DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-13-19

Метастатическое поражение печени при эстроген-рецептор-положительном HER 2-отрицательном раке молочной железы. Рибоциклиб – терапия, меняющая прогноз

Е. В. Лубенникова[1], А. С. Царева[1,2], А. А. Кузнецова[1], Е. В. Артамонова[1,2,3]

[1]ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
[3]ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Продолжительность жизни больных метастатическим люминальным HER 2-отрицательным РМЖ долгие годы стагнировала на уровне 40 месяцев. Внедрение в практику ингибиторов CDK4/6 изменило стандарты терапии, обеспечив не только значимое увеличение времени без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно повысив общую выживаемость. Наличие метастазов в печени определяет крайне неблагоприятный прогноз, при ГР+HER 2-мРМЖ сокращая продолжительность жизни до медианы в 21 месяц. Комбинированная с рибоциклибом эндокринотерапия достоверно повысила показатели общей выживаемости в среднем на год, достигнув медиан 36,1 и 46,5 месяца в зависимости от линии лечения. Данная публикация посвящена метастатическому поражению печени при РМЖ, в частности при люминальном HER 2-отрицательном подтипе. Рассмотрены эпидемиологические аспекты, оценены возможности современной системной терапии. Представлен клинический случай успешной терапии рибоциклибом у молодой пациентки с поражением печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *рибоциклиб, метастатический рак молочной железы, люминальный рак молочной железы, эндокринотерапия, эндокринорезистентность, метастазы в печени, ингибиторы CDK4/6.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Liver metastasis in estrogen receptor-positive HER 2-negative breast cancer. Ribociclib as prognosis-changing therapy

E. V. Lubennikova[1], A. S. Tsareva[1,2], A. A. Kuznetsova[1], E. V. Artamonova[1,2,3]

[1]Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia
[2]Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia
[3]Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The life expectancy of patients with metastatic luminal HER 2-negative breast cancer has stagnated at the level of 40 months for many years. The introduction of CDK4/6 inhibitors into practice has changed the standards of therapy, providing not only a significant increase in the time without progression while maintaining a high quality of life, but also significantly increasing overall survival. The presence of liver metastases determines an extremely unfavorable prognosis, with GH+HER 2-mBC reducing life expectancy to a median of 21 months. Endocrine therapy combined with ribociclib significantly increased overall survival rates on average per year, reaching medians of 36.1 and 46.5 months, depending on the line of treatment. This publication is devoted to liver metastases in breast cancer, in particular in the luminal HER 2-negative subtype. Epidemiological aspects are considered, the possibilities of modern systemic therapy are evaluated. A clinical case of successful therapy with ribociclib in a young patient with liver damage is presented.

KEYWORDS: *ribociclib, metastatic breast cancer, luminal breast cancer, endocrine therapy, endocrine resistance, liver metastases, CDK4/6 inhibitors.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции по распространенности и смертности среди онкологических заболеваний у женщин всего мира [1]. Современные подходы позволяют излечить абсолютное большинство пациентов на ранних стадиях, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 90% [2, 3], в то время как метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимой патологией и лишь четверть больных переживают рубеж в 5 лет [2]. Основным фактором прогноза продолжительности жизни при мРМЖ является суррогатный молекулярно-биологический подтип опухоли [4]. Так, наилучшие показатели выживаемости достигнуты для HER 2-положительного мРМЖ. Внедрение в рутинную практику трастузумаба, а в последствии и других таргетных препаратов позволило приблизить медиану ОВ (мОВ) для данного подтипа к 5 годам. мОВ для трижды негативного варианта опухоли остается неизменно низкой и колеблется в диапазоне 12–14 месяцев [4].

Самым распространенным подтипом является люминальный HER 2-отрицательный, его доля среди мРМЖ составляет около 75% [5–7]. По данным регистра HeCOG, у пациентов с гормон-рецептор-позитивным (ГР+) мРМЖ риск смерти был на 33% ниже по сравнению с пациентами, у которых диагностирован гормон-рецептор-негативный мРМЖ [8, 9]. Медиана общей выживаемости у больных с положительным рецепторным статусом опухоли была выше, чем у таковых с гормон-рецептор-негативным заболеванием [10]. Несмотря на имеющиеся возможности терапии данного подтипа, мОВ долгое время стагнировала на уровне 38–42 месяцев. Лишь разработка и внедрение в широкую практику ингибиторов CDK4/6 смогли благоприятно повлиять на продолжительность жизни таких пациенток. В исследованиях III фазы MONALESSA-2,-3,-7 достигнут статистически достоверный и клинически значимый рост ОВ при применении комбинации рибоциклиба со стандартными режимами эндокринотерапии 1 и последующих линий лечения мРМЖ.

Эффективность проводимой терапии и продолжительность жизни больных зависят не только от подтипа РМЖ, но и от других клинических характеристик. Наиболее важными являются: развитие эндокринорезистентности, распространенность метастатического процесса, наличие висцеральных метастазов. Поражение печени занимает особое место в данном ряду, определяя значимое снижение медианы времени до прогрессирования (мВБП), медианы ОВ и высокий риск развития висцерального криза [11, 12]. При этом частота метастазирования в печень уступает только поражению костей и легких, диагностируется у более чем 50% больных мРМЖ и достигает 71%, по данным аутопсий [13, 14].

Метастатическое поражение печени при РМЖ

Молодой возраст, протоковый вариант карциномы, высокая степень злокачественности (G3), а также тройной негативный и HER 2-положительный подтипы РМЖ являются факторами риска развития метастазов в печени [15].

Поражение печени уже в дебюте метастатической болезни фиксируется в 17,8–35,0% случаев [16, 17]. Согласно крупнейшему канцер-регистру по надзору, эпидемиологии и результатам лечения SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER) Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), частота появления метастазов в печени, как первого сайта отдаленного метастазирования, составляет 25,6% [18]. Самая высокая частота 35,6% отмечена Шанхайским университетом (регистр FUSCC). [19].

Метастатическое поражение печени значимо снижает продолжительность жизни больных РМЖ: медиана ОВ, согласно данным регистра SEER, составляет лишь 20 месяцев [18]. При этом продолжительность жизни больных с поражением печени в первом рецидиве болезни практически вдвое выше по сравнению теми, у кого метастазы в печени выявлены при последующих прогрессированиях: 33,8 против 17,4 месяца соответственно.

Молекулярный подтип РМЖ является не просто фактором риска поражения печени, но и предиктором клинического исхода. Наилучшие показали ОВ после выявления очагов в печени зафиксированы для HER 2-положительных подтипов и достигают 38 месяцев при условии обязательного проведения анти-HER 2 терапии. При трижды негативном подтипе медиана выживаемости больных с поражением печени составляет всего 9 месяцев [18].

Поражение печени при люминальном *HER 2*-мРМЖ

Результаты лечения больных с метастазами в печени при люминальном HER 2-негативном мРМЖ долгое время оставались неудовлетворительными, а медиана продолжительности жизни составляла 21 месяц [18]. Однокомпонентная эндокринная терапия являлась стандартным терапевтическим выбором на протяжении десятилетий, а пациенты с люминальным HER 2-негативным мРМЖ при наличии висцеральных метастазов считались нечувствительными или малочувствительными к эндокринотерапии [20, 21]. Тем не менее терапия ингибиторами ароматазы позволяла достичь медианы времени без прогрессирования (мВБП) в общей группе больных около 12 месяцев [22–25]. Терапия фулвестрантом в регистрационном исследовании FALCON у больных, ранее не получавших эндокринотерапию, позволила достичь рекордной для того времени мВБП в 22,3 месяца у больных без висцеральных метастазов, однако мВБП в группе с висцеральным поражением составила только 13,8 месяца и достоверно не отличалась от 15,9 месяца в контрольной группе терапии анастразолом [25]. Важно отметить, что самые низкие показатели ВБП зафиксированы именно у больных с поражением печени, где мВБП составила всего 3,7 месяца по сравнению с 9,6 месяца у пациентов с метастазами в легких [26].

Современные возможности терапии

Благодаря исследованиям в области биологии рака в последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных сигнальных путей, ответственных за пролиферацию, деление опухолевых клеток и развитие эндокринорезистентности. Разрабатываются и успешно внедряются в клиническую практику таргетные препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, PIK3CA, mTOR, направленные на преодоление резистентности к гормонотерапии [20, 21]. Настоящей революцией в терапии люминального HER 2-негативного мРМЖ стали ингибиторы CDK-4/6, которые блокируют эстрогенонезависимую активацию нижележащих сигнальных путей, приводя к аресту клеточного цикла [27]. Комбинация этих препаратов с эндокринотерапией обладает выраженным синергизмом и значимо снижает риск прогрессии опухоли [28].

Эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 – палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом – в комбинации с ингибиторами ароматазы в первой линии терапии у женщин в менопаузе доказана в трех крупных рандомизированных исследованиях PALOMA-2 (палбоциклиб), MONALEESA-2 (рибоциклиб), и MONARCH-3 (абемациклиб) [29–31]. Все три исследования достигли своей первичной цели, значимо увеличив мВБП практически в 2 раза (относительный риск в исследованиях: 0,54–0,58). Однако вторичная конечная цель – увеличение общей выживаемости – достигнута только в исследовании MONALEESA-2. Медиана ОВ пациентов, получивших рибоциклиб в первой линии терапии ГР+HER 2-мРМЖ составила 63,9 месяца по сравнению с 51,4 месяца в кон-

Таблица

Показатели ОВ больных с поражением легких и печени в исследованиях MONALEESA-3 и –7

	ML-3 (рибоциклиб + фулвестрант)	ML-3 (плацебо + фулвестрант)	ML-7 (рибоциклиб + ЭТ)	ML-7 (плацебо + ЭТ)
Висцеральные метастазы, n	239	147	173	169
мОВ, мес (95% ДИ)	41,0	39,4	50,6	44,5
ОР (95% ДИ)	0,804 (0,596–1,083)		0.837 (0,616–1,136)	
Метастазы в печени, n	134	63	105	114
мОВ, мес (95% ДИ)	36,1	24,1	46,5	36,1
ОР (95% ДИ)	0,629 (0,421–0,942)		0,780 (0,544–1,118)	

трольной группе (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,63–0,93; p = 0,008). [32] В исследовании с палбоциклибом значимых различий в ОВ между группами сравнения не достигнуто. Результаты исследования с абемациклибом ожидаются.

Ранее значимое влияние рибоциклиба на увеличение продолжительности жизни больных люминальным HER 2-негативным мРМЖ было доказано в исследовании III фазы с уникальным дизайном – MONALEESA-7. В исследование включались только пациентки в пременопаузе, ранее не получавшие эндокринотерапию по поводу метастатической болезни, в анамнезе допускалась первая линия химиотерапии, проведенная по поводу метастатического заболевания. Гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) проводилась на фоне овариальной супрессии (ОС) гозерелином (агонист лютеинизирующего гормона рилизинг гормона, аЛГРГ), медиана возраста больных в группе терапии рибоциклибом составила 43 года [33, 34]. Достоверное увеличение мВБП на фоне терапии рибоциклибом, 23,8 против 13 месяцев в контрольной группе (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,44–0,69; p < 0,001), трансформировалось в значимую прибавку к продолжительности жизни больных: мОВ составили 58,7 против 48,0 месяца соответственно (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,61–0,96). Фактор наличия метастазов в печени, связанный с абсолютно неблагоприятным прогнозом течения заболевания, был оценен отдельно: треть включенных в исследование пациенток имели поражение печени, и именно у них отмечены самые низкие показатели выживаемости. Так, в группе плацебо мОВ у больных без поражения печени составила 51,7 месяца, тогда как наличие метастазов в печени снизило данный показатель до 36,1 месяца. Применение рибоциклиба позволило продлить жизнь таким пациентам на 10 месяцев, а мОВ при поражении печени в группе рибоциклиба достигла 46,5 месяца (ОР = 0,780; 95 % ДИ: 0,544–1,118) [35].

Наличие висцеральных метастазов (легкие и [или] печень) определяло также снижение показателей ВБП: так, медиана в контрольной группе составила только 10,4 месяца. Терапия рибоциклибом нивелировала влияние данного фактора на ВБП, повысив медиану до 23,8 месяца (ОР = 0,507).

Нередко поражение внутренних органов носит симптомный характер и требует достижения объективного ответа, что зачастую толкает клинициста к назначению химиотерапии. В исследовании MONALEASA-7 частота объективных ответов (ЧОО) в группе терапии рибоциклибом достигла рекордных значений и составила 51 %, а частота клинических ответов с учетом длительной стабилизации болезни – 79 % [36, 37].

Ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали высокую эффективность и у пациентов, ранее получавших терапию по поводу мРМЖ, в комбинациях с фулвестрантом значимо повысив показатели ВБП. В исследование MONALEESA-3 по оценке эффективности добавления рибоциклиба к фулвестранту включалась широкая популяция больных:

- с первично-метастатическим РМЖ;
- получивших первую линию гормонотерапии по поводу мРМЖ;
- имевших прогрессию болезни во время адъювантной эндокринотерапии или в течение 12 месяцев от ее окончания.

Наличие метастазов в легких и (или) печени являлось фактором стратификации при рандомизации и было диагностировано у 49,8 % в группе рибоциклиба и у 44,8 % – в группе плацебо. Именно поражение печени определяло значимое снижение продолжительности жизни пациентов. Так, в контрольной группе мОВ при наличии висцеральных метастазов составила 39,4 месяца и драматично снижалась до 24,1 месяца при поражении печени. Добавление рибоциклиба меняло прогноз у таких пациентов: продолжительность жизни больных с метастазами в печени возросла в среднем на год в когорте терапии рибоциклибом, мОВ достигла 36,1 месяца с достоверным снижением риск смерти на 37 % (ОР = 0,629; 95 % ДИ: 0,421–0,942) [38]. Для наглядности показатели ОВ больных с висцеральными метастазами, проходивших лечение в рамках исследований MONALEESA-3 и -7, представлены в *таблице* [35, 38].

Несомненно, метастатическое поражение печени при люминальном HER 2-негативном мРМЖ является фактором неблагоприятного прогноза, снижающим показатели выживаемости. Однако современный стандарт комбинированной с ингибиторами CDK4/6 эндокринотерапии позволяет длительно контролировать болезнь, сохраняя высокое качество жизни и, как показывают результаты клинических исследований, достоверно и клинически значимо продлевает жизнь пациентов, в том числе с висцеральными метастазами.

Клиническое наблюдение

Комбинации гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 являются стандартом терапии ранних линий люминального HER 2-мРМЖ в нашей стране, а клинический опыт применения препаратов данной группы растет с каждым днем. В результате те пациенты, которые еще несколько лет назад были кандидатами на проведение химиотерапии, в настоящее время получают современное эффективное

лечение. В данной публикации мы поделимся собственным успешным опытом применения рибоциклиба у молодой пациентки с поражением печени.

В апреле 2016 года пациентке *N*, 34 лет, был установлен и морфологически верифицирован диагноз «рак левой молочной железы T1N1M0, люминальный-B HER2-негативный подтип». На первом этапе выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии с одномоментной установкой имплантата. При гистологическом исследовании в ткани молочной железы обнаружен опухолевый узел 1,7 × 1,3 см – инфильтративный протоковый рак G3 с признаками лимфоваскулярной инвазии, в 1 из 12 удаленных лимфоузлов – метастаз рака аналогичного строения. При ИГХ исследовании: РЭ – 7б, РП – 6б, HER2 – 1+, Ki-67–53%. В адъювантном режиме пациентке проведено шесть циклов химиотерапии по схеме «АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 каждые 3 недели), лучевая терапия» и была рекомендована адъювантная эндокринотерапия на фоне терапии аналогами ЛГРГ. Однако от овариальной супрессии пациентка отказалась, в качестве адъювантной эндокринотерапии получала тамоксифен 20 суток внутрь ежедневно в течение 3,5 года по октябрь 2019 года, когда было диагностировано прогрессирование болезни. По данным комплексного обследования выявлены метастазы в печени (*рис. 1*), надключичных лимфоузлах слева, грудине, костях таза. Биопсия очагов в печени не выполнялась из-за технических сложностей. Ситуация осложнялась нарастающим увеличением уровня печеночных ферментов до начала терапии: АЛТ – 100 МЕ/л (2,5 N – I степень); АСТ – 117 (3,2 N – II степень).

Таким образом, у пациентки в 37 лет отмечено прогрессирование болезни на фоне адъювантной эндокринотерапии. Учитывая анамнез и морфологический подтип опухоли, принято решение начать эндокринотерапию первой линии в режиме «ингибиторы ароматазы (на фоне овариальной супрессии) + ингибиторы CDK4/6». От двусторонней овариоэктомии пациентка отказалась, начата терапия аЛГРГ. В качестве iCDK4/6 был выбран рибоциклиб, который, как мы показали выше, статистически достоверно и клинически значимо увеличил продолжительность жизни пациенток в пременопаузе в единственном рандомизированном клиническом исследовании III фазы, прицельно посвященном именно этой популяции мРМЖ.

С ноября 2019 по март 2021 года, в течение 16 месяцев, проводилась терапия в режиме «летрозол 2,5 мг в сутки внутрь ежедневно + рибоциклиб 600 мг раз в сутки внутрь, день 1–21, цикл 28 дней, терапия бисфосфонатами». Очень быстро, через 4 недели от начала терапии, отмечена нормализация уровня печеночных трансаминаз. При первом контрольном обследовании через 2 месяца терапии отмечена стабилизация с минимальной положительной динамикой в виде уменьшения размеров очагов в печени. Через 8 месяцев терапии достигнута частичная регрессия: уменьшение размеров контрольных очагов в печени на 41% (*рис. 2*), патологические лимфоузлы в левой надключичной области перестали определяться, очаги в костях приобрели бластический характер.

Значимой токсичности во время терапии не отмечено, коррекции дозы рибоциклиба не потребовалось. В течение первых трех циклов отмечалась нейтропения II степени, не требовавшая коррекции дозы и отсрочки начала очередного курса, после 6 месяцев терапии периодически отмечались транзиторные повышения уровня АЛТ и АСТ не выше I степени, развитие которых можно связать с применением рибоциклиба, но также и с метастатическим поражением печени. Болезнь и проводимое лечение не сказывались на качестве жизни молодой женщины – она продолжала работать, воспитывать 12-летнего ребенка и сохраняла социальную активность.

При очередном контрольном обследовании в марте 2021 года отмечены рост имеющихся очагов в печени, появление новых, а также кистозно-солидные изменения обоих яичников, рост уровня онкомаркера СА 125 до 110 Ед/мл. Лапароскопически выполнена двусторонняя овариоэктомия. При гистологическом исследовании – в обоих яичниках метастазы рака молочной железы. Выявлена экспрессия GATA3, Mammaglobin, РЭ – 8б, РП – 0б, HER2–0, Ki-67 – 15%. Мутации PIk3CA не выявлено. Учитывая выраженный ответ на первую линию терапии, отсутствие признаков висцераль-

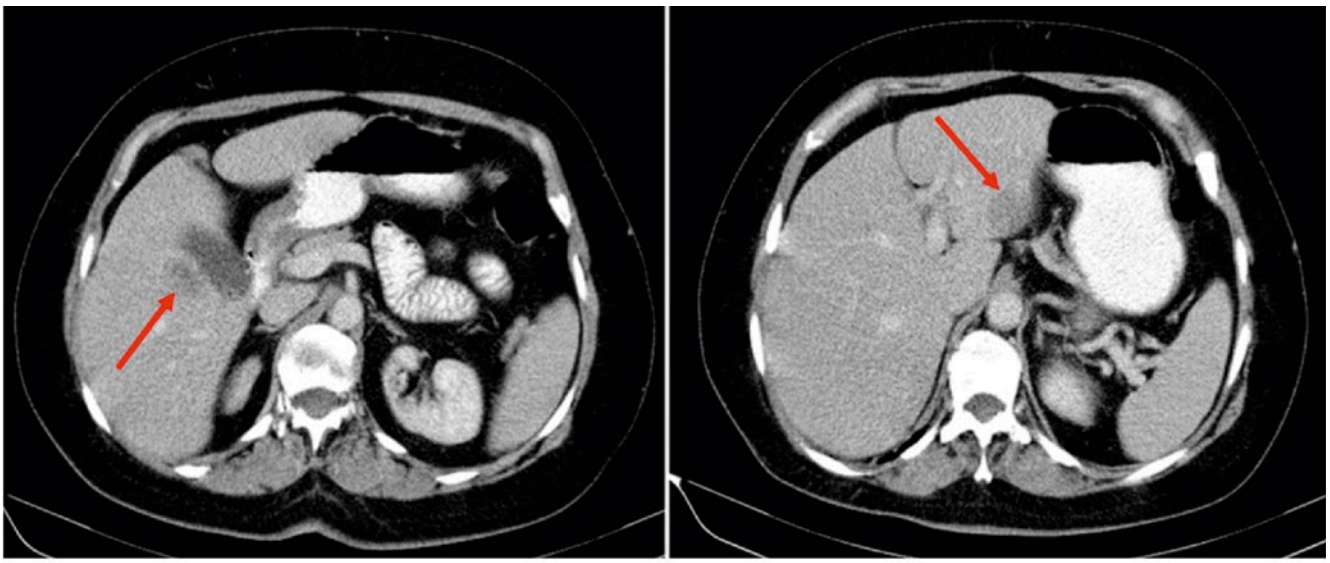

Рисунок 1. КТ брюшной полости до начала лечения, 10/2019. Метастатический очаг в S5 – 2,7 × 1,9 см, очаг в S3 – 3,6 × 2,2 см.

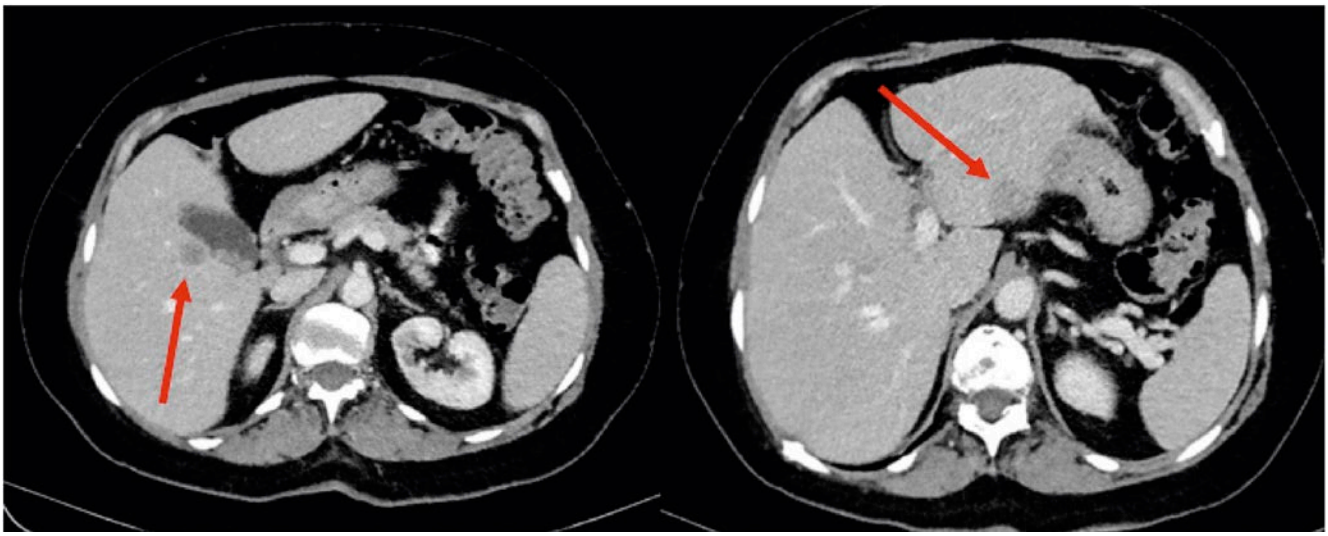

Рисунок 2. КТ брюшной полости после 8 месяцев терапии, 05/2020. Метастатический очаг в S 5 – 1,6 × 1,5 см, очаг в S 3 – 2,1 × 1,8 см – частичная регрессия.

ного криза, пациентке проводилась вторая линия эндокринотерапии фулвестрантом 500 мг внутримышечно каждые 28 дней с дополнительным введением на 15-й день первого цикла. В течение 6 месяцев отмечалась стабилизация болезни.

В сентябре 2021 года отмечен продолженный рост имеющихся очагов в печени, часть очагов приобрели сливной характер, стали определяться метастатически измененные лимфоузлы в над-, подключичных зонах с двух сторон. С сентября 2021 года пациентка получает химиотерапию. В течение 7,5 месяца в пределах стабилизации проводилась монотерапия паклитакселом, при очередном прогрессировании назначен эрибулин.

На момент подготовки публикации пациентка получает терапию по поводу мРМЖ с множественным поражением печени в течение 33 месяцев (более 2,5 года), половину этого срока болезнь контролировалась первой линией терапии с включением рибоциклиба, что позволяло сохранять высокое качество жизни.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение посвящено агрессивному течению ГР+HER 2-мРМЖ. У молодой пациентки, несмотря на раннюю стадию и адекватно проведенное лечение, на фоне адъювантной эндокринотерапии через 3,5 года от ее начала фиксируется прогрессия заболевания, что, согласно современным классификациям, предполагает развитие вторичной эндокринорезистентности. Множественное метастатическое поражение печени с повышением уровня трансаминаз до II степени уже в первом рецидиве также определяет неблагоприятный прогноз течения болезни. Конечно, в таких ситуациях предпочтительным является выполнение биопсии новых очагов с целью иммуногистохимического исследования для уточнения подтипа метастатической опухоли и персонализированного подбора терапии, но это не всегда выполнимо. В таких случаях следует опираться на данные предыдущего исследования и учитывать клиническое течение болезни [39].

Еще несколько лет назад совокупность неблагоприятных факторов подтолкнула бы онколога к назначению химиотерапии в первой линии лечения. В 2019 годумопубликован метаанализ, результаты которого окончательно утвердили комбинацию эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 в качестве приоритетной терапии ранних линий люминального HER2-отрицательного мРМЖ. В анализ вошли 140 исследований II–III фазы, изучавших эффективность различных режимов химио- и гормонотерапии при ЭР+HER2-мРМЖ. Доказано, что ни один режим ХТ в сочетании с таргетной терапией или без нее не имел преимуществ перед комбинацией «iCDK4/6 + эндокринотерапия» относительно ВБП [40].

Располагая результатами клинических исследований, в качестве первой линии выбрана эндокринотерапия в комбинации с рибоциклибом, благодаря чему удалось в течение 16 месяцев контролировать болезнь, достигнув частичной регрессии опухоли, нормализации биохимических показателей и сохранив привычный образ жизни молодой женщины. На тот момент мы уже располагали данными подгрупповых анализов исследования MONALEESA-7, где медиана ВБП в группе с висцеральными метастазами составила 23,8 месяца, что больше, чем длилась первая линия терапии у нашей пациентки. Стоит учитывать разнородность группы больных с висцеральными метастазами: пациенты с поражением легких имеют более благоприятный прогноз, и опубликованные показатели общей выживаемости это явно демонстрируют.

По своим исходным характеристикам пациентка соответствовала критериям включения в исследование MONALEESA-7 и также получала терапию на фоне овариальной супрессии. Медикаментозная ОС и хирургическое удаление яичников равно эффективны при РМЖ [41], однако проведение терапии аЛГРГ требует регулярной оценки уровня эстрадиола, что накладывает дополнительную ответственность на врача и пациента.

Проведя последовательно две линии эндокринотерапии у пациентки с распространенным метастатическим процессом, нам удалось отложить использование химиотерапии на 2 года. Как было продемонстрировано в клинических исследованиях, применение рибоциклиба не снижает эффективность следующей линии лечения и позволяет значимо отложить назначение химиотерапии. Так, в исследовании MONALEESA-7 медиана

времени до назначения химиотерапии в группе рибоциклиба составила 50,9 месяца, что оказалось на 14,1 месяца больше, чем в контрольной группе [35–38].

Достижение выраженного эффекта, регрессия симптомов, длительный контроль над болезнью, отсутствие значимой токсичности и отсрочка в назначении химиотерапии благоприятно отразились на качестве жизни пациентки. Болезнь и проводимое лечение не оказали негативного влияния на привычный образ жизни. Этот факт также отмечен в исследованиях с рибоциклибом: данные трех исследований были обобщены в один анализ, который продемонстрировал значимую, по сравнению с группой моноэндокринотерапии, отсрочку ухудшения качества жизни по всем основным показателям. Качество жизни сохранялось высоким и после завершения терапии рибоциклибом [42].

Заключение

Несмотря на достижения современной лекарственной терапии, продолжительность жизни больных с люминальным HER 2-негативным подтипом метастатического РМЖ долгие годы стагнировала на уровне 40 месяцев. К особой группе крайне неблагоприятного прогноза относятся больные с метастатическим поражением печени: с момента выявления очагов в печени лишь половина таких больных жила дольше 21 месяца.

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 значимо изменили прогноз для больных ГР+HER2-мРМЖ, не только увеличив выживаемость без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и обеспечив достоверное продление жизни. Комбинация эндокринотерапии с рибоциклибом в первой линии лечения позволила достичь рекордной медианы ОВ, преодолев 5-летний рубеж.

Кроме того, рибоциклиб показал высокую эффективность у пациентов с висцеральными метастазами: частота объективных ответов превысила 40 %, а медиана выживаемости без прогрессирования возросла до 2 лет. Продолжительность жизни самой неблагоприятной когорты с поражением печени благодаря назначению рибоциклиба увеличилась в среднем на год, достигнув медианы 36,1 месяца в разнородной популяции больных, получавших рибоциклиб в первой и второй линиях в исследовании MONALEESA-3, и 46,5 месяца у пациентов в пременопаузе, получавших рибоциклиб в первой линии в исследовании MONALEESA-7. Эти результаты уже оказывают влияние на реальную клиническую практику, а комбинация рибоциклиба с гормонотерапией в настоящее время должна рассматриваться в качестве важнейшей опции лечения люминального HER 2-негативного мРМЖ, включая пациенток с висцеральными метастазами (в том числе с поражением печени).

Список литературы / References

1. *Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A cancer journal for clinicians. 2019; 69 (1): 7–34. https://doi.org/10.3322/caac.21551*
2. *Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: A cancer journal for clinicians. 2019; 69 (5): 363–385. https://doi.org/10.3322/caac.21565.*
3. *Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. Journal of internal medicine. 2013; 274 (2): 113–126. https://doi.org/10.1111/joim.12084.*
4. *Baselga J., Cortés J., Kim S. B., et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine. 2012; 366 (2): 109–119. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216*
5. *Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014; 106 (5). https://doi.org/10.1093/jnci/dju055*
6. *Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. The Breast Journal. 2009; 15 (6): 593–602. https://doi.org/10.1111/j.1524–4741.2009.00822.x*
7. *Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast cancer research and treatment. 2013; 141 (3): 507–514. https://doi.org/10.1007/s10549–013–2711-y*
8. *Duan XF, Dong NN, Zhang T, et al. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. International journal of clinical oncology. 2013; 18 (1): 26–32. https://doi.org/10.1007/s10147–011–0336-x*
9. *Sihto H, Lundin J, Lundin M, et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. Breast Cancer Research. 2011; 13 (5): 1–11. https://doi.org/10.1186/bcr2944*
10. *N. C. Turner, R. S. Finn, M. Martin, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. Annals of Oncology. 2018; 29 (3): 669–680. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx797*
11. *Zhao HY, Gong Y, Ye FG, et al. Incidence and prognostic factors of patients with synchronous liver metastases upon initial diagnosis of breast cancer: a population-based study. Cancer Management and Research. 2018; 10: 5937–5950. https://doi.org/10.2147/CMAR.S178395.*
12. *Diamond J. R., Finlayson C. A., Borges V. F. et al. Hepatic complications of breast cancer. The Lancet Oncology. 2009; 10 (6): 615–621. https://doi.org/10.1016/S1470–2045 (09)70029–4*
13. *Berman AT, Thukral AD, Hwang WT, et al. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. Clinical Breast Cancer. 2013; 13 (2): 88–94. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.11.001*
14. *Cummings MC, Simpson PT, Reid LE, et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. The Journal of Pathology. 2014; 232 (1): 23–31. https://doi.org/10.1002/path.4288*
15. *Ji L., Cheng L., Zhu X., et al. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. BMC Cancer. 2021; 21 (1): 1–15. https://doi.org/10.1186/s12885–021–07968–5*
16. *Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. Breast cancer research and treatment. 2006; 97 (3): 237–244. https://doi.org/10.1007/s10549–005–9117–4*
17. *Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. British Journal of Cancer. 2003; 89 (2): 284–290. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601038*
18. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Research Data (1975–2016), National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS), Surveillance Research Program (SRP), released April 2019, based on the November 2018 submission [https://seer.cancer.gov/].*
19. *Xie J, Xu Z. A population-based study on liver metastases in women with newly diagnosed breast cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019; 28 (2): 283–292. https://doi.org/10.1158/1055–9965.EPI-18–0591*
20. *Shah AN, Cristofanilli M. The Growing Role of CDK4/6 Inhibitors in Treating Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Current treatment options in oncology. 2017; 18 (1): 1–16. https://doi.org/10.1007/s11864–017–0443–7*
21. *Mouridsen H., Sun, Y., Gershanovich, M, et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. The Oncologist. 200; 9 (5): 489–496. https://doi.org/10.1634/theoncologist.9–5–489*
22. *Bonneterre J., Buzdar A., Nabholtz J. M.A., et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma: Results of two randomized trials designed for combined analysis. Cancer. 2001; 92 (9): 2247–2258. https://doi.org/10.1002/1097–0142 (20011101)92:9<2247:: AID-CNCR1570>3.0.CO;2-Y*
23. *Paridaens R. J., Dirix L. Y., Beex L. V., et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26 (30), 4883. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4659*
24. *Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2016; 388 (10063): 2997–3005. https://doi.org/10.1016/S0140–6736 (16)32389–3*
25. *He M, Li JJ, Zuo WJ, et al. Metastatic breast cancer patients with lung or liver metastases should be distinguished before being treated with fulvestrant. Cancer medicine. 2019; 8 (14): 6212–6220. https://doi.org/10.1002/cam4.2453*
26. *Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. American Journal of Health-System Pharmacy. 2019; 76 (16): 1183–1202. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz121*
27. *Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptordependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. Cell cycle. 2013; 12 (15): 2384–2394. https://doi.org/10.4161/cc.25403*
28. *Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2016; 375 (20): 1925–1936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303*
29. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. New England journal of medicine. 2016; 375 (18): 1738–1748. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709.*
30. *Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (32): 3638–3646. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155*
31. *Hortobagyi G. N., Stemmer S. M., Burris H. A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2022; 386 (10): 942–950. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663*
32. *Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (4): 307–316. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765*

33. *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. The Lancet Oncology 2018; 19 (7): 904–915. https://doi.org/10.1016/S1470–2045 (18)30292–4*
34. *Lu Y. S., Im S. A., Colleoni M., et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre-and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial Updated Overall Survival Analysis of the MONALEESA-7 Trial. Clinical Cancer Research. 2021; OF1–OF9. https://doi.org/10.1158/1078–0432.CCR-21–3032*
35. *Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Abstract P6–18–07: Ribociclib+ endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Cancer Research. 2019; 79 (4): P6–18–07–P6–18–07. https://doi.org/10.1158/1538–7445.SABCS18-P6–18–07*
36. *Bardia A. et al. Tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with ribociclib (RIB) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 subgroup analysis. Annals of Oncology. 2018; 29: 106–107. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.320*
37. *Yardley D. A., Nusch A., 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. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38 (15): 1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054*
38. *Yeung C., Hilton J., Clemons M., et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. Cancer and Metastasis Reviews. 2016; 35 (3): 427–437. https://doi.org/10.1007/s10555–016–9631–3*
39. *Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network metaanalysis. The Lancet Oncology. 2019; 20 (10): 1360–1369. https://doi.org/10.1016/S1470–2045 (19)30420–6*
40. *Taylor C. W., Green S., Dalton W. S., et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. Journal of Clinical Oncology. 1998; 16 (3): 994–999. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.994.*
41. *Fasching P. A., Bardia A., Nusch A., et al. 276O Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2,–3, and-7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor–positive, HER2-negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC). Annals of Oncology. 2020; 31: S350–S351. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.378*
42. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. New England Journal of medicine. 2020; 382 (6): 514–524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149*

Статья поступила / Received 22.08.22
Получена после рецензирования / Revised 09.09.22
Принята в печать / Accepted 16.09.22

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, *к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1[1]. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866*

Царева Анастасия Сергеевна, *врач-ординатор отделения лекарственных методов лечения № 1[1]. E-mail: tsarevaas1997@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0635-9343*

Кузнецова Анна Алексеевна, *врач-онколог научно-консультативного отделения[1]. E-mail: misuenno@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5993-7998*

Артамонова Елена Владимировна, *д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1[1], профессор кафедры онкологии и лучевой терапии[2], зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии[3]. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533*

[1]*ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва*
[2]*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва*
[3]*ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва*

Автор для переписки: *Лубенникова Елена Владимировна. E-mail: lubennikova@yandex.ru*

About authors

Lubennikova Elena V., *PhD Med, senior researcher of Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1[1]. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866*

Tsareva Anastasiya S., *resident oncologist of Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1[1]. E-mail: tsarevaas1997@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0635-9343*

Kuznetsova Anna.A., *oncologist at Dept of Scientific Advisory[1]. E-mail: misuenno@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5993-7998*

Artamonova Elena V., *DM Sci (habil.), head of the Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1[1], professor at Dept of Oncology and Radiation[2], head of the Dept of Oncology and Thoracic Surgery[3]. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533*

[1]*Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia*

[2]*Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia*

[3]*Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia*

Corresponding author: *Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru*

Для цитирования: Лубенникова Е. В., Царева А. С., Кузнецова А. А., Артамонова Е. В. Метастатическое поражение печени при эстроген-рецептор-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы. Рибоциклиб – терапия, меняющая прогноз. *Медицинский алфавит.* 2022; (26): 13–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-13-19

For citation: Lubennikova E. V., Tsareva A. S., Kuznetsova A. A., Artamonova E. V. Liver metastasis in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. Ribociclib as prognosis-changing therapy. *Medical alphabet.* 2022; (26): 13–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-13-19.

Хирурги НМИЦ онкологии Минздрава России спасли пожилую пациентку с огромной опухолью шеи

Специалисты отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) удалили пожилой женщине двухкилограммовую опухоль шеи. Пациентка – жительница Ростовской области. В начале пандемии она обратила внимание на небольшую шишку на шее, но к врачу обращаться сразу не стала.

Опухоль продолжала расти, а в последние месяцы особенно интенсивно. Женщине было неудобно спать, лежать, она постоянно испытывала дискомфорт от тяжелого новообразования на шее. Пациентка обратилась в ближайший онкодиспансер, специалисты которого направили ее в НМИЦ онкологии Минздрава России, где пенсионерка могла получить высокотехнологичную медицинскую помощь.

– *Когда пациентка обратилась в онкоцентр, опухоль шеи достигла размеров диаметром до 20 см. В онкологический процесс были вовлечены жизненно важные структуры боковой и задней части шеи, а также мягкие ткани головы и спины. Опухоль распространялась до позвоночника, опутывала общую сонную артерию и подключичную вену. Этот вид злокачественной опухоли – саркома, и единственный эффективный метод лечения – удаление хирургическим путем,* – объяснила заведующая отделением опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии Минздрава России доктор медицинских наук **Марина Енгибарян.**

Ростовские онкологи удалили крупную опухоль весом почти 2 кг и закрыли дефект пораженного участка лоскутом кожи спины. Пенсионерка имела ряд сопутствующих заболеваний, в том числе проблемы с сердцем. Высокотехнологичное оборудование, закупленное в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», высокая квалификация хирургов и анестезиологов позволили успешно провести операцию. Пациентка чувствует себя хорошо и уже выписалась домой.

Специалисты НМИЦ онкологии Минздрава России рекомендуют: обнаружив подозрительные симптомы, уплотнения, недомогания, обязательно надо обращаться к врачу. Кроме того, необходимо регулярно проходить диспансеризацию.