Тем не менее эти результаты вряд ли могут быть однозначно экстраполированы на реальную клиническую практику в силу того, что пациентки старшей возрастной группы по причине строгих критериев отбора крайне мало представлены в РКИ.

Между тем у пожилых женщин HR+ Her2neu мРМЖ является наиболее распространенным подтипом, на долю которого приходится 70% пациентов в возрасте 75 лет и старше [16]. При этом популяция пожилых пациенток крайне неоднородна за счет наличия сопутствующих заболеваний, приводящих к необходимости дополнительных лекарственных препаратов для их коррекции, что само по себе может повлиять на выбор варианта противоопухолевого лекарственного лечения в пользу менее интенсивных режимов и в конечном счете приведет к неудовлетворительным результатам лечения в отношении РМЖ. Проведенный в исследовании PALOMA-2 *post hoc* анализ позволил оценить эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозолола по сравнению с гормонотерапией летрозолом. Пациентки были распределены по характеру имеющейся сопутствующей патологии: со стороны желудочно-кишечного тракта – 41,4% пациентов, опорно-двигательного аппарата /

скелетно-мышечных нарушений – 58,6%, сердечно-сосудистой системы и метаболического синдрома/нарушений – 38,9 и 57,4% соответственно. Наиболее распространенными сопутствующими нарушениями были нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (33,3%), боли в спине (31,0%), гиперхолестеринемия (29,0%) и гипертония (69,6%). Средний возраст пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта составил 65 (30–88) лет, 63 (32–88) года – у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, 65 (33–88) лет – с нарушениями обмена веществ и 63 (30–89) года – с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В каждой из выделенных подгрупп у 45% пациентов и более отмечалась сочетанная сопутствующая патология со стороны нескольких органов и систем. Независимо от характера и наличия сопутствующей патологии комбинация палбоциклиба и летрозолола увеличивала мВБП по сравнению с одним летрозолом. Среди пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта мВБП составила 27,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 17,5–33,1) месяца в группе палбоциклиба ($n = 176$) по сравнению с 13,6 (95% ДИ 11,0–18,5) месяца в группе плацебо ($n = 100$; отношение рисков (ОР) 0,57 (95% ДИ 0,42–0,78)). У пациентов со скелетно-мышечными нарушениями мВБП составила 27,6 (95% ДИ 21,4–33,1) месяца в группе палбоциклиба ($n = 252$) против 16,3 (95% ДИ 11,2–19,1) месяца в группе плацебо ($n = 138$; ОР 0,53 (95% ДИ 0,41–0,69)). При метаболическом синдроме мВБП составила 27,6 (95% ДИ 19,3–30,6) месяца в группе палбоциклиба ($n = 186$) против 13,8 (95% ДИ 8,3–27,4) месяца в группе плацебо ($n = 73$; ОР 0,62 (95% ДИ 0,44–0,87)). В подгруппе пациентов с сердечно-сосудистой патологией мВБП составила 30,4 (95% ДИ 25,1–36,2) месяца в группе палбоциклиба ($n = 254$) по сравнению с 14,5 (95% ДИ 11,0–18,5) месяца в группе плацебо ($n = 128$; ОР 0,51 (95% ДИ 0,39–0,66)). Частота нежелательных явлений и необходимость модификации дозы палбоциклиба у пациентов с сопутствующей патологией были такими же, как и у пациентов без нее. Однако при сочетании более чем 4 предсуществующих сопутствующих нарушений частота прекращения лечения составила 19,6% ($n = 51$) [17].

С учетом этого крайне интересны данные, полученные в наблюдательном сравнительном ретроспективном анализе оценки эффективности палбоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) по сравнению только с ИА в 1-й линии терапии HR+ Her2neu мРМЖ. В исследовании P-REALITY X использованы реальные данные из электронной базы Flatiron. Проанализированы результаты лечения 2888 женщин и мужчин в постменопаузе с HR+ Her2neu мРМЖ, получавших терапию в период с 3 февраля 2015 г. по 31 марта 2020 г., средний возраст пациентов составил 70 лет в обеих группах лечения. Для проведения корректного сравнения были использованы методы стабилизированного взвешивания назначенного лечения по обратной вероятности и статистического сопоставления по совпадающим переменным. Было продемонстрировано увеличение ОВ и ВБП, в том числе

и в гетерогенной популяции пациенток пожилого возраста с висцеральным метастазам – 38% случаев, поражением более двух анатомических зон – 49% и статусом ECOG2 – 11%. Медиана ВБП в группе палбоциклиба в комбинации с летрозолом составила 22,2 против 15,8 мес. в группе монотерапии летрозолом (ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $p < 0,0001$), а медиана ОВ не достигнута в группе палбоциклиба против 43,4 мес. в группе летрозолом (ОР 0,55 (95% ДИ 0,42–0,72); $p < 0,0001$). Никаких новых дополнительных сообщений о безопасности применения палбоциклиба в комбинации с ИА получено не было [18].

Дополнительный сравнительный анализ эффективности палбоциклиба в сочетании с летрозолом по сравнению с летрозолом у пожилых пациентов с мРМЖ на основании данных реальной клинической практики был проведен H.S. Rugo et al. После статистической обработки с использованием метода sIPTW в анализ были включены 450 пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, и 335 пациентов, получавших летрозол. Средний возраст составил 74,0 года, мВБП 22,2 (95% ДИ 20,0–30,4) месяца для палбоциклиба с летрозолом по сравнению с 15,8 (12,9–18,9) месяца для терапии летрозолом (ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $C < 0,001$). Медиана ОВ не была достигнута для комбинации палбоциклиба и летрозолом по сравнению с 43,4 месяца на терапии летрозолом (ОР 0,55 (95% ДИ 0,42–0,72); $C < 0,001$). Не было выявлено взаимосвязи между возрастом пациентов в группах 65–74 года и 75 лет и старше и эффективностью лечения. Вероятность мВБП была значительно выше для комбинации (52,4%) по сравнению с монотерапией летрозолом (22,1%; ОР 2,0 (95% ДИ 1,4–2,7); $C < 0,001$). Данный анализ еще раз доказывает тот факт, что пациентки старшей возрастной группы и пожилые пациентки получают такое преимущество в отношении увеличения мВБП и ОВ при назначении палбоциклиба в комбинации с ИА, как и более молодые [19].

Таким образом, имеющийся клинический опыт не просто полностью подтверждает данные РКИ, но и существенно расширяет их, позволяя говорить о возможности эффективного лечения пациентов старшего возраста с выраженной коморбидностью.

Ниже приводим собственные клинические наблюдения успешного лечения пациенток старческого возраста с HR+ Her2neu мРМЖ, которым проводилась терапия палбоциклибом и летрозолом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка М., 80 лет, в январе 2018 г. обнаружила образование в правой молочной железе. При обращении к маммологу по месту жительства заподозрен РМЖ, однако обследование не проводилось. В октябре 2018 г. в связи с появлением кашля, выраженной одышки при незначительной физической нагрузке и значимым увеличением размеров узла в правой молочной железе обратилась в Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. При

обследовании был установлен диагноз «рак правой молочной железы, cT4bN1M1, IV стадия с метастатическим поражением легких, лимфатических узлов средостения», подтвержден специфический плеврит. На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования верифицирован инвазивный неспецифический РМЖ G2, люминальный В-подтип (рецепторы эстрогенов – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 6 баллов, Her2neu, ki67 – 24%). В связи с выраженной одышкой и значимым двусторонним гидротораксом 21.11.2018 г. пациентке выполнено дренирование правой плевральной полости.

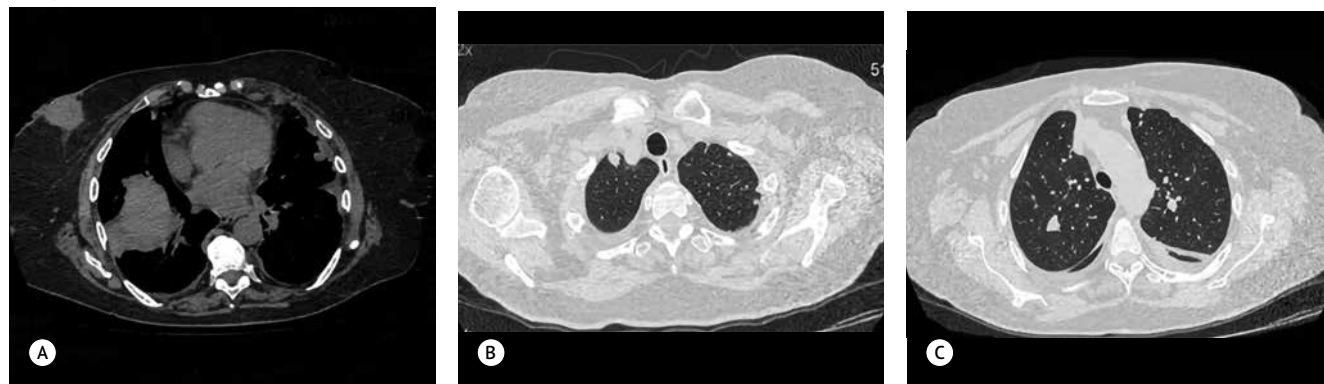
По данным объективных методов обследования, 19.12.2018 г. комплексная клинико-рентгено-ультразвуковая компьютерная томография молочных желез. Картина фиброзно-жировой инволюции, на фоне которой справа на границе внутренних квадрантов определяется опухолевый узел с нечеткими лучистыми контурами неправильной формы 40 × 55 мм. В правой подмышечной области определяются гипоехогенные лимфоузлы до 12 × 5 мм. 28.11.2018 г. проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. В правой молочной железе определяется объемное образование с четкими спикурообразными контурами 35 × 37 × 38 мм. В обоих легких визуализируются многочисленные разнокалиберные очаги с четкими, преимущественно ровными контурами размерами от 3 до 22 мм. Отмечается свободная жидкость в обеих плевральных полостях, справа – жидкость в малом количестве, толщина слоя до 23 мм. Нижнедолевые бронхи правого легкого сближены и компримированы на фоне тонкой полоски линейного ателектаза. Также компримирована нижняя доля левого легкого (S10 и S6) на фоне жидкости. Визуализируются увеличенные лимфоузлы всех групп средостения с максимальным размером бронхопульмонального слева до 25 × 30 мм, деформацией нижнедолевого бронха и последующей потерей его просвета. Определяется увеличение правого подмышечного лимфоузла размером 24 × 13 мм. Заключение: КТ-картина объемного образования правой молочной железы, диффузное многоочаговое поражение обоих легких (рис. 1).

С учетом биологического типа опухоли с января 2019 г. начато проведение терапии летрозолом 2,5 мг/сут ежедневно непрерывно в комбинации с палбоциклибом 125 мг/сут с 1-го по 21-й день 1 раз в 28 дней.

Через 1 мес. от начала приема летрозолом и палбоциклиба пациентка отметила уменьшение одышки и кашля. При первом контрольном обследовании в апреле 2019 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли до 26 × 20 мм, размеров лимфатического узла в правой аксиллярной области до 8 мм.

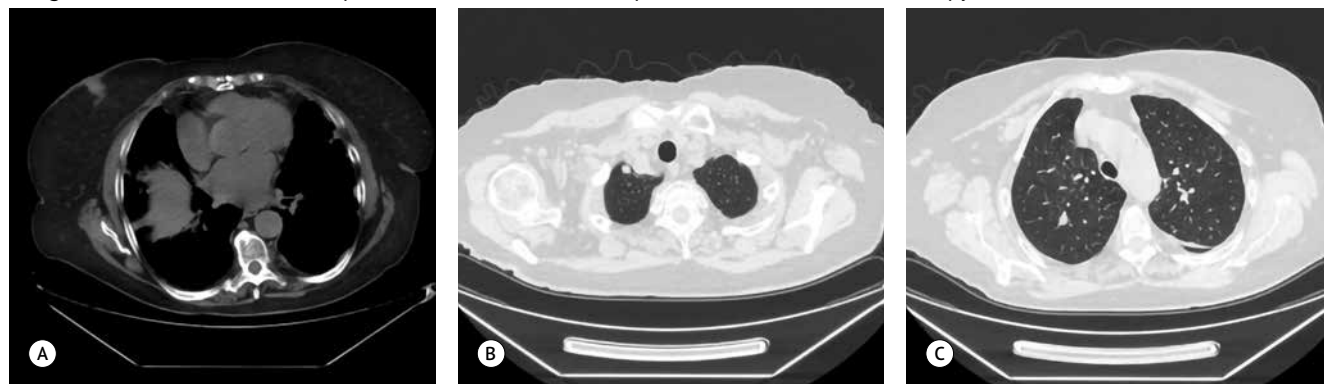
По данным КТ органов грудной клетки от 18.04.2019 г. зафиксировано уменьшение размеров метастатических очагов в легких и по плевре от 4 мм до 16 × 18 мм, уменьшение объема гидроторакса – в левой плевральной полости жидкость толщиной до 15 мм, в правой плевральной полости не определяется, и уменьшение

- **Рисунок 1.** Метастатические очаги у пациентки М. до начала терапии палбоциклибом и летрозолом
 ● **Figure 1.** Metastatic lesions in patient M. before palbociclib and letrozole therapy



А – первичная опухоль в правой молочной железе; В, С – компьютерная томография органов грудной полости с визуализируемыми метастатическими очагами в легких.

- **Рисунок 2.** Метастатические очаги у пациентки М. через 3 месяца от момента начала терапии палбоциклибом и летрозолом
 ● **Figure 2.** Metastatic lesions in patient M. after 3 months of palbociclib and letrozole therapy



А – уменьшение размеров первичной опухоли в правой молочной железе; В, С – компьютерная томография органов грудной полости: уменьшение размеров очагов в легких.

размеров лимфатических узлов в средостении – пара-трахеально, паракардиально лимфоузлы до 14 мм, в корнях – до 15 мм (рис. 2).

Пациентка продолжила проводимое лечение до июня 2022 г., когда при очередном контрольном обследовании было выявлено нарастание гидроторакса справа, появление метастатических очагов в печени и костях. Была переведена на монотерапию паклитакселом в еженедельном режиме в связи с отсутствием мутации *PIK3CA*.

Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии палбоциклибом является нейтропения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в процессе лечения осуществлялся мониторинг общего анализа крови. Несмотря на опасения в отношении возможной токсичности, выраженность нейтропении не превысила 2-ю степень на протяжении всего лечения. Также однократно было зарегистрировано развитие анемии 1-й степени (гемоглобин 114 г/л) и тромбоцитопении 1-й степени ($89 \times 10^9/\text{л}$). Показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, электролитов (K, Na, Ca) оставались в пределах референсных значений. Редукции дозы палбоциклиба не потребовались.

В общей сложности длительность терапии с включением палбоциклиба и летрозолола у пациентки составила 41 мес. при минимальной выраженности токсических

реакций, что позволило улучшить и надолго сохранить качество жизни пациентки, а также значительно увеличило время до назначения химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациентки Ф., 81 год, в январе 2021 г. диагностирован ER+ (8 баллов) PR+ (8 баллов) Her2neu (ki67 – 35%) рак правой молочной железы IV стадии, cT4bN2aM1, с метастатическим поражением костей и легких. Учитывая распространенность опухолевого процесса и биологический подтип опухоли, с марта 2021 г. пациентке было начато проведение терапии с включением летрозолола 2,5 мг ежедневно в комбинации с палбоциклибом 125 мг в 1–21-й дни каждые 28 дней и введение золедроновой кислоты. При контрольном обследовании через 3 мес. от начала лечения по данным позитронно-эмиссионной томографии от 15.06.2021 г. отмечена положительная динамика: образование в центральных отделах правой молочной железы с вовлечением соска, кожи и гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП) уменьшилось в размерах до 30×30 мм SUV (Standardized Uptake Value – стандартизированный уровень накопления) 8,82 (ранее – 46×62 мм SUV 20,41); зафиксировано количественное и объемное уменьшение измененных лимфоузлов с гиперфиксацией РФП: подмышечных I–III уровня справа до 10 мм SUV 6,51 (ранее – 22 мм

SUV 20,53), корней легких справа до 9 мм SUV 4,30 (ранее – 17 мм SUV 22,84), нижних паратрахеальных справа до 8 мм SUV 2,26 (ранее – до 14 мм SUV 22,94), субкаринальных до 7 мм SUV 2,27 (ранее – 11 мм SUV 12,60). Ранее определяемые очаги в паренхиме обоих легких уменьшились до 4 мм без гиперфиксации РФП (ранее – 10 × 8 мм SUV 6,59). Очаг в теле L4 SUV 3,85 (ранее – SUV 13,17), в проксимальном отделе правой бедренной кости SUV 1,40 (ранее – SUV 6,25). При последующих контрольных обследованиях нарастала дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли и ранее определяемых подмышечных лимфатических узлов, а также лимфоузлов средостения, резорбции очагов в легких, бластической трансформации очагов в костях. Пациентка получает лечение по настоящее время (26+ мес.). В связи с развитием нейтропении 3-й степени через 2 мес. от момента начала лечения доза палбоциклиба была однократно редуцирована до 100 мг/сут в 1–21-й день 1 раз в 28 дней, что никак не повлияло на эффективность лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы комбинация гормонотерапии и ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) прочно вошла в рутинную клиническую практику лечения пациентов с HR+ Her2neu мРМЖ, став ее незаменимым стандартом. Несомненно, выбор того или иного препарата в каждой конкретной ситуации должен базироваться на основании ожидания максимальной клинической пользы и индивидуальных характеристик пациента. Это также позволит персонализировать терапию, в том числе с учетом профиля токсичности того или иного препарата и возможности ее мониторинга, наличия сопутствующей патологии, общего состояния, возраста пациента и целого ряда параметров, позволяющих

персонализировать лечение. Представленные наблюдения подтверждают высокую эффективность комбинации палбоциклиба и ИА у пациенток старше 75 лет, в том числе при наличии висцеральных метастазов и агрессивном течении заболевания. При этом профиль токсичности является прогнозируемым, а токсические реакции – управляемыми при соблюдении рекомендаций за их мониторингом и проведении своевременной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют подтвердить безопасность комбинированной гормонотерапии с включением палбоциклиба и ИА у пациенток HR+ Her2neu мРМЖ в возрасте 70 лет и старше. Эффективность палбоциклиба у гериатрических пациенток без сопутствующей патологии сопоставима с таковой у более молодых пациенток, и это подтверждает тот факт, что функциональный возраст часто более важен, чем хронологический, и возможность проведения терапии должна определяться общим состоянием пациента и наличием показаний, а не возрастом [20]. Основная токсичность, характерная для палбоциклиба, в большинстве случаев разрешается благодаря приостановке лечения или снижению дозы препарата. Тем не менее лечение пациентов старшей возрастной группы требует тщательного мониторинга токсичности, что видно из данных РКИ. Взвешенное решение в каждой конкретной ситуации следует принимать, исходя из состояния пациента и способности выполнять рекомендации, поскольку приоритет должен отдаваться в первую очередь сохранению качества жизни пациента с метастатической формой онкологического заболевания.

Поступила / Received 18.05.2023.
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2023
Принята в печать / Accepted 10.06.2023

Список литературы / References

- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- George M.A., Qureshi S., Omene C., Toppmeyer D.L., Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:693104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693104>.
- Marra A., Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPI Breast Cancer*. 2019;5:27. <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0121-y>.
- Chen P., Lee N.V., Hu W., Xu M., Ferre R.A., Lam H. et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273–2281. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0300>.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPI Breast Cancer*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., 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>.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis M., Im S.A. 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.2018.78.9909>.
- Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivrot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
- Tripathy D., Im S.A., 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).
- Turner N.C., Ro J., André 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>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>.
- Rugo H.S., Turner N.C., Finn R.S., Joy A.A., Verma S., Harbeck N. et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2– advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer*. 2018;101:123–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.017>.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2–negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).

15. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S. et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(36):3475–3483. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02217>.
16. Bergen E.S., Tichy C., Berghoff A.S., Rudas M., Dubsky P., Bago-Horvath Z. et al. Prognostic impact of breast cancer subtypes in elderly patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(1):91–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3787-y>.
17. Gelmon K., Walshe J.M., Mahtani R., Joy A.A., Karuturi M., Neven P. et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast.* 2021;59:321–326. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.017>.
18. Rugo H.S., Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Chen C. et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2– metastatic breast cancer. *NPI Breast Cancer.* 2022;8(1):114. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00479-x>.
19. Rugo H.S., Liu X., Li B., McRoy L., Layman R.M., Brufsky A. Real-world comparative effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole in older patients with metastatic breast cancer. *Breast.* 2023;69:375–381. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.03.015>.
20. Wildiers H., Heeren P., Puts M., Topinkova E., Janssen-Heijnen M.L., Extermann M. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2595–2603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ф. Евдокимова
Написание текста – А.Л. Корниецкая
Сбор и обработка материала – В.В. Савчина, Ю.Б. Карагодина
Обзор литературы – С.Ф. Евдокимова
Анализ материала – А.Л. Корниецкая
Редактирование – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина
Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sevindzh F. Evdokimova
Text development – Anna L. Kornetskaya
Collection and processing of material – Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina
Literature review – Sevindzh F. Evdokimova
Material analysis – Anna L. Kornetskaya
Editing – Anna L. Kornetskaya, Larisa V. Bolotina
Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornetskaya@mail.ru
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru
Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindzh@gmail.com
Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8721-843>; savchina_v.v@mail.ru
Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Information about the authors:

Anna L. Kornetskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornetskaya@mail.ru
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru
Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com
Viktoria V. Savchina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_v.v@mail.ru
Yulia B. Karagodina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com