

ІНГІБИТОРИ ЦИКЛІНЗАЛЕЖНИХ КІНАЗ 4/6 У КОМБІНАЦІЇ З ІНГІБИТОРАМИ АРОМАТАЗИ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (клінічне спостереження)

Канд. мед. наук М. В. САДЧИКОВА^{1,2}, канд. мед. наук Л. В. СИНЯВІНА³, Н. М. ОТЧЕНАШ²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² КНП «Обласний центр онкології», Харків,

³ Медичний центр «Єва», Харків, Україна

Узагальнено сучасні літературні та експериментальні дані про використання палбоциклібу — першого представника класу інгібіторів цикліназалежних кіназ 4/6. Наведено результати рандомізованих клінічних досліджень. Описаний клінічний випадок демонструє можливість тривалого ефективного контролювання хвороби при метастатичному раку молочної залози.

Ключові слова: метастатичний рак молочної залози, інгібітори ароматази, палбоцикліб.

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішою онкопатологією серед жінок. За даними Національного канцер-реєстру України захворюваність на РМЗ становить 74,4, смертність — 29,3 на 100 000 населення. РМЗ I–II стадій було виявлено у 74,2% випадків, III — у 15,0%, IV — у 8,2%, не вдалося встановити стадію у 2,1% спостереженнях [1]. Однак із плином часу у більшості пацієнток із РМЗ діагностують генералізацію пухлинного процесу з появою віддалених вогнищ ураження. Повне вилікування при пізніх стадіях РМЗ практично неможливе, але застосування ефективних схем терапії може значно уповільнити розвиток захворювання. Пацієнтки з пізніми стадіями РМЗ потребують терапії, завдяки якій вони зможуть жити максимально довго. У терапії необхідним є застосування препаратів із мінімальними проявами небажаних реакцій. Головною метою лікування метастатичного РМЗ (mPMЗ) є збільшення загальної виживаності, часу до прогресування захворювання, максимальний контроль його симптомів, збереження і поліпшення якості життя хворої, запобігання серйозним ускладненням. При метастатичному гормонозалежному HER2-негативному РМЗ цим принципам найбільшою мірою відповідає проведення послідовних ліній гормонотерапії (ГТ). Згідно з усіма рекомендаціями щодо лікування раку ГТ може призначатися при всіх видах метастазів (як вісцеральних, так і кісткових). Тільки в одному випадку слід віддати перевагу хімотерапії — при вісцеральному кризі, який виявляється масивним ураженням внутрішніх органів із порушенням їх функції. У такій ситуації необхідним є швидке досягнення протипухлинного ефекту, тоді як при призначенні ГТ для реалізації результату потрібний час. Щодо частоти об'єктивних ефектів і виживання, то зазначені два види лікування практично не відрізняються один від одного [2]. Безсумнівно перевагою ГТ є її менша токсичність, що забезпечує кращу якість життя.

Протягом останніх років стандартом ГТ першої лінії у хворих, які перебувають у постменопаузі, було використання інгібіторів ароматази (ІА). У XXI ст. з'явився новий клас препаратів, які не мають самостійної антигормональної активності, але здатні підвищувати ефективність ГТ, що значно зміцнює позиції цього методу при РМЗ. До одного з таких класів препаратів належать інгібітори цикліназалежних кіназ 4/6. CDK (від англ. cyclin dependent kinase) є ключовими регуляторами послідовного переходу між фазами G1, S, G2 клітинного циклу. Втрата контролю клітинного циклу є характерною особливістю злоякісних новоутворень; при багатьох їх видах відбувається гіперактивація CDK 4/6, що спричиняє втрату контролю над проліферацією. Блокування цих ферментів, навпаки, призводить до відновлення контролю над клітинним циклом і блокади нерегульованої проліферації [3]. Одним із таких препаратів є палбоцикліб, який вибірково пригнічує CDK 4 і 6, що сприяє відновленню контролю клітинного циклу і блокади проліферації пухлинних клітин.

Комбінацію палбоциклібу і ІА-летрозолу було вивчено у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні фази III PALOMA-2, яке проводилося у 17 країнах світу. У дослідженні взяли участь 666 пацієнток із поширеним РМЗ у постменопаузальному періоді з позитивним гормональним статусом (ER+) пухлини і негативним HER2-статусом. Умови включення хворих до дослідження були такими: жінки не отримували попереднього системного лікування поширеної хвороби; дозволялася участь пацієнток, які пройшли курси неoad'ювантного та/або ад'ювантного лікування анастрозолом або летрозолом за умови, якщо період ремісії становив ≥ 12 міс від завершення лікування; мали бути вимірювані вогнища хвороби згідно з RECIST 1.1; загальний стан пацієнток 0–2 за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); адекватна функція органів і наявність

вісцерального кризу з ризиком короткострокових ускладнень, що загрожують життю. Серед включених у дослідження 62,8% пацієток до прогресування отримували ад'ювантну системну терапію з приводу РМЗ. У 48,6% жінок були вісцеральні метастази. Пацієток було рандомізовано на дві групи: в першій отримували летрозол 2,5 мг/добу + палбоцикліб 125 мг/добу в період 1–21 дн, у другій — летрозол 2,5 мг/добу + плацебо у співвідношенні 2:1 [4, 5].

Палбоцикліб у комбінації з летрозолом значно поліпшував медіану безпрогресивного виживання порівняно зі схемою плацебо + летрозол як терапія першої лінії у жінок із ER+/HER2– поширеним РМЗ і становила за оновленими даними 27,6 міс проти 14,5 міс у групі монотерапії летрозолом ($p < 0,0001$) [6]. Клінічна ефективність палбоциклібу була продемонстрована у всіх підгрупах, у тому числі у хворих із вісцеральними метастазами, а також у жінок, які отримували раніше ад'ювантну терапію незалежно від термінів рецидиву. У пацієток із метастазами в кістки у першій групі медіана виживаності без прогресування досягла трьох років (36,2 міс), що в 3 рази вище, ніж у групі монотерапії летрозолом (11,2 міс) ($p < 0,0001$), відзначено зниження больового синдрому у хворих, які отримували палбоцикліб. У пацієток із вісцеральними метастазами медіана виживаності без прогресування також була вищою в першій групі: 19,3 проти 12,3 міс відповідно ($p < 0,0005$).

Загальна частота побічних реакцій була вищою у пацієток, які отримували палбоцикліб + летрозол, порівняно зі схемою плацебо + летрозол (20 проти 13%). Про серйозні побічні реакції повідомлялося у < 1% жінок обох груп: нейтропенію (1,6% у першій групі і 0% у другій), емболію легеневої артерії (0,9 і 1,4% відповідно). Загалом палбоцикліб добре переносився, найчастішими побічними явищами були нейтропенія і лейкопенія, однак загальна частота фебрильної нейтропенії, як зазначалося, була низькою (1,6%), що важливо у збереженні якості життя хворих на поширений РМЗ. Гематологічна токсичність палбоциклібу коригувалася модифікацією дози препарату, хоча при цьому знижувалася ефективність терапії [7].

Наводимо власний досвід тривалої ефективної терапії летрозолом у поєднанні з палбоциклібом у хворої на мРМЗ.

Пацієнтка Д., 51 рік, на момент звернення до Центру онкології в липні 2017 р. хворіла понад чотири роки, коли з'явилася утворення у правій молочній залозі, до лікарів не зверталася. За цей період виникло новоутворення у лівій молочній залозі. Різка погіршення стану відзначено у червні 2017 р., коли спостерігалася виражена задишка у спокої, хвора не могла самостійно пересуватися, приймала вимушене положення — тільки сидячи, з'явився виражений больовий синдром у ділянці плеча справа, хребті, кістках тазу. За 10-бальною шкалою оцінка болю — 6–7. За наполяганням родичів у липні 2017 р. хвору обстежили в Центрі онкології: проведено трепанбіопсію пух-

лини, комп'ютерну томографію (КТ) усього організму, імуногістохімічне дослідження пухлини. Після отримання даних обстеження у вересні 2017 р. хвору представлено на клінічний розбір в онкоцентрі, де встановлено діагноз на підставі клінічних, інструментальних і морфологічних даних. Основний діагноз: рак правої молочної залози T₄N₃M₁ (метастази в ліву молочну залозу, шкіру, кістки, плевру, лімфовузли черевної порожнини, канцероматоз очеревини), IV стадія. Ускладнення основного діагнозу: плеврит, асцит. Гістологічний діагноз: інфільтративний рак, що врастає у шкіру, імуногістохімічний висновок — естроген-рецептори 3+, прогестерон-рецептори 3+, Her2 new–, Ki67 — 50%. Загальний стан за шкалою ECOG — 4: абсолютно не здатна до самообслуговування, прикута до крісла або ліжка. КТ у липні 2017 р. було проведено за рекомендацією реаніматолога без внутрішньовенного контрастного посилення, зважаючи на тяжкий стан пацієнтки. Висновок: КТ-ознаки інфільтративного неопластичного процесу обох грудних залоз, аксиллярної лімфоаденопатії справа і зліва. Права легеня колабована за рахунок великої кількості рідини у плевральній порожнині. Ліва легеня зменшена в обсязі від здавлення. Визначаються множинні заочеревні й загальні клубові лімфовузли, скупчення рідини у прямокишково-матковому просторі. У тілах хребців Th8, L1, лівої клубової кістки ділянки нерівномірного склерозу до 25 мм. Рішенням клінічного розбору з огляду на стан пацієнтки рекомендовано паліативну ГТ, бісфосфонати. Обрано схему: палбоцикліб + летрозол + золедренова кислота: палбоцикліб — 125 мг раз на добу протягом 21 дн з подальшою перервою на 7 дн (таким чином, повний цикл становив 28 дн), летрозол — 2,5 мг щодня без перерв; золедренова кислота — 4 мг 1 раз на 28 дн. Лікування було розпочато 30 вересня 2017 р. Перед початком лікування проведено плевральну пункцію справа — отримано 1400 мл рідини. У жовтні 2017 р. пацієнтка самостійно з'явилася на огляд у відділення хіміотерапії Центру онкології. За ECOG — 2: пацієнтка активна, цілком себе обслуговує, веде активний спосіб життя: гуляє з собакою, прогулюється у парку, іноді потребує відпочинку. Задишка при навантаженні. При огляді — значне зменшення пухлин правої і лівої молочних залоз, зменшення розмірів внутрішньошкірних метастазів. За 10-бальною шкалою оцінка болю — 3–4. У листопаді 2017 р. пацієнтці повторно проведено плевральну пункцію справа і отримано 800 мл рідини. Останню на цей момент плевральну пункцію справа виконано на початку січня 2018 р., отримано 400 мл рідини. При терапії серйозних побічних реакцій і ускладнень не виявлено. Редукція дози палбоциклібу не потрібна. За даними контрольного КТ-обстеження у квітні 2018 р. є ознаки неопластичного утворення правої грудної залози, рідина у правій плевральній порожнині (32 мл), плевра правої легені потовщена, збільшення лімфатичних вузлів у черевній порожнині, заочеревинному просторі, тазу не виявлено, вільної рідини у черевній порожнині немає. Згідно з критеріями RECIST 1.1 — часткова відповідь (–68%). Хвора продовжувала отримувати призначену схему терапії, больовий синдром зник. При огляді: пухлини у правій і лівій молочних залозах зменшилися на 70%, кількість внутрішньошкірних метастазів значно зменшилася, при

аускультативні легень справа і зліва прослуховується везикулярне дихання. Пацієнтка продовжувала вести активний спосіб життя, працювала. Ніяких побічних ефектів від лікування не відзначала. При черговій КТ у квітні 2019 р. відзначено зменшення кількості рідини у правій плевральній порожнині (10 мл), інші дані — без змін, нових вогнищ не виявлено. Таким чином, як терапію першої лінії проведено 30 циклів лікування комбінацією летрозолу і палбоциклібу, тривалість контролю захворювання становила 26 міс. У листопаді 2019 р. при КТ-контролі виявлено прогресію захворювання — появу нових вогнищ у печінці. Проведено трепанбіопсію метастазу печінки, отримано новий імуногістохімічний висновок: естроген-рецептори 3+, прогестерон-рецептори 3+, Her2 new 2+. У ході молекулярно-генетичного дослідження встановлено ампліфікацію гена Her2. На клінічному розборі в Центрі онкології прийнято рішення про зміну лінії

ГТ: рекомендовано фулвестрант і подвійну блокаду Her-рецептора пертузумабом у поєднанні з трастузумабом. Пацієнтка почала терапію за обраною схемою.

Насамкінець слід зазначити, що дані літератури та власний клінічний досвід наочно демонструють високу ефективність комбінованого режиму ГТ й ІА СДК 4/6. Застосування таких схем є доцільним у хворих із множинними метастазами у кістках, при яких досягається ефективне купірування больового синдрому, а також у хворих із низьким показником за шкалою ECOG, які не зможуть перенести курси хіміотерапії, що, безумовно, мають більш виражену токсичність.

27 жовтня 2016 р. препарату «Ібранса» (палбоцикліб) було присуджено премію Галена (Prix Galien USA) на 10-й щорічній церемонії у номінації «Найкращий фармацевтичний продукт 2016 року».

Список літератури

1. Рак в Україні, 2017–2018. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20. С. 46–47.
2. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 2. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002747>
3. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro / R. S. Finn et al. // Breast Cancer Res. 2009. Vol. 11 (5). P. 77. doi: <https://doi.org/10.1186/bcr2419>
4. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer / R. S. Finn et al. // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. P. 1925–36.
5. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer / N. C. Turner et al. // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. P. 209–219.
6. Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups / H. S. Rugo et al. // Presented at SABCS 2017, San Antonio, Texas, USA. Abstr. P. 5–21–03 doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-p5-21-03>
7. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial / H. S. Rugo et al. // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. P. 888–894. doi: <https://doi.org/10.3410/f.732542880.793559049>

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (клиническое наблюдение)

М. В. САДЧИКОВА, Л. В. СИНЯВИНА, Н. Н. ОТЧЕНАШ

Обобщены современные литературные и экспериментальные данные об использовании палбоциклиба — первого представителя класса ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований. Описанный клинический случай демонстрирует возможность продолжительного эффективного контролирования болезни при метастатическом раке молочной железы.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы ароматазы, палбоцикліб.

CYCLIN-DEPENDENT KINASES 4/6 INHIBITORS IN COMBINATION WITH AROMATASE INHIBITORS IN TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER (clinical observation)

M. V. SADCHIKOVA, L. V. SYNIIVINA, N. N. OTCHENASH

Current published reports and experimental data on the use of palbociclib, the first representative of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors, have been summarized. The results of randomized clinical trials have been presented. The described clinical case demonstrated the possibility of long-term effective control of the disease in metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, aromatase inhibitors, palbociclib.

Надійшла 16.09.2019