

С.Ф. МЕНЬШИКОВА<sup>1</sup>, М.А. ФРОЛОВА<sup>2</sup>, Е.В. ГЛАЗКОВА<sup>2</sup>, М.Б. СТЕНИНА<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

# РИБОЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

Методом выбора при лечении метастатического гормонзависимого рака молочной железы независимо от возраста является гормонотерапия (ГТ), даже при наличии висцеральных метастазов. Сейчас появились препараты нового класса – ингибиторы циклин-зависимых киназ, которые существенно повышают эффективность ГТ и препятствуют развитию резистентности к ней. Исследование MONALEESA-7, которое изучало применение ингибиторов циклин-зависимых киназ в комбинации с гормонотерапией и овариальной супрессией у пациенток молодого возраста с сохранной функцией яичников, не нашло различий в эффективности и безопасности данных препаратов по сравнению с пациентками в менопаузе. Наш клинический опыт убедительно демонстрирует эффективность и безопасность комбинации рибоциклиба с ГТ и овариальной супрессией у больной в пременопаузе с висцеральными метастазами.

**Ключевые слова:** метастатический гормонзависимый рак молочной железы, гормонотерапия, ингибиторы циклин-зависимых киназ, рибоциклиб

S.F. MENSHIKOVA<sup>1</sup>, M.A. FROLOVA<sup>2</sup>, E.V. GLAZKOVA<sup>2</sup>, M.B. STENINA<sup>2</sup><sup>1</sup> FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Oncology<sup>2</sup> FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

## RIBOCICLIB IN THE FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC HORMONE-DEPENDENT HER2-NEGATIVE BREAST CANCER IN PATIENTS WITH INTACT OVARIAN FUNCTION

Treatment of choice of metastatic hormone-dependent breast cancer regardless of age is hormone therapy (HT) even with visceral metastases. Now we have a new class of drugs called inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6, which significantly increase effectiveness of HT and prevent development of resistance to HT. In MONALEESA-7 inhibitor of cyclin-dependent kinases 4/6 ribociclib was studied in combination with ovarian suppression and hormone therapy in young patients with preserved ovarian function, and found no differences in the efficacy and safety of these drugs compared with menopausal patients. Our clinical experience strongly demonstrates the safety and efficacy of ribociclib in combination with HT and ovarian suppression in premenopausal patient with visceral metastases.

**Keywords:** metastatic hormone-dependent breast cancer, hormone therapy, cyclin-dependent kinase inhibitors, ribociclib.

Около 20% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) диагностируются у больных моложе 50 лет и примерно в половине случаев бывают гормонозависимыми. В целом РМЖ у молодых женщин характеризуется более агрессивным течением [1]. Согласно рекомендациям крупнейших онкологических сообществ, гормонотерапия (ГТ) является методом выбора при лечении метастатического гормонзависимого HER2-негативного РМЖ независимо от возраста и в случае эффективности позволяет длительно контролировать болезнь и сохранять хорошее качество жизни пациентов. Наличие висцерального поражения и множественных метастазов в костях при отсутствии признаков висцерального криза не является противопоказанием к назначению ГТ [2].

Механизм действия гормональных препаратов различен, но все они в конечном счете уменьшают стимулирующее влияние эстрогенов на опухолевую ткань.

Несмотря на патогенетический механизм действия и таргетный принцип назначения эндокринных препаратов, рано или поздно наступает устойчивость к этому виду терапии, а иногда опухоль является первично резистентной к ГТ, несмотря на высокую экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона. Этот факт поддерживает интерес ученых к созданию препаратов, способных преодолеть резистентность к ГТ. Наиболее изучаемой группой препаратов такой направленности вот уже несколько лет являются ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, которые, не обладая самостоятельной активностью, существенно повышают эффективность гормонотерапии и препятствуют развитию резистентности.

Рак характеризуется потерей контроля над клеточным циклом. Циклинзависимые киназы являются главными регуляторами этого процесса, влияя на смену фаз клеточного цикла. Гиперактивация циклинзависимых киназ 4/6

характерна для многих раков, в т.ч. гормонозасимого РМЖ, и приводит к утрате пролиферативного контроля. Ингибиторы циклинзависимых киназ препятствуют синтезу ДНК путем ареста перехода клетки из G1 в S фазу и, таким образом, снижают пролиферативную активность опухоли [3]. В настоящее время в России для лечения метастатического гормонозависимого РМЖ зарегистрированы два препарата данной группы – палбоциклиб и рибоциклиб. Оба препарата в сочетании со стандартными средствами эндокринотерапии, согласно данным крупных рандомизированных исследований III фазы, существенно (практически вдвое) увеличивают безрецидивный период в первой-второй линиях терапии у больных HER2-негативным гормонозависимым РМЖ по сравнению с ГТ в монорежиме [4–7]. Несмотря на то что клиническая эффективность палбоциклиба и рибоциклиба практически идентична, существуют некоторые различия в профиле токсичности, принципах редукции доз и мониторинге в процессе лечения.

Если говорить о лечении больных метастатическим гормонозависимым РМЖ пременопаузального возраста, то, согласно рекомендациям, им необходима овариальная супрессия с последующим назначением ГТ по тем же принципам, что и у больных в менопаузе. Предпочтительным методом овариальной супрессии является двусторонняя овариоэктомия, которая позволяет надежно выключить яичники и безопасно назначить ингибиторы ароматазы и фулвестрант. Однако часть женщин, особенно молодого возраста, психологически не готовы к этой процедуре и отказываются от ее выполнения. Кроме того, ожидание операции может отложить начало лечения, что нежелательно, особенно если речь идет о висцеральных или симптомных метастазах. В таком случае допустимо назначение аналогов ГнРГ с целью выключения функции яичников, при этом желательнее периодически контролировать уровень эстрадиола для подтверждения достижения менопаузы. Единственным исследованием, которое изучало возможность назначения ГТ с сочетанием с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 в качестве 1-й линии терапии у больных в пременопаузе, является исследование MONALEESA-2. В этом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 672 пациентки в возрасте 18–59 лет, не достигшие менопаузы. Допускалось применение гормональной или химиотерапии в нео- или адьювантном режиме, равно как и одной линии химиотерапии по поводу метастатической болезни. В качестве ГТ больные получали тамоксифен или нестероидные ингибиторы ароматазы на фоне овариальной супрессии гозерелином. Экспериментальная группа (n = 335) получала рибоциклиб 600 мг внутрь ежедневно 3 недели, далее 1 неделя перерыв, контрольная группа (n = 337) – плацебо в том же режиме. Было продемонстрировано существенное увеличение выживаемости без прогрессирования в группе рибоциклиба: 23,8 мес. в группе рибоциклиба против 13,0 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,55;  $p < 0,0001$ ) [8]. Таким образом, эти результаты сопоставимы с результатами исследования MONALEESA-2, в котором было показано, что рибоциклиб + летрозол имели преимущество в отношении ВБП по сравнению с монотерапией летрозолом в первой линии лечения у паци-

енток в постменопаузе [9]. Не было получено каких-либо новых сигналов по токсичности и переносимости комбинации рибоциклиба в сочетании с ГТ.

В отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен опыт лечения больных диссеминированным гормонозависимым РМЖ с использованием ингибиторов циклинзависимых киназ. Представляем клиническое наблюдение успешной гормонотерапии летрозолом и рибоциклибом в рамках исследования ComPLEEment-1 пациентки молодого возраста с метастазами гормонозависимого РМЖ в печени и костях.

Пациентка У., впервые обратилась к врачу в 2011 г. в возрасте 40 лет в связи с наличием опухолевого образования в левой молочной железе. При обследовании был диагностирован местнораспространенный первично неоперабельный РМЖ, клинически – T4N2M0; выполнена биопсия опухоли, гистологически – инфильтративный протоковый вариант, G2; иммуногистохимически – гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов (5 баллов) и прогестерона (5 баллов), без гиперэкспрессии HER2, Ki67 20%. Сохранная функция яичников. Неоадьювантно получила 6 курсов химиотерапии по схеме FAC (500/50/500 мг/м<sup>2</sup>), зафиксирована частичная регрессия опухоли, достигнуто операбельное состояние. 05.04.2012 г. выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц. В удаленном материале III ст. лечебного патоморфоза. Аменорея с января 2012 г. Адьювантно получала тамоксифен 20 мг/сут в течение 5 лет (прием завершен в апреле 2017 г.), лучевую терапию. В ноябре 2017 г. (в возрасте 46 лет) при плановом обследовании (по данным КТ) выявлены множественные очаги в обеих долях печени (контрольные очаги 55 и 28 мм), опухолевый узел в мягких тканях передней грудной стенки, многочисленные очаги повышенного накопления РФП в костях (остеосцинтиграфия), R-логически подтверждено наличие множественных смешанных метастазов в костях скелета. Выполнена биопсия одного из очагов в печени, гистологически – метастаз инфильтративного протокового рака, иммуногистохимически – гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов (8 баллов), без гиперэкспрессии рецепторов прогестерона (0 баллов) и HER2, Ki67 50%. Выполнена пункция метастаза в мягких тканях передней грудной стенки, получены клетки рака. При осмотре: жалобы на умеренные боли в нижнегрудном отделе позвоночника, в правом подреберье, требующие периодического назначения НПВС. Состояние относительно удовлетворительное, данные по органам – без особенностей. Послеоперационный рубец, периферические лимфоузлы, правая молочная железа – визуально и пальпаторно без опухолевой патологии. Печень +1 см от края реберной дуги, при пальпации плотноэластичной консистенции, безболезненная. АД 145/85 мм рт. ст., ЧСС 82 уд/мин. в покое. В общем анализе крови – без отклонений от нормы, в биохимическом анализе крови – повышение уровня АСТ и АЛТ, не превышающее 2 норм. Аменорея с 2012 г.; при определении гормонального статуса ФСГ 35 мМЕ/мл, эстрадиол 190 пг/мл (соответствуют пременопаузе). Согласно данным осмотра и обследования, без признаков висцерального криза.

## Рисунок. Компьютерная томография органов брюшной полости



КТ на скрининге

КТ через 3 месяца терапии

КТ через 10 месяцев терапии

Назначена терапия летрозолом 2,5 мг/сут внутрь ежедневно (в сочетании с овариальной супрессией гозерелином 3,6 мг п/к 1 раз в 4 нед.) и рибосициклом 600 мг/сут внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день, интервал 7 дней, к настоящему моменту длительность терапии составляет 10 мес., лечение переносит без серьезной токсичности (нейтропения 2–3 ст., не требующая редукции доз; дважды – отсрочка начала очередного цикла в связи с нейтропенией 3 ст. на 2 и 3 дня; без удлинения интервала QTc по данным ЭКГ). При первой оценке эффекта через 12 нед. терапии зафиксирована частичная регрессия очагов в печени (рис.) и мягких тканях передней грудной стенки, признаки репарации очагов деструкции в костях. Эффект сохраняется по настоящее время. Пациентка получает остеомодифицирующие препараты (золедронат 4 мг/в в 1 раз в 28 дней), отмечает полное исчезновение болей в костях. У нее нет никаких субъективных побочных эффектов, она продолжает работать и поддерживать обычный образ жизни.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного эффективного контроля болезни с помощью комбинированной гормонотерапии летрозолом (в сочетании с овариальной супрессией гозерелином) и рибосициклом у пациентки молодого возраста с висцеральными метастазами (в печени) и множественным метастатическим поражением костей. Лечение обладает хорошей переносимостью и управляемой токсичностью, позволяет поддерживать высокое качество жизни. Это в очередной раз подтверждает, что комбинация ГТ с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 является предпочтительной опцией первой линии терапии у больных метастатическим гормонозависимым РМЖ, а если говорить о комбинации с рибосициклом, то и у больных в пременопаузе.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tancredi R et al. Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer: Between Guidelines and Literature. *The Oncologist*, 2018, 23(8): 974–981.
2. Cardoso F. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*, 2014 Oct, 23(5): 489–502.
3. Boyle F et al. Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: Impact of CDK4/6 inhibitors on the current treatment paradigm. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018 Oct, 14(Suppl 4): 3–11. doi: 10.1111/ajco.13064.
4. Finn RS, Martin M, Rugo H et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1925–36.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1738–48.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, 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: 425–39.
7. Slamon DJ, Neven P, Chia 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: 2465–72. JCO2018789909.
8. Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lanc Onc*, 2018 Jul, 19(7): 904–915.
9. Foukakis T. Ribociclib in premenopausal women with advanced breast cancer (Commentary). *Lanc Onc*, 2018 Jul, 19(7): 850–852.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Меньшикова София Фатиховна** – врач-ординатор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Фролова Мона Александровна** – к.м.н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Глазкова Елена Владимировна** – аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Стенина Марина Борисовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия