

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ РИБОЦИКЛИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И В КАЧЕСТВЕ ПРОДЛЁННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

CLINICAL CASES OF RIBOCICLIB IN THE TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT HER2-NEGATIVE BREAST CANCER: EXAMPLES OF USE IN BRAIN METASTASES AND AS LONG-TERM TARGETED THERAPY

A. Sayfullin
Yu. Morozova
S. Musaeva
A. Aksarin
Yu. Vidyushchenko

Summary. Metastatic brain damage is associated with an unfavorable course of the disease and significantly affects the quality and life expectancy of patients with breast cancer (BC), and difficulties in therapy are due to the low ability of most drugs to overcome the blood-brain barrier. Hormone-positive HER2-negative breast cancer in some cases has a torpid course compared to other subtypes and is more common in the population. The breakthrough achieved in recent years in the treatment of hormone-positive HER2neu-negative metastatic breast cancer (mBC) is directly related to the emergence and widespread use of CDK4/6 inhibitors in clinical practice, which significantly improved not only progression-free survival, but also overall survival, incl. and in patients with brain metastases.

Keywords: clinical observations, HR+ HER2– mBC, CDK4/6 inhibitor, ribociclib, brain metastases, extended targeted therapy.

Сайфуллин Артур Сидорович

Заведующий онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии №2, БУ
ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница»
Saifullinas@surgutokb.ru

Морозова Юлия Андреевна

Врач-онколог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница»
Juliya-mz13@yandex.ru

Мусаева Саида Динисламовна

Врач-онколог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница»
saida.musaeva.93@mail.ru

Аксарин Алексей Александрович

Д.м.н., БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница»
aksarinaa@surgutokb.ru

Видющенко Юлия Николаевна

Заведующий онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии №1, БУ
ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница»
VidyuschenkoYN@surgutokb.ru

Аннотация. Метастатическое поражение головного мозга ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания и значительно 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, но и общую выживаемость, в т.ч. и у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: клинические наблюдения, HR+ HER2– мРМЖ, ингибитор CDK4/6, рибоциклиб, метастазы в головной мозг, продлённая таргетная терапия.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущим онкологическим заболеванием у женского населения Российской Федерации: заболеваемость им в 2021 г. составила 22.1 % от всех злокачественных новообразований, выявленных у женщин (Каприн и др., 2022). Для сравнения в Соединенных Штатах Америки заболеваемость РМЖ практически в два раза ниже и составляет 12.9 % (Howlader et al., 2020).

Приблизительно в 70–75 % случаев рост опухоли при РМЖ зависит от передачи сигналов от рецепторов эстрогена (ER), а также примерно в 55 % случаев — от рецепторов прогестерона (PR) (Nadji et al., 2005; Hartkopf et al., 2020). Эндокринная терапия (ЭТ), которая позволяет блокировать стимулирующую активность гормональных рецепторов, является основной стратегией лечения гормонозависимого (HR+) РМЖ как на ранних, так и на поздних стадиях (Belachew and Sewasew, 2021). Однако часть пациентов не отвечает на ЭТ, т.е. имеет первичную резистентность; в то же время у другой части пациентов, которые изначально реагировали на ЭТ, заболевание со временем прогрессирует, поскольку появляется вторичная резистентность (Hartkopf et al., 2020). Внедрение в практику различных вариантов таргетной терапии (ТТ) повысило эффективность традиционной ЭТ за счет преодоления как первичной, так и вторичной резистентности, что позволило значительно улучшить прогноз пациентов с HR+ HER2– метастатическим РМЖ (мРМЖ) (Hartkopf et al., 2020).

Одним из вариантов ТТ является применение селективных ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6). В настоящее время в клинической практике используются три структурно сходных ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Препараты хорошо переносятся и работают синергетически с антиэстрогенной терапией ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, что было доказано в рандомизированных клинических исследованиях III фазы PALOMA-2, -3 (палбоциклиб), MONALEESA-2, -3, -7 (рибоциклиб) и MONARCH-2, -3 (абемациклиб). Основные результаты этих исследований приведены в таблице 1. Они показывают, что применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ЭТ в 1 и 2 линиях терапии увеличивает как выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), так и общую выживаемость (ОВ) пациенток с HR+ HER2– распространённым РМЖ. Дополнительный анализ показал, что несмотря на различия в дизайне РКИ эффективность трёх ингибиторов CDK4/6 в отношении ВБП оказалась весьма сходной, в то время как эффективность в отношении ОВ различалась (Grinshpun et al., 2023). Рибоциклиб показал статистически достоверное увеличение медианы ОВ сразу в трёх РКИ, продемонстрировав эффективность в комбинации как с фулве-

странтом, так и с нестероидными ИА (НСИА), как в первой, так и во второй линиях терапии для пациенток вне зависимости от статуса менопаузы (табл. 1). В отличие от рибоциклиба комбинация палбоциклиба с летрозолом в исследовании PALOMA-2 в качестве терапии первой линии не продемонстрировала улучшения ОВ (Finn et al., 2022). Комбинация абемациклиба с НСИА согласно результатам второго промежуточного анализа в исследовании MONARCH-3 продемонстрировала улучшение ОВ, однако порог статистической значимости превосходства абемациклиба не был достигнут, и дальнейшее наблюдение за пациентками продолжается (Goetz et al., 2022). Таким образом, в настоящее время среди трёх одобренных к клиническому применению ингибиторов CDK4/6 рибоциклиб обладает наиболее широкой и достоверной доказательной базой эффективности, что, вероятно, может повлиять на предпочтительный выбор препарата в реальной клинической практике (Grinshpun et al., 2023).

Тем не менее, для некоторых категорий пациентов информации по эффективности как рибоциклиба, так и других ингибиторов CDK4/6 всё ещё недостаточно. Одной из таких категорий являются пациентки с метастазами РМЖ в головной мозг (ГМ). Известно, что при HR+ HER2– РМЖ частота метастазирования в ГМ составляет около 15 % (Kuksis et al., 2021), и прогноз для таких пациентов плохой: медиана ОВ после выявления метастазов в ГМ — в среднем 7.1 мес. (95 % ДИ: 6.3–7.9) (Darlix et al., 2019). Несмотря на потребность таких пациенток в максимально эффективном лечении, они часто исключаются из клинических исследований, поэтому научно обоснованных данных по эффективности ингибиторов CDK4/6 у этой сложной категории крайне мало (Jusino et al., 2023). Для абемациклиба позитивные данные были получены в нерандомизированном клиническом исследовании II фазы (N = 58 пациенток с метастазами в ГМ) (Tolaney et al., 2020), для палбоциклиба — в «корзинном исследовании» (N = 3) (Brastianos et al., 2021), для рибоциклиба — в рамках двух исследований III фазы: единичные наблюдения в MONALEESA-3 (Yardley et al., 2020) и подгрупповой анализ в CompLEEment-1 (Cottu et al., 2020). В исследование MONALEESA-3 были включены всего четыре пациентки с метастазами в ГМ: по две — в группу рибоциклиба с фулвестрантом и группу моноЭТ (плацебо + фулвестрант). Пациентки, получавшие рибоциклиб + фулвестрант показали значительно лучшие результаты (прогрессирование через 10.8 и 26.8 мес.; смерть через 24.2 и 36.4 мес. от начала лечения, соответственно), чем пациентки, получавшие моноЭТ (прогрессирование через 1.9 и 1.7 мес., смерть одной из них через 11.3 мес., вторая выбыла из исследования до наступления смерти) (Yardley et al., 2020). Исследование CompLEEment-1 включало уже более представительную выборку — 51 пациентку с метастазами в ГМ. Через 30 мес. наблюдения медиана времени до прогрессиро-

Обзор основных результатов РКИ III фазы PALOMA (PL), MONALEESA (ML) и MONARCH (MR), полученных в общих популяциях пациенток с HR+ HER2— рРМЖ

РКИ	Вариант терапии	Статус менопаузы	Линия терапии	Сравнение вариантов терапии ингибитор CDK4/6 + ЭТ vs плацебо + ЭТ*		Ссылки
				мВБП, мес ОР (95 % ДИ)	мОВ, мес ОР (95 % ДИ)	
ML-3	Рибо + Фул	Пост	1,2	20.6 vs 12.8 0.593 (0.480–0.732) p < 0.001	53.7 vs 41.5 0.726 (0.588–0.897)	Slamon et al., 2020; Slamon et al., 2021
MR-2	Абема + Фул	Пост Пре Пери	2	16.4 vs 9.3 0.553 (0.449–0.681) p < 0.001	46.7 vs 37.3 0.757 (0.606–0.945) p = 0.0137	Sledge et al., 2017; Sledge et al., 2020
PL-3	Палбо + Фул	Пост Пре Пери	≥2	9.5 vs 4.6 0.46 (0.36–0.59) p < 0.0001	34.8 vs 28.0 0.81 (0.65–0.99) p = 0.0221	Cristofanilli et al., 2016; Cristofanilli et al., 2021
ML-7	Рибо + Гоз + НСИА	Пре Пери	1	23.8 vs 13.0 0.55 (0.44–0.69) p < 0.0001	58.7 vs 48.0 0.76 (0.61–0.96)	Tripathy et al., 2018; Tripathy et al., 2021
ML-2	Рибо + Летр	Пост	1	25.3 vs 16.0 0.568 (0.457–0.704) p = 9.63 × 10 ⁻⁸	63.9 vs 51.4 0.76 (0.63–0.93) p = 0.004	Hortobagyi et al., 2018; Hortobagyi et al., 2021
MR-3	Абема + НСИА	Пост	1	28.18 vs 14.76 0.540 (0.418–0.698) p = 0.000002	67.1 vs 54.5 0.754 (0.584–0.974) p = 0.0301**	Johnston et al., 2019; Goetz et al., 2022
PL-2	Палбо + Летр	Пост	1	27.6 vs 14.516 0.563 (0.461–0.687) p < 0.0001	53.9 vs 51.2 0.956 (0.777–1.177) p = 0.3378	Rugo et al., 2019; Finn et al., 2022

*Значения медиан ВБП и ОВ, для которых была достигнута статистически достоверная разница, выделены жирным шрифтом

** Результаты второго промежуточного анализа; не был достигнут предварительно запланированный порог статистической значимости превосходства абемациклиба.

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ЭТ — эндокринная терапия, мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования, мОВ — медиана общей выживаемости, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал; Абема — абемациклиб, Гоз — гозелерин, Летр — летрозол, НСИА — нестероидные ингибиторы ароматазы (летрозол или анастрозол), Палбо — палбоциклиб, Рибо — рибоциклиб, Фул — фулвестрант.

вания (мВДП) у пациенток, получавших рибоциклиб + летрозол, не была достигнута, а бессобытийная вероятность составила 56,1 % (95 % ДИ: 39.3–69.8). При этом преимущества в частоте объективного ответа (ЧОО) и клинической пользе у пациенток с метастазами в ГМ соответствовали общей популяции (Cottu et al., 2020).

Кроме того, опубликовано уже несколько клинических случаев, показывающих эффективность ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба (Abusanad, Al Hashem, 2021), абемациклиба (Troussier et al., 2020) и рибоциклиба (Radke et al., 2020; Призова и др., 2022) в отношении метастазов РМЖ в ГМ. Эти клинические случаи демонстрируют, что комбинированная терапия ингибиторами CDK4/6 и ЭТ может привести к быстрому и устойчивому ответу,

в том числе с полной клинической ремиссией без хирургической операции на ГМ или лучевой терапии (ЛТ). Таким образом, доступные к настоящему времени данные свидетельствуют в пользу того, что ингибиторы CDK4/6 могут приносить реальную клиническую пользу пациенткам с HR+ HER2— РМЖ с метастазами в ГМ (Jusino et al., 2023).

Ещё одним важным вопросом является возможность продолжения ТТ ингибитором CDK4/6 после прогрессирования на фоне предшествующего лечения ингибиторами CDK4/6 (продлённая ТТ). На конгрессе ASCO-2022, были представлены первые результаты РКИ II фазы MAINTAIN, целью которого как раз и было получение доказательной базы для ответа на этот вопрос (Kalinsky

et al., 2022). После прогрессирования пациенток с HR+ HER2- мРМЖ на любом из ингибиторов CDK4/6 + ЭТ (фулвестрант или экземестан), пациентам назначали продлённую ТТ рибоциклибом в сочетании с ЭТ, но заменяли эндокринный препарат (если пациент ранее получал фулвестрант, то назначался экземестан, и наоборот). В исследовании были получены обнадеживающие результаты: в общей популяции отмечено значительное улучшение ВБП у пациенток, получавших продлённую ТТ (мВБП 5.33 мес., 95 % ДИ: 3.25–8.12 мес.) по сравнению с пациентками, получавшими плацебо (мВБП 2.76 мес., 95 % ДИ: 2.66–3.25 мес.). Это улучшение оказалось статистически достоверным (ОР 0.56; 95% ДИ: 0.37–0.83, $p = 0,004$). Через полгода и год от начала продлённой ТТ у 42 % и 25 % пациентов в группе рибоциклиба не было зафиксировано прогрессирования болезни. Для сравнения в группе плацебо эти показатели составили 24 % и 7 % соответственно (Kalinsky et al., 2022). Таким образом, первичные результаты исследования MAINTAIN показывают, что даже после прогрессирования на ингибиторе CDK4/6 пациенты могут получить клиническую пользу от продления этого вида ТТ. Однако остаётся неясным, каким именно категориям пациентов наиболее подходит такой вариант лечения. Так, первичный подгрупповой анализ показывает, что, несмотря на достоверный выигрыш в ВБП в общей популяции, убедительное преимущество от продления ТТ получали только пациенты, у которых отсутствовала мутация ESR1. Таким образом, вопрос об эффективности продлённой ТТ остаётся открытым и заслуживает дальнейшего изучения. Полезными для принятия решений в реальной практике могут быть публикации клинических наблюдений.

В данной статье представлены два клинических случая применения рибоциклиба при лечении HR+ HER2- мРМЖ. В первом случае — у пациентки с множественным метастатическим поражением, в том числе в ГМ, во втором — у пациентки, получившей продлённую ТТ после прогрессирования на фоне приёма рибоциклиба с анастрозолом. От пациенток получено информированное согласие на публикацию.

Клинические случаи

Случай 1. Пациентка К., 1950 г. р.

Состояла на учете у онколога с 2015 г. с диагнозом рак левой молочной железы, IA стадия (pT1mi N0 M0).

ПГИ в марте 2015 г. выявило микроинвазивную карциному. В апреле 2015 г. пациентке была выполнена радикальная резекция левой молочной железы с региональной лимфаденэктомией. Проведена ДЛТ.

В марте 2020 г. пациентка прошла контрольное обследование, которое не выявило патологии. Но уже в сентя-

бре 2020 г. в экстренном порядке она была госпитализирована с жалобами на головные боли в затылочной области, головокружение, шаткость при ходьбе. При КТ головного мозга в левой гемисфере мозжечка было выявлено метастатическое поражение: два объемных накапливающих контраст образования диаметром до 33 мм и плотностью до 44 hu с обширным перифокальным отеком. Кроме того, было выявлено новообразование в правой молочной железе, метастатическое поражение надключичных лимфоузлов справа, внутригрудных лимфоузлов и щитовидной железы:

- КТ ОГК: КТ-признаки лимфаденопатии паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов справа (определяются конгломераты увеличенных паратрахеальных и бронхопульмональных лимфоузлов справа размерами до 36 мм). В молочной железе справа определяется узловое образование диаметром до 13 мм, плотностью до 27 hu.
- УЗИ молочных желез: в ВНК визуализируется гипозоногенное образование с неровными, нечеткими контурами 12×12 мм, с единичными сигналами кровотока в центре и по периферии.
- Биопсия образования правой молочной железы. ПГИ: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа II степени злокачественности; ИГХ: E-cadherin (+), ЭР — 8 баллов, ПР — 3 балла, HER2neu 0, Ki-67 порядка 10–12 %; ICD-O 8500/3.
- УЗИ периферических лимфоузлов: структурные изменения надключичных лимфоузлов справа, вероятно метастатические (надключичные №2 размерами 7,2×5,1 мм, 8,4×5,4 мм — гипозоногенные, ворота не дифференцируются, контуры неровные, нечеткие).
- ТАБ надключичного лимфоузла справа: материал малоклеточный; на фоне эритроцитов единичные атипичные клетки с признаками железистой дифференцировки, подозрительные по принадлежности к раку, ткани лимфоузла нет.
- ТАБ щитовидной железы: цитограмма злокачественной опухоли, возможно, метастазов (перешейка).

В ноябре 2020 г. пациентке выполнено микрохирургическое удаление опухоли левого полушария мозжечка. ПГИ очага мозжечка определило метастаз низкодифференцированного рака.

Мутации в гене PIK3CA при молекулярно-генетическом тестировании выявлены не были.

В декабре 2020 г. при МРТ головного мозга в субкортикальном белом веществе больших полушарий и правого полушария мозжечка было выявлено 6 образований метастатического характера, максимальным размером до 16 мм. Назначена ТТ рибоциклибом (600 мг в сутки

в 1–21-й дни, цикл 28 день) в сочетании с ЭТ анастрозолом (1,0 мг 1 таб 1 раз в день, 28 дней, цикл 28 дней) до прогрессирования или непереносимой токсичности.

С декабря 2020 г. пациентка получала назначенные курсы рибоциклиба и анастрозола. В январе 2021 г. было проведено 15 сеансов конформной ДЛТ на весь объем головного мозга (по РД 2,5 Гр СД 37,5 Гр).

В феврале 2021 г. на КТ ОГК при сравнении с исследованием от сентября 2020 г. отмечена положительная динамика в отношении лимфаденопатии паратрахеальных лимфоузлов справа.

В апреле 2021 г. на КТ ОГК выявлен единичный бронхопульмональный лимфоузел справа (12 мм), по сравнению с КТ ОГК от февраля 2021 г. динамика положительная (размеры уменьшились). При МРТ головного мозга в правой гемисфере мозжечка определялась единичная очаговая тень округлой формы размерами 8×9 мм с патологическим накоплением контрастного вещества. При сравнении с МРТ от декабря 2020 г. динамика положительная (РИС. 1).

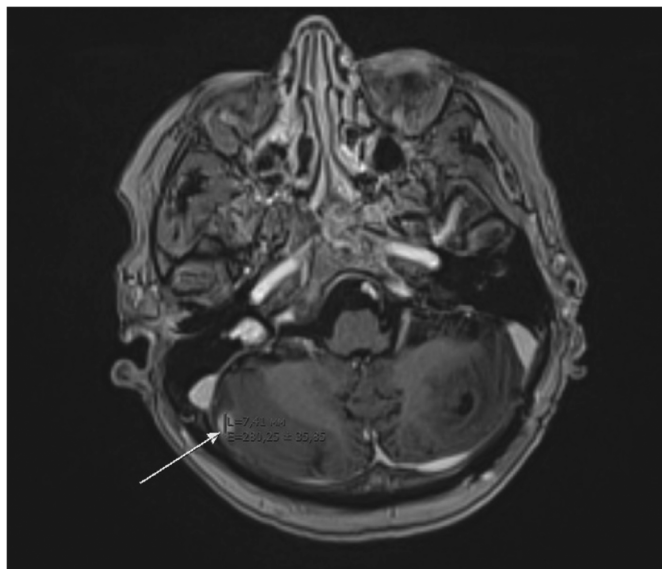


Рис. 1. МРТ головного мозга от апреля 2021 г.

В августе 2021 г. в связи с нейтропенией менее 1,0, согласно инструкции по применению препарата рибоциклиб, выполнена редукция дозы до 400 мг в сутки (200 мг × 2 табл 1 раз в день).

В августе 2021 г. на МРТ головного мозга выявлена картина очагового поражения головного мозга: патологические очаги в правой доле мозжечка 2,8 мм, 5×8 мм, в теменной зоне справа 2,4 мм, в лобной зоне слева 2,4 мм (РИС. 2). В левой гемисфере мозжечка кистозная полость размерами 24×15 мм. Без динамики по сравнению с апрелем 2021 г.

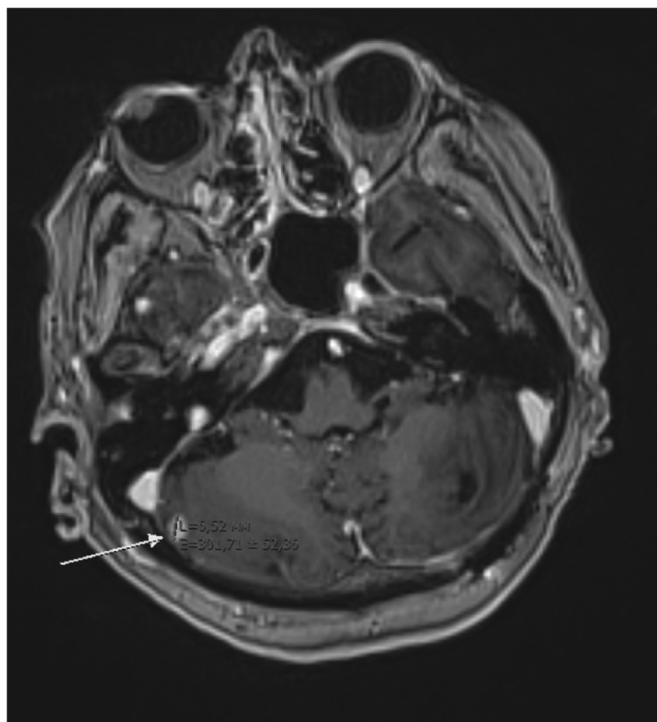


Рис. 2. МРТ головного мозга от августа 2021 г.

Выполнено УЗИ щитовидной железы: на границе правой доли с перешейком визуализировалось изоэхогенное образование 22×17 мм, с кровотоком по периферии. В правой доле кальцинированный узел 7×5 мм. Шейные лимфатические узлы не увеличены, структура не изменена. На КТ ОГК выявлен единичный бронхопульмональный лимфоузел справа (до 12 мм) и образование щитовидной железы (васкуляризированное величиной 17 мм в области перешейка). Без динамики по сравнению с апрелем 2021 г.

Последующее наблюдение выявило стабилизацию заболевания в отношении метастатического поражения ГМ. На МРТ головного мозга от декабря 2021 г., мая, августа и ноября 2022 г., апреля 2023 г. наблюдалась картина очаговых изменений белого вещества головного мозга, каждый раз без динамики относительно предыдущего исследования. УЗИ лимфатических узлов за тот же период патологий не выявило. УЗИ молочных желёз в декабре 2021 г. и мае 2022 г. — без патологии, в августе, ноябре 2022 г., апреле 2023 г. — расширение млечных протоков справа.

На КТ ОГК в декабре 2021 г. патологии не выявлено, в мае, августе 2022 г., апреле 2023 г. выявлены локальные пневмосклеротические изменения лёгких.

На КТ верхних дыхательных путей и шеи в декабре 2021 г. установлена лимфаденопатия шейных лимфоузлов (увеличенные лимфоузлы подчелюстной области с 2-х сторон до 21 мм). В мае 2022 г. на КТ выявлены каль-

цинаты щитовидной железы. На УЗИ структура щитовидной железы неоднородная: в нижней трети перешейка гипозоногенный преимущественно солидный узел размером 22×13 мм, со смешанным кровотоком при ЦДК (TI-RADS 4); в левой доле скопление микрокальцинатов общей протяженностью около 14,0 мм (нельзя исключить наличие узлов). В августе и ноябре 2022 г., а также в апреле 2023 г. КТ верхних дыхательных путей и УЗИ щитовидной железы без динамики по сравнению с маем 2022 г.

Наблюдение за пациенткой продолжается.

Случай 2. Пациентка З., 1969 г. р.

Состояла на учете у онколога с 2017 г. с диагнозом инвазивный рак правой молочной железы, узловая форма, IIIc стадия (pT1c pN3a M0), люминальный подтип A (ЭР 8 баллов, ПР 8 баллов, Ki-67 <1%, HER2neu 0).

В июле 2017 г. была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа, проведено 8 курсов АХТ (4 АС + 4 паклитаксел). С февраля 2018 г. пациентка получала гормонотерапию тамоксифеном. В марте 2018 г. проведена лучевая терапия. Сцинтиграфия костей скелета, проведённая в июне 2019 г., патологического накопления РФП не выявила. Маммографическое исследование левой молочной железы в июле 2019 г. выявило фиброзно-кистозную мастопатию (ФКМ) с преобладанием кистозного компонента (BI-RADS 2). В июле 2020 г.

на ПЭТ-КТ выявлены единичные шейные лимфоузлы справа со слабовыраженной метаболической активностью, предположительно, реактивной природы.

В январе 2021 г. на УЗИ был выявлен один подключичный лимфоузел справа размером 5 мм с сохраненной структурой. В июне 2021 г. на УЗИ было выявлено уже два подключичных лимфоузла размером до 6 мм с частично сохраненной структурой.

В августе 2021 г. наблюдалось прогрессирование болезни. На ПЭТ-КТ в сравнении с исследованием от июля 2020 г. выявлено увеличение количества и повышение метаболической активности надключичных лимфоузлов справа (РИС. 3), а также появление умеренной метаболической активности в единичных паратрахеальных и бронхопульмональных лимфоузлах, появление очага в S1 справа, подозрительного на метастаз (РИС. 3,4). Под контролем УЗИ проведена чрезкожная пункционная аспирационная биопсия надключичного лимфатического узла справа (размером 14×10 мм), которая показала цитогамму карциномы (ткани л/у нет). Консилиумом онкологов была назначена лекарственная терапия препаратами рибоциклиб (600 мг/сут) и анастрозол (1 мг/сут) до прогрессирования или непереносимой токсичности.

В январе 2022 г. на ПЭТ-КТ было установлено снижение метаболической активности в ранее выявленных

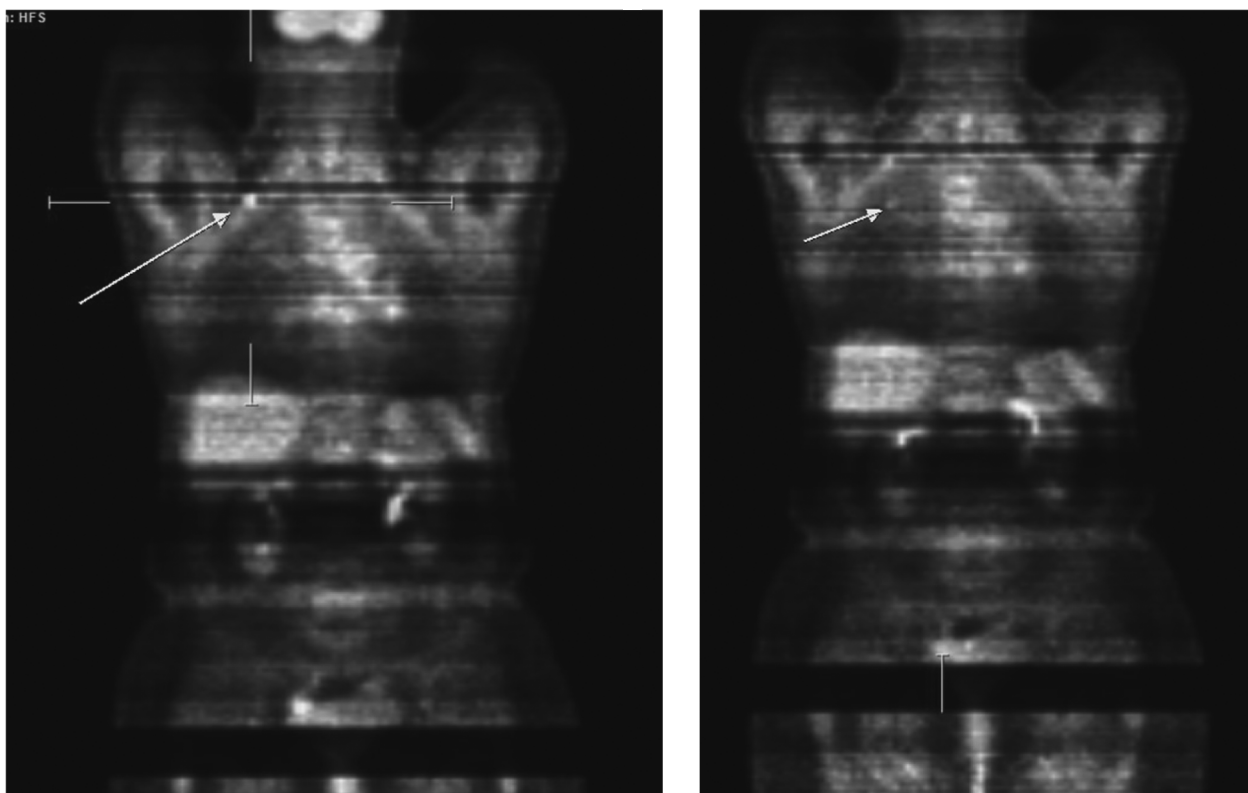


Рис. 3. ПЭТ-КТ от августа 2021 г.

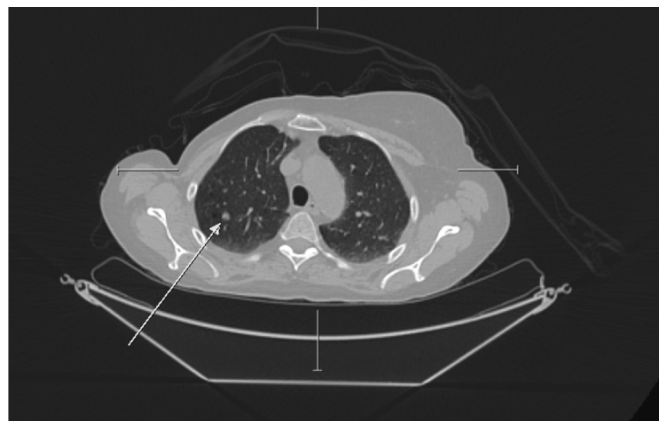
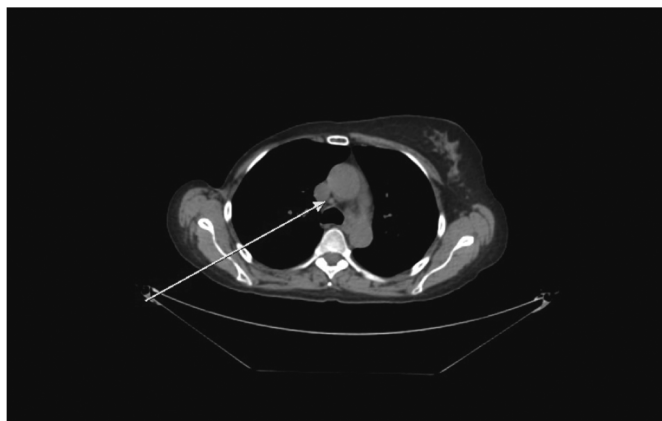


Рис. 4. КТ органов грудной клетки от августа 2021 г.

надключичных лимфоузлах справа (Рис. 5), медиастенальных лимфоузлах, на фоне уменьшения размеров наблюдался регресс ранее выявленного субсолидного очага в S1 справа (Рис. 6). Однако, наблюдалось появление единичных очагов вторичного характера (метастазов) в L5 крыле подвздошной кости справа (Рис. 7). Было выполнено определение мутаций генов BRCA1, BRCA2 — результат отрицательный. Учитывая положительную клиническую картину, удовлетворительное состояние пациентки, отсутствие болевого синдрома и разнонаправленные результаты ПЭТ-КТ от августа 2021 г. и января 2022 г., консилиумом онкологов было принято решение ТТ рибоциклибом с анастрозолом продолжить, добавив к лечению бисфосфонаты (золедроновую кислоту).

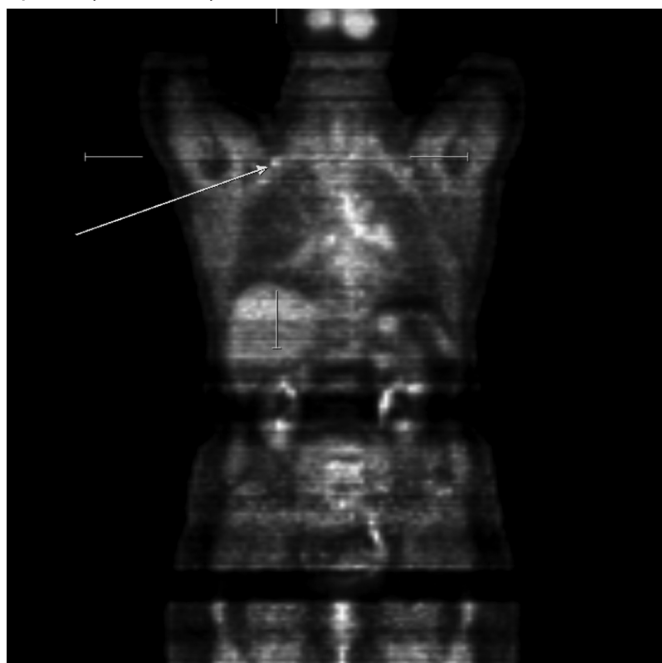


Рис. 5. ПЭТ-КТ от января 2022 г.

В июле 2022 г. на ПЭТ-КТ был отмечен регресс метаболической активности ФДГ в надключичных лимфоузлах, уменьшение активности в лимфоузлах средостения

и снижение метаболической активности ФДГ в очагах скелета. УЗИ надключичных лимфоузлов в августе и ноябре 2022 г. подтвердило положительную динамику: патологии выявлено не было, ранее визуализируемый метастаз регрессировал.

В ноябре 2022 г. на КТ ОГК данных за вторичное поражение не выявило. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявило склеротические очаги в телах грудных и 5-го поясничного позвонков, вероятно, метастазы.

Наблюдение за пациенткой продолжается.

Заключение

Клинические наблюдения, представленные в данной работе, обогащают наши знания об эффективности рибоциклиба у некоторых категорий пациенток с HR+HER2- мПМЖ. Особенностью клинического случая №1 является множественный метастатический процесс с поражением ГМ. Лечение рибоциклибом после микрохирургического удаления опухоли левого полушария мозжечка привело к стабилизации заболевания — отсутствию рецидива и/или прогрессирования в ГМ. В клиническом случае №2 у пациентки на фоне лечения рибоциклибом наблюдалась разнонаправленная динамика — лимфоузлы уменьшились в размерах, но появились очаги в костях. Продлённая ТТ рибоциклибом с добавлением бисфосфонатной терапии привела к хорошему результату — произошёл полный регресс метастазов в лимфоузлах и уменьшение очагов в костях.

Таким образом, эти наблюдения дополняют опубликованные ранее данные и показывают, что рибоциклиб может принести реальную клиническую пользу пациенткам с метастатическим поражением ГМ и при использовании после прогрессирования на предыдущей ТТ ингибитором CDK4/6.

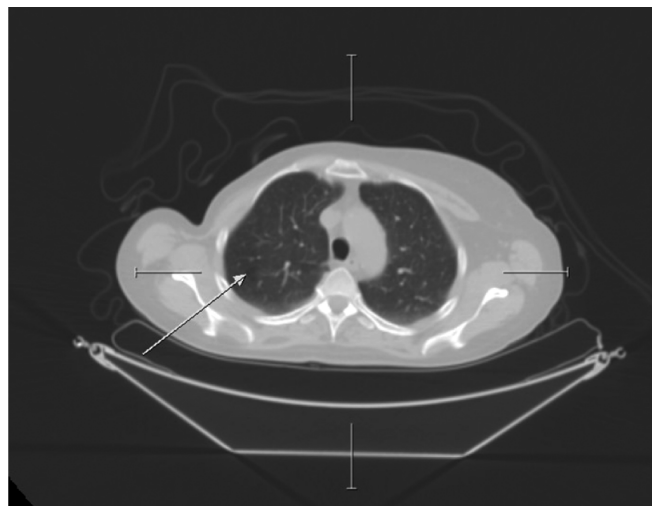
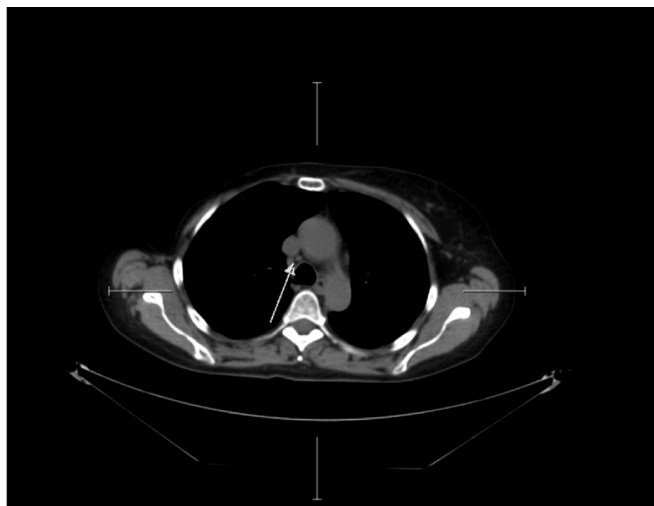


Рис. 6. КТ органов грудной клетки от января 2022 г.

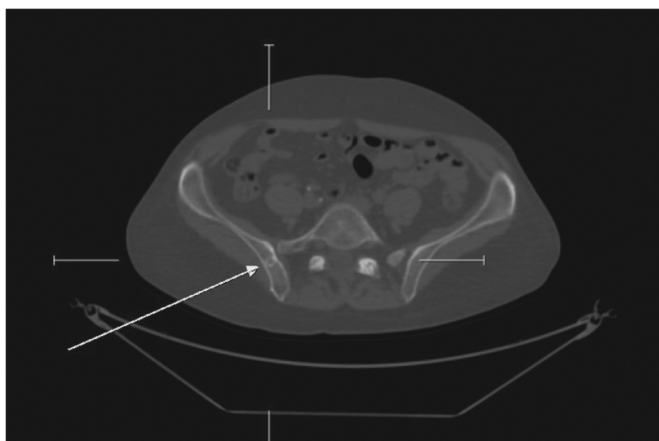


Рис. 7. КТ органов малого таза от января 2022 г.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — 2022. — илл. — 252 с.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
3. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2020 Aug;15(4):347–354. doi: 10.1159/000508675.
4. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:21–27.
5. Belachew EB and Sewasew DT (2021) Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. *Front. Endocrinol*. 12:599586. doi: 10.3389/fendo.2021.599586
6. Slamon D.J., Neven P., Chia S.K.L., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
7. Slamon D.J., Neven P., Chia S.K.L., 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, 1001-1001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001
8. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
9. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy — MONARCH 2. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(1):116–124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
10. Cristofanilli M., Turner N.C., 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(4):425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.

11. Cristofanilli M., Rugo H.S., Im S.-A., et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol.* 2021; 39:15_suppl, 1000-1000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.
12. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
13. Tripathy D., Im S.-A., Colleoni M., et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. [abstract]. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8–11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021;81(4 Suppl): Abstract PD2-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04.
14. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7):1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
15. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2021; 32(suppl_5):S1283–S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
16. Johnston S., Martin M., Di Leo A., et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
17. Goetz M. P. et al. MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) [abstract]. *Ann Oncol.* 33, S808–S869 (2022).
18. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(3):719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
19. Finn, R. S. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J. Clin. Oncol.* 40, LBA1003–LBA1003 (2022). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
20. Grinshpun, A., Tolanev, S.M., Burstein, H.J. et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *npj Breast Cancer* 9, 15 (2023).
21. Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. Incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 6, June 2021, Pages 894–904, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>
22. 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* 121, 991–1000 (2019).
23. Jusino S, Fadul CE, Dillon P. Systematic review of the management of brain metastases from hormone receptor positive breast cancer. *J Neurooncol.* 2023 Mar;162(1):45-57. doi: 10.1007/s11060-023-04276-9.
24. Tolanev SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients With Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* (2020) 26(20):5310–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1764
25. Brastianos P.K., Kim A.E., Wang N. et al. Palbociclib demonstrates intracranial activity in progressive brain metastases harboring cyclin-dependent kinase pathway alterations. *Nat Cancer.* 2021;2: 498–502. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00198-5>
26. Yardley D.A., Nusch Аю, Yap Y.S., 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_suppl): 1054–1054. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054
27. Cottu P.H., De Laurentiis M., Marchetti P., et al. Ribociclib + Letrozole in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer and Central Nervous System Metastases: Subgroup Analysis of the Phase IIIb ComPLEment-1 Trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020: Poster P514–07.*
28. Abusanad A, Al Hashem H. A Substantial Response from Adding Palbociclib to Endocrine Therapy in Brain Metastasis from Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: Case Reports. *Case Rep Oncol.* 2021 Mar 12;14(1):446–52. doi: 10.1159/000514190.
29. Troussier I, Canova C, Klausner G. Complete response of leptomeningeal carcinomatosis secondary to breast cancer. *Breast.* 2020 Dec;54:328-330. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.019.
30. Radke I., von Wahlde M.K., Schülke C., Tio J. Ribociclib in Breast Cancer Brain Metastases: A Case Report. *Breast Care (Basel).* 2020;15(5): 543–547. DOI: 10.1159/000504405.
31. Призова Н.С., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. Рибозициб в лечении гормоноположительного HER2-негативного рака молочной железы с метастатическим поражением головного мозга: клиническое наблюдение. *Медицинский Совет.* 2022;(9):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-164-170>
32. Kalinsky K., Accordino M.K., Chiuzan C., et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022, 40, no. 17_suppl: LBA1004-LBA1004. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004

© Сайфуллин Артур Сидорович (Saifullinas@surgutokb.ru); Морозова Юлия Андреевна (Juliya-mz13@yandex.ru);
 Мусаева Саида Динисламовна (saida.musaeva.93@mail.ru); Аксарин Алексей Александрович (aksarinaa@surgutokb.ru);
 Видющенко Юлия Николаевна (VidyuschenkoYN@surgutokb.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»