

# ПАЛБОЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ ПАЦИЕНТКИ С ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**М.И. Куржупов<sup>1,2,4</sup>, К.С. Титов<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Государственная клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

**Введение.** В статье рассматриваются возможности современной противоопухолевой лекарственной терапии с применением ингибиторов CDK 4/6 циклинзависимых киназ в лечении больных метастатическим гормонопозитивным Her2-негативным раком молочной железы (РМЖ) и обсуждается клиническое наблюдение длительной выживаемости пациентки при применении данной схемы лечения в поздних линиях терапии.

**Цель исследования.** Оценка современных методов лекарственного противоопухолевого лечения метастатического гормонопозитивного Her2-негативного РМЖ и их применения в клинической практике.

**Материалы и методы.** Рассматриваются клинические исследования по применению современной таргетной терапии метастатического гормонопозитивного Her2-негативного РМЖ, а также случаи лечения пациентки из клинической практики.

**Результаты.** Современная противоопухолевая лекарственная терапия с применением ингибиторов CDK 4/6 циклинзависимых киназ в лечении метастатического гормонопозитивного Her2-негативного РМЖ повысила общую и безрецидивную выживаемость пациенток даже в поздних линиях терапии вне данных клинических исследований. Как подтверждение этого, пациентка жива более 10 лет с момента постановки диагноза, отмечен длительный эффект терапии ингибиторами CDK 4/6 циклинзависимых киназ в 5-й линии терапии с преодолением гормонорезистентности в течение 36 мес.

**Выводы.** Противоопухолевая лекарственная терапия с применением ингибиторов CDK 4/6 циклинзависимых киназ позволила увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациенток с метастатическим гормонопозитивным Her2-негативным РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы, таргетная терапия, гормонотерапия, ингибиторы CDK 4/6.

## PALBOCICLIB IN A COMBINATION WITH HORMONE THERAPY IN A PATIENT WITH HORMONE POSITIVE HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER. A CLINICAL OBSERVATION

**M.I. Kurzhupov<sup>1,2,4</sup>, K.S. Titov<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution «S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare», Moscow

<sup>3</sup>State Budgetary Healthcare Institution «A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Department of Healthcare», Moscow

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Institution «Russian Research Center of Radiology and Radiography» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Introduction.** The article considers the possibilities of modern antitumor drug therapy using CDK 4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors in the treatment of patients with metastatic hormone-positive Her-2 negative breast cancer and discusses a clinical observation of long-term survival of a patient who underwent this treatment scheme in late-line therapy.

**Objective.** The evaluation of current methods of antitumor drug treatment of metastatic hormone-positive Her-2 negative breast cancer and their use in clinical practice.

**Materials and Methods.** The paper considers clinical research on the use of the novel targeted therapy of metastatic hormone-positive Her-2 negative breast cancer, as well as a case of the treatment of a patient from clinical practice.

**Results.** The novel antitumor drug therapy using CDK 4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors in the treatment of metastatic hormone-positive Her-2 negative breast cancer increased the overall and recurrence-free survival of patients even in the late-line therapy out of clinical trial data. As a proof of that, the patient has been living for 10 years since the diagnosis, long-term effect of the therapy with CDK 4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors in the fifth-line therapy with overcoming hormone resistance for 36 months was observed.

**Conclusions.** Antitumor drug therapy with the use of CDK 4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors allowed to increase overall and recurrence-free survival of patients with metastatic hormone-positive Her-2 negative breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, metastases, targeted therapy, hormone therapy, CDK 4/6 inhibitors.

### Введение

В Российской Федерации в 2018 г. выявлено 624 709 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), из них 285 949 — у мужчин и 338 760 — у женщин. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре общей заболеваемости ЗНО занимает 2-е место и составляет 11,4%. В структуре женской заболеваемости ЗНО РМЖ устойчиво занимает 1-е место и составляет 20,9% [1]. Прогноз при РМЖ зависит от распространенности заболевания и принадлежности опухоли к определенному молекулярному подтипу. Методы лечения даже самых ранних стадий относительно благоприятного гормонозависимого РМЖ, на долю которого приходится 60–65%, требуют дальнейшего совершенствования. Это связано с проблемой прогрессирования после окончания стандартной 5-летней адъювантной гормонотерапии (ГТ): так, при T1N0M0 стадии риск развития отдаленных метастазов в период от 5 до 14 лет после операции для опухолей 1-й, 2-й и 3-й степеней злокачественности составляет соответственно 10, 13 и 17%, а риск любого (местного или отдаленного) рецидива — 17, 22 и 26%. В целом, около 8% больных РМЖ исходно имеют IV стадию заболевания, и примерно в половине случаев «раннего» РМЖ после окончания первичного лечения в различные сроки возникают отдаленные метастазы [2]. Основной причиной прогрессирования гормонопозитивного РМЖ считается гормонорезистентность. В зависимости от сроков про-

грессирования выделяются первичная гормонорезистентность (прогрессирование в течение 6 мес любой линии ГТ метастатического РМЖ (мРМЖ) или в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ) и вторичная (прогрессирование в течение следующих после первых 2 лет адъювантной гормонотерапии и до 1 года после ее окончания, а также прогрессирование после первых 6 мес какой-либо линии гормонотерапии мРМЖ) [3]. Настоящим прорывом в области ГТ при гормонопозитивном мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK), которые являются ключевыми регуляторами. Гиперактивация CDK 4-го и 6-го типов (CDK4 и 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 [4–6]. При РМЖ с экспрессией ЭР потеря контроля над CDK4 и 6 является ключевым механизмом эстрогеннезависимой активации нижележащих сигнальных путей, поэтому совместная блокада ГР и CDK4 и 6 представлялась весьма многообещающей. Это открытие было удостоено Нобелевской премии 2001 г. в области медицины и в итоге привело к созданию первого ингибитора CDK — Палбоциклиба, который в комбинации с Летрозолом или

Фулвестрантом кардинально улучшил результаты 1-й и 2-й линий ГТ, назначаемой при эстрогенпозитивном мРМЖ [7].

### Цель исследования

Целью данного исследования является оценка современных методов лекарственного противоопухолевого лечения метастатического гормонопозитивного Her2-негативного РМЖ и результата их применения в клинической практике.

### Материалы и методы

В последние годы в лечении метастатического гормонопозитивного Her2-негативного РМЖ произошел определенный перелом. После успешных клинических испытаний в практику вошел новый класс противоопухолевых препаратов — группа таргетных препаратов, ингибиторы CDK 4/6 циклинзависимых киназ. По данным исследования 3-й фазы (PALOMA-2) применения ингибитора CDK 4/6 циклинзависимых киназ (Палбоциклиба) в комбинации с ГТ (Летрозол) в 1 линии терапии у больных мРМЖ и висцеральными метастазами, отмечено увеличение медианы безрецидивной выживаемости до 19,3 мес в группе исследования по сравнению с 12,9 мес в группе контроля. При этом безрецидивная выживаемость различалась в зависимости от распространенности заболевания и составляла в группе без висцеральных метастазов 16,6 и 7,3 мес, в группе с метастазами в печени — 13,7 и 8,4 мес, с метастазами в легких — 22,2 и 13,6 мес, а у пациенток только с костными метастазами — 36,2 и 11,2 мес, соответственно [8, 9]. Применение данных таргетных препаратов в комбинации с ГТ (Фулвестрант) во 2-й линии терапии у пациенток с предшествующей резистентностью к эндокринотерапии апробировано в исследовании PALOMA-3, при этом отмечено увеличение безрецидивной выживаемости до 9,2 мес в группе исследования по сравнению с 3,4 мес в группе контроля. Также были отмечены различия в безрецидивной выживаемости в зависимости от распространенности заболевания: в группе пациенток с метастазами в печени этот показатель соста-

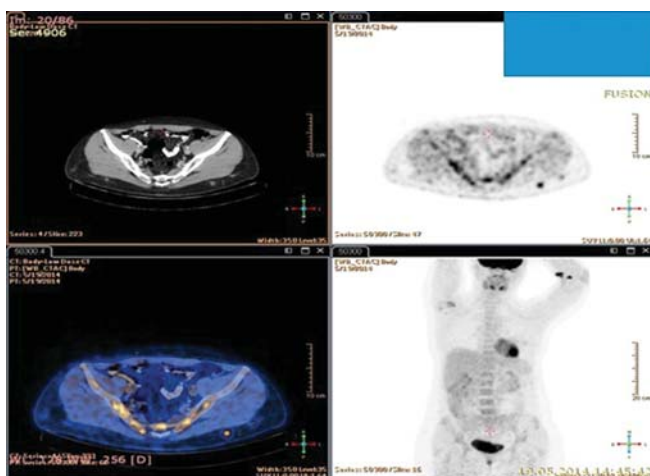
вил 13,7 и 8,4 мес, а у пациенток только с костными метастазами — 14,3 и 9,2 мес, соответственно [8, 9].

В нашем учреждении ингибиторы CDK4/6 появились во второй половине 2017 г., однако накопленный опыт по их применению в мире был ограничен.

Приведем клинический случай лечения большой РМЖ препаратом Палбоциклиб. В конце 2017 г. к нам обратилась пациентка 1976 г. рождения, у которой в 2010 г. был выявлен рак левой молочной железы T2N0M0, Па стадии, по данным гистологического исследования — высокодифференцированный инфильтративный дольковый, с внутрипротоковым компонентом. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): структуры внутрипротокового рака ER — 8 баллов, PR — 8 баллов, Her2 — ++, однако в участках инфильтративного долькового рака Her2 — 1+. В 2010 г. проведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции левой молочной железы, далее — ДЛТ и адьювантная ПХТ (5 курсов по схеме AC) с последующей ГТ (Тамоксифен + Гозерелин). В мае 2013 г. отмечено прогрессирование заболевания: рецидив в области послеоперационного рубца. Проведено хирургическое лечение — простая мастэктомия слева. По данным гистологического исследования: инфильтративный протоковый РМЖ, G2, ER — 8 баллов, PR — 7 баллов, Her2 — 1+, Ki67 — 48%. Проведена повторная ДЛТ, ПХТ по схеме TC — 4 курса, ГТ Анастразол + Гозерелин.

В мае 2014 г. отмечено дальнейшее прогрессирование: метастазы в мягких тканях поясничной области, подтвержденное ПЭТ/КТ (рис. 1). Проведено хирургическое лечение: иссечение метастазов мягких тканей, далее произведена смена режима ГТ на Экземестан + Эверолимус + Гозерелин. При контрольном обследовании (ПЭТ/КТ) в ноябре 2014 г. данных за прогрессирование не отмечено (рис. 2).

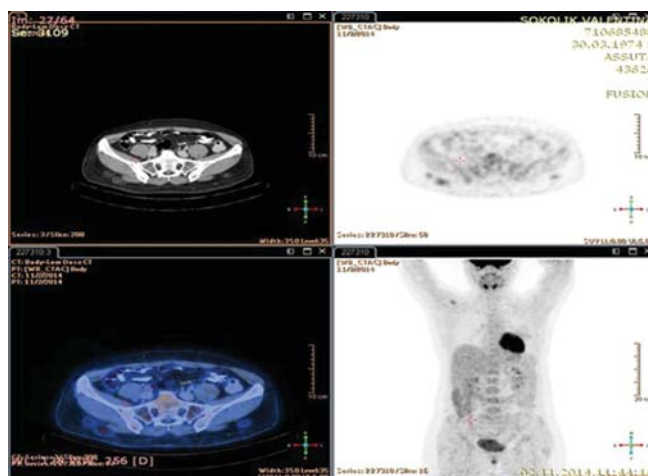
Пациентка продолжала получать назначенную ГТ, проходила периодическое обследование. Однако в мае 2017 г. появились боли в поясничной области и макрогематурия. Была



**Рис. 1.** ПЭТ/КТ 05.2014: метастазы в мягкие ткани поясничной области

экстренно госпитализирована. При обследовании выявлена опухоль правой почки. Проведено экстренное хирургическое лечение — «нефрэктомия справа». По данным гистологического исследования: метастаз инвазивного долькового РМЖ в клетчатке почечного синуса и прилежащей к почке жировой клетчатке. ИГХ ER — 8, PR — 0, Her2 — 0, Ki67 — 31%. Отмечено изменение иммуногистохимической структуры опухоли. В июне 2017 г. проведено ПЭТ/КТ: выявлены метастазы в мягких тканях (рис. 3).

С июля 2017 г. назначена ГТ (Фулвестрант 500 мг 1 раз в 14 дней первые 28 дней, далее — 1 раз в 28 дней). Овариальная супрессия не проводилась в связи с данными контроль-



**Рис. 2.** ПЭТ/КТ 11.2014: данных за прогрессирование не отмечено

ных исследований, при которых была констатирована постменопауза на фоне длительного приема Гозерелина (в течение 7 лет). Спустя 2 мес от начала терапии отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Появились внутрикожные метастазы в передней брюшной стенке. Ситуация расценена как приобретенная (вторичная) гормонорезистентность, и к ГТ Фулвестрантом была добавлена терапия ингибитором CDK4/6 по схеме Палбоциклиб 125 мг внутрь 1 раз в день прием 21 день, затем 7 дней перерыв + Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в 28 дней. Терапия была начата с сентября 2017 г. Таким образом, Палбоциклиб был назначен в 4-й линии терапии. Уже через 1 год (сентябрь 2018 г.) при контрольном обследовании (ПЭТ/КТ) отмечен полный ответ (не выявлены очаги патологической метаболической активности) и зафиксирована постменопауза. Гематологической и негематологической токсичности не отмечено. Продолжена терапия по прежней схеме, в марте 2019 г. при контрольном обследовании (ПЭТ/КТ) прогрессирование не отмечено. Далее контрольные обследования проходили каждые 3 мес. Прогрессирование отмечено в апреле 2020 г.: множественные метастазы в коже, легких. С апреля 2020 г. получает ПХТ Паклитаксел + Бевацизумаб: частичный ответ (август 2020 г.), стабилизация (ноябрь 2020 г.). Ожидается контрольное обследование в феврале 2021 г.



**Рис. 3.** ПЭТ/КТ 06.2017: уточняющая диагностика, отмечено прогрессирование — метастазы в мягкие ткани

### Результаты и выводы

Как мы видим, применение современной противоопухолевой лекарственной терапии повысило безрецидивную, а, следовательно, и общую выживаемость больных метастатическим гормонопозитивным Her2-негативным РМЖ.

### Заключение

Современные методы противоопухолевого лечения позволяют достоверно повысить выживаемость пациентов метастатическим гормонопозитивным Her2-негативным РМЖ. В клинических исследованиях медиана безрецидивной выживаемости при применении Палбоциклиба в 1-й линии увеличивается на 6–12 мес, а во 2-й линии — на 3,5–6 мес, в зависимости от распространенности метастатического процесса.

В описанном клиническом наблюдении в лечении больной метастатическим гормоно-

позитивным Her2-негативным РМЖ были использованы современные противоопухолевые методы лечения, в связи с чем удалось контролировать течение заболевания на протяжении 7 лет и в 4-й линии терапии добиться полного клинического ответа в течение 32 мес, тогда как, по данным других исследований, этот показатель значительно меньше и составляет 3–6 мес [7]. Продолжительность жизни пациентки с момента выявления заболевания на фоне всего проводимого противоопухолевого лечения составила к настоящему времени почти 11 лет и более 7 лет после прогрессирования, при медиане выживаемости пациенток после прогрессирования — 2 года и 4,5 мес [10].

Внедрение в клиническую практику новых современных методов лечения может улучшить выживаемость данной категории больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном лечении метастатического РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. — 250 с.
2. Hongchao Pan, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years // *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–1846. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830.
3. Mauri D., Pavlidis N., Polysos N.P., Ioannidis J.P. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis // *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285–1291. DOI: 10.1093/jnci/djj357. PMID: 16985247.
4. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R., et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts // *Mol Cancer Ther*. 2004;3:1427–1437. PMID: 15542782.
5. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases // *Oncogene*. 2014;33:1890–1903. DOI: 10.1038/onc.2013.137. PMID: 23644662.
6. Finn R.S., Dering J., Conklin D., et al. PD0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):R77.
7. Артамонова Е.В. Палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией при люминальном Her2-негативном метастатическом раке молочной железы: новая высокоэффективная стратегия лекарственного лечения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2017. — № 13(3). — С. 28–40. DOI.org/10.17650/1994-4098-2017-13-3-28-40.
8. Turner N.C., et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases // *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):669–680. DOI: 10.1093/annonc/mdx797.
9. Finn R.S., et al. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials // *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov;184(1):23–35. DOI: 10.1007/s10549-020-05782-4.
10. Di Leo A., et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial // *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jan;106(1):djt337.

### АВТОРЫ

*Куржупов Михаил Иванович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры, ФГАОУ ВО РУДН, кафедра хирургии и онкологии ФНМО МИ, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3; заведующий онкологическим отделением № 6 ЦАОП, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; врач-нейрохирург ФГБУ РНЦРР Минздрава России, e-mail: kmim@mail.ru

*Kurzhuov Mikhail I.*, MD, PhD, Associate Professor, FSAEI HE PFUR Department of surgery and oncology FCME MI, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 21, buil. 3; Head of Oncology Department No. 6 of the Center for Ambulatory Oncological Care, SBHI «S.P. Botkin CCH DHM», 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 5; Neurosurgeon, FBSI RSCRR of the Ministry of health of Russia, 117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86, e-mail: kmim@mail.ru

*Титов Константин Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии и онкологии ФНМО МИ РУДН, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, стр. 3; заведующий отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6, e-mail: ks-titov@mail.ru

*Titov Konstantin S.*, MD, PhD, DM, Head of department, FSAEI HE PFUR, Department of surgery and oncology FCME MI, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 21, buil. 3; Head of Department of skin and soft tissue tumors, SBHI «A.S. Loginov MCSPC DHM», 111123, Moscow, Enthusiasts highway, 86, buil. 6, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Материалы, приведенные в данной статье, не финансировались.*