

Кейс 1: Тактика 1 линии лечения при de novo метастатическом раке молочной железы в пременопаузе

Больная М., 42 года. Длительное время наблюдалась у участкового терапевта и у невролога по поводу стойких болей в области поясницы. Используемые для лечения нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказывали умеренный терапевтический эффект. Однако НПВС не купировали болевой синдром полностью. Постепенное нарастание боли стало сопровождаться иррадиацией в нижние конечности, преимущественно слева. В момент, когда боль оценивалась пациенткой как «нестерпимая», она была госпитализирована в неврологическое отделение круглосуточного стационара.

В приемном отделении врача-невролога несколько насторожила клиническая картина. Подозревая грыжу и планируя показать пациентку ортопеду-вертебрологу, невролог направляет пациентку на МРТ поясничного отдела позвоночника.

При МРТ обнаружена следующая картина:



Рис. 1 — отмечается литическое поражение тел позвонков поясничного отдела, поражение остистого отростка позвонка L3, патологический перелом тела L1.

Из анамнеза известно, что пациентка ранее наблюдалась у районного онколога по поводу новообразования молочной железы. По результатам УЗИ и маммографии, выполненным 12 месяцев назад, выявлено очаговое образование, присвоена категория BI-RADS 3.

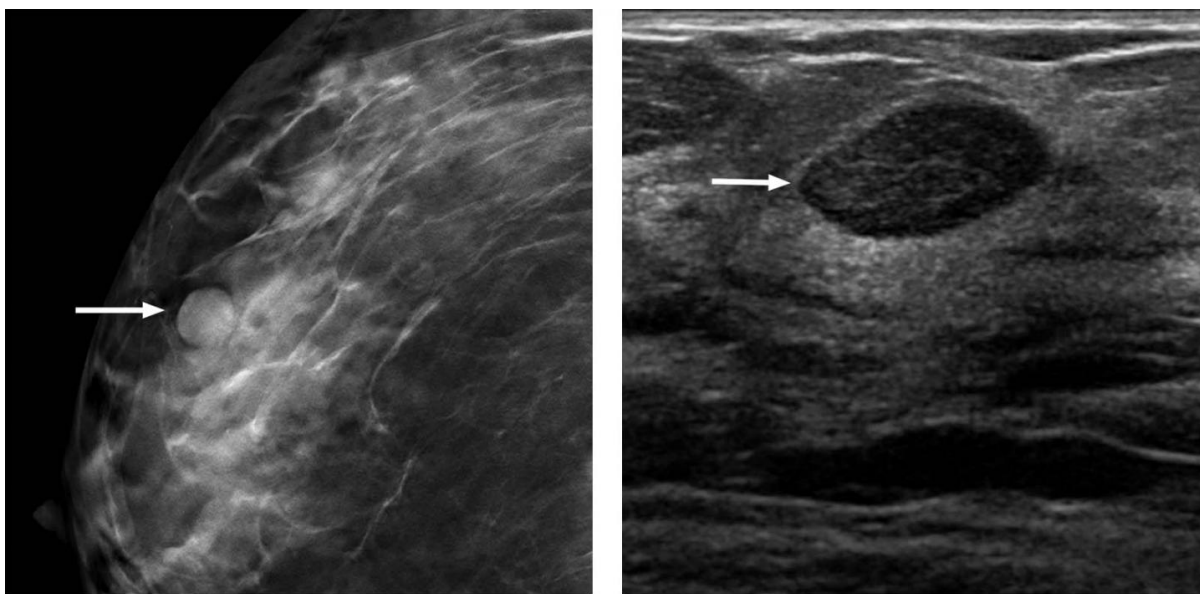


Рис. 2a/b — отмечается округлое новообразование неправильной формы с четкими контурами и гомогенной структурой, которое наиболее вероятно соответствует категории BI-RADS 3.

Врачом-онкологом пациентке было рекомендовано повторить обследование в прежнем объеме через 6 месяцев. Со слов больной, по причине семейных обстоятельств рекомендации не были соблюдены. Также пациентка на протяжении последнего года отмечала умеренный рост «этой непонятной шишки», однако к врачу повторно не обращалась.

На консультацию к пациентке были приглашены вы в качестве врача-онколога. Вы принимаете решение о проведении повторного ультразвукового исследования и маммографии. По результатам обследования врачи-диагносты сходятся во мнении о злокачественной природе выявленного образования в молочной железе (BI-RADS 4).

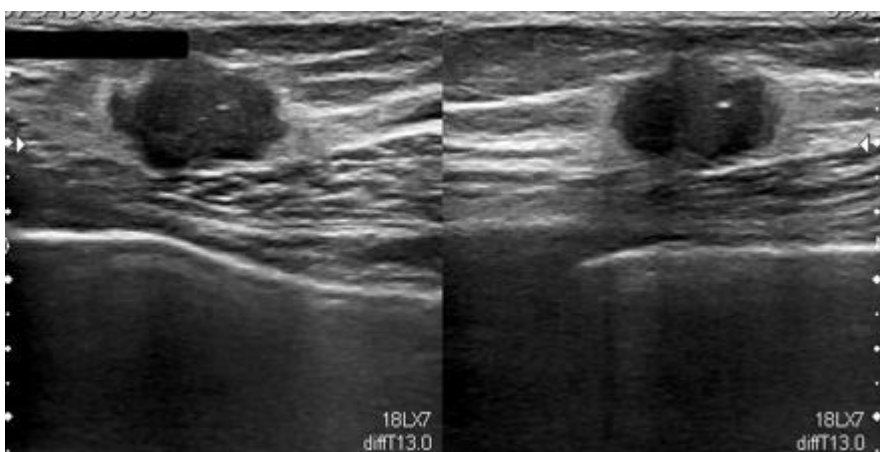


Рис. 3 — фрагмент с результатами ультразвукового исследования молочных желез. В отличие от предыдущего результата, новообразование характеризуется

бугристостью, нечеткими контурами и гетерогенностью, что может соответствовать злокачественному новообразованию (BI-RADS 4).

Проведены следующие исследования:

- биопсия новообразования молочной железы. Материал опухоли отправлен на морфологическое исследование. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования: ГИ — неспецифицированная карцинома молочной железы, Grade 2, ER — 8, PR — 6, HER2/neu — 0 (отсутствие мембранной экспрессии), Ki 67 — 17%
- молекулярно-генетическое исследование на определение статуса BRCA и PIK3CA. В опухолевом материале мутации генов PIK3CA, BRCA не обнаружены
- анализ крови на определение уровня ФСГ и эстрадиола. Констатирован уровень, характерный для пременопаузы
- визуализация в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с применением внутривенного контрастирования. По данным обследования выявлены единичные очаги в легких, которые расценены как проявления основного заболевания

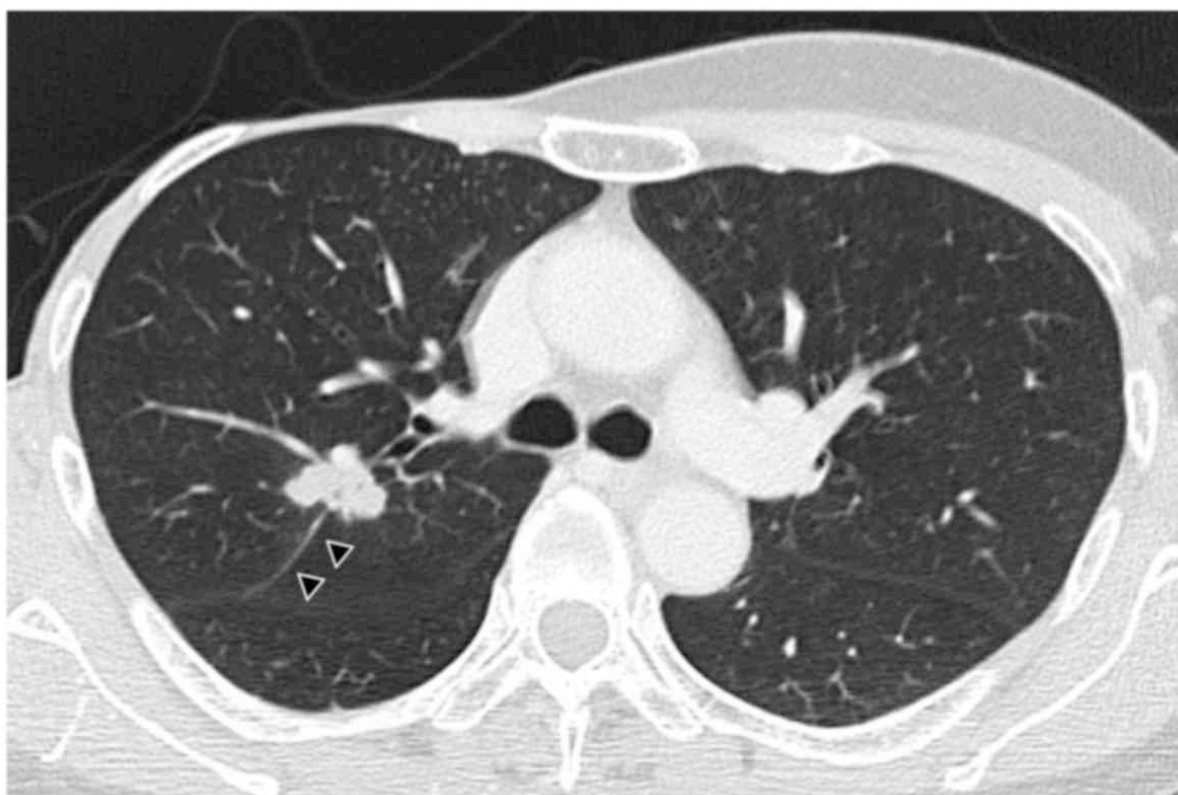


Рис. 4 — скан компьютерной томографии органов грудной клетки, аксиальная плоскость. Отмечаются вторичные изменения правого легкого (указаны стрелками).

Складывается картина рака молочной железы с метастатическим поражением костей и легких. Люминальный тип А, согласно результатам ИГХ.

Вы пригласили пациентку на консультацию для обсуждения дальнейшей тактики лечения. Пациентка заинтересована в том, чтобы «опухоль не росла дальше, как можно дольше», т.к. «мне еще столько дел надо переделать».

Вопросы:

1. Предложите оптимальную тактику дальнейшего лечения

- тамоксифен + рибоциклиб + гозерелин (очень сомнительный вариант)
- ингибиторы ароматазы + гозерелин (сомнительный вариант)
- ингибиторы ароматазы + рибоциклиб + гозерелин (оптимальный вариант)
- ингибиторы ароматазы + палбоциклиб + гозерелин (приемлемый, но не оптимальный вариант)
- паклитаксел 80 мг/м² в еженедельном режиме до прогрессирования заболевания (очень сомнительный вариант)

I. Тамоксифен + рибоциклиб + гозерелин (очень сомнительный вариант)

Принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный A рак молочной железы, а также объем опухолевого поражения в виде метастатического поражения костей и легких, отсутствие предшествующего лечения, пациентка действительно нуждается в гормонотерапии.

Исследование MONALEESA-7 свидетельствует о целесообразности применения комбинации гормонотерапии с рибоциклибом и гозерелином у пациенток пременопаузального статуса.

- [ссылка на пояснение \(MONALEESA 7\)](#)

Отталкиваясь от пременопаузального статуса пациентки и от того, что комбинация тамоксифена и рибоциклиба не зарегистрирована для применения при метастатическом раке молочной железы, в роли гормонотерапии следует отдать предпочтение ингибиторам ароматазы (анастрозол, либо летрозол), нежели тамоксифену. Но при условии предварительного начала проведения **овариальной супрессии** с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-факторов (гозерелин и т.д.).

Если говорить о других комбинациях CDK4/6-ингибиторов с тамоксифеном:

— палбоциклиб в комбинации с тамоксифеном не оценивался в рандомизированных клинических исследованиях и убедительные данные о целесообразности применения данной комбинации отсутствуют

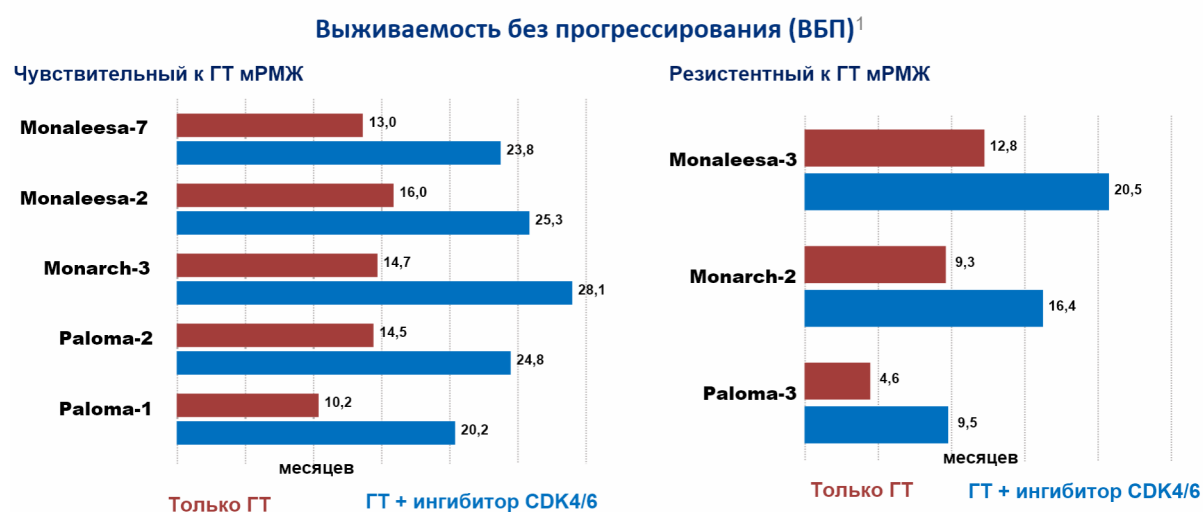
— сочетание тамоксифена и абемациклиба нецелесообразно ввиду существующих данных об эффективности этой комбинации. Так, в рамках клинического [исследования](#) 2 фазы **nextMONARCH**, добавление тамоксифена к абемациклибу (150 мг) не привело к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) в сравнении с абемациклибом в монорежиме (200 мг):

- медиана ВБП 9.1 против 7.4 месяцев, HR 0.815; (95% ДИ 0.556-1.193; P = .293) в группе комбинации и абемациклиба в монорежиме соответственно
- частота объективного ответа 34.6 % при применении абемациклиба (150 мг) с тамоксифеном против 32.5% при применении абемациклиба (200 мг) соответственно

2. Ингибиторы ароматазы + гозерелин (сомнительный вариант)

Принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный А рак молочной железы, а также объем опухолевого поражения в виде метастатического поражения костей и легких, отсутствие предшествующего лечения, пациентка действительно нуждается в гормонотерапии.

Исходя из существующих исследований, наиболее оптимальной тактикой дальнейшего лечения выступает проведение **гормонотерапии с применением CDK4/6-ингибиторов**, так как их сочетание с ингибиторами ароматазы позволяет добиться существенного улучшения выживаемости без прогрессирования для большинства пациенток:



В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ?

Комбинированная схема также [позволяет](#) увеличить шанс на уменьшение опухолевых очагов, о чем свидетельствуют вышеупомянутые исследования. В нашем кейсе это особенно важно ввиду наличия болевого синдрома, ассоциированного с поражением костей.

Об этом свидетельствуют данные из исследований II - III фаз, посвященных изучению эффективности комбинации CDK4/6 - ингибиторов при добавлении к ингибиторам ароматазы

Исследование	PALOMA - 1	PALOMA - 2	MONALEESA - 2	MONARCH - 3	MONALEESA - 7
ЧОО, %	55 против 39	55 против 44	53 против 39	53 против 37	51 против 36
Клиническая польза, %	81 против 58	85 против 70	80 против 73	78 против 71	80 против 67

ЧОО - частота объективного ответа; клиническая польза включает в себя частоту достижения полного и частичного регресса опухолевых очагов, стабилизацию, уменьшение выраженности симптомов заболевания

***Важно помнить, что условием применения ингибиторов ароматазы выступает менопауза, которая может быть естественной (в силу возраста пациенток), либо достигнутая в результате медикаментозной **овариальной супрессии** — с применением антагонистов либо агонистов гонадотропного рилизинг-фактора.**

Почему не тамоксифен, а именно ингибиторы ароматазы?

— *палбоциклиб в комбинации с тамоксифеном не оценивался в рандомизированных клинических исследованиях и убедительные данные о целесообразности применения данной комбинации отсутствуют*

— *добавление рибоциклиба к тамоксифену не зарегистрировано в качестве терапевтической комбинации при раке молочной железы ввиду отсутствия доказательств эффективности*

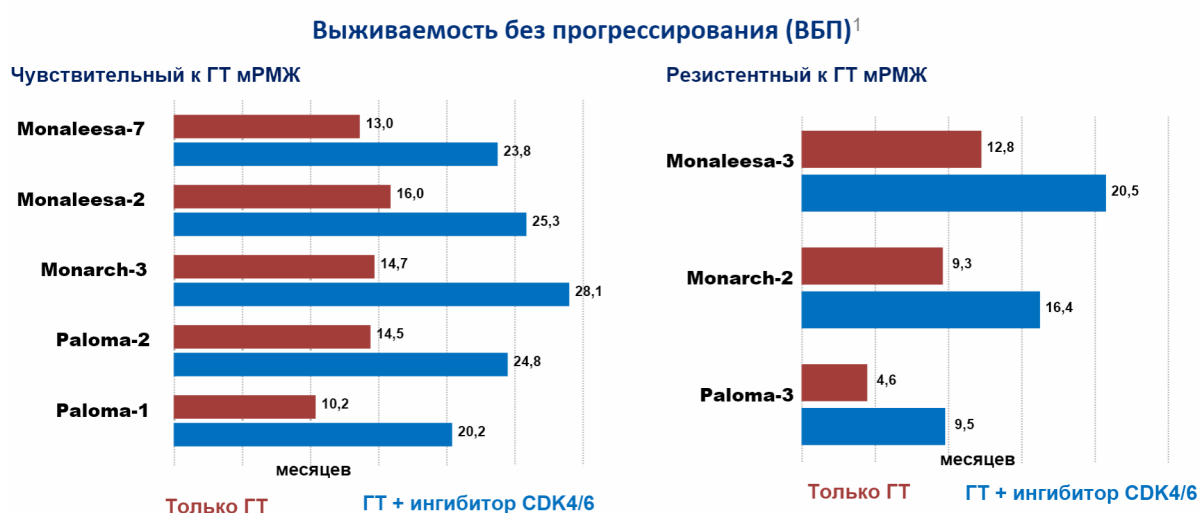
— *сочетание тамоксифена и абемациклиба нецелесообразно ввиду существующих данных об эффективности этой комбинации. Так, в рамках клинического [исследования](#) 2 фазы **nextMONARCH**, добавление тамоксифена к абемациклибу (150 мг) не привело к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) в сравнении с абемациклибом в монорежиме (200 мг):*

- *медиана ВБП 9.1 против 7.4 месяцев, HR 0.815; (95% ДИ 0.556-1.193; P = .293) в группе комбинации и абемациклиба в монорежиме соответственно*
- *частота объективного ответа 34.6 % при применении абемациклиба (150 мг) с тамоксифеном против 32.5% при применении абемациклиба (200 мг) соответственно*

3. Ингибиторы ароматазы + рибоциклиб + гозерелин (оптимальный вариант)

Принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный А рак молочной железы, а также объем опухолевого поражения в виде метастатического поражения костей и легких, отсутствие предшествующего лечения, пациентка действительно нуждается в гормонотерапии.

Исходя из существующих исследований, наиболее оптимальной тактикой дальнейшего лечения выступает проведение гормонотерапии с применением CDK4/6-ингибиторов, так как их сочетание с ингибиторами ароматазы позволяет добиться существенного улучшения **выживаемости без прогрессирования** для большинства пациенток:



В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ?

Адаптировано из 1. Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019) 5:27. 2. Кононенко И.Б. и др. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55.

Комбинированная схема также позволяет увеличить шанс на уменьшение опухолевых очагов, о чем свидетельствуют вышеупомянутые исследования. В нашем кейсе это особенно важно ввиду наличия болевого синдрома, ассоциированного с поражением костей.

Об этом свидетельствуют данные из исследований II - III фаз, посвященных изучению эффективности комбинации CDK4/6 - ингибиторов при добавлении к ингибиторам ароматазы

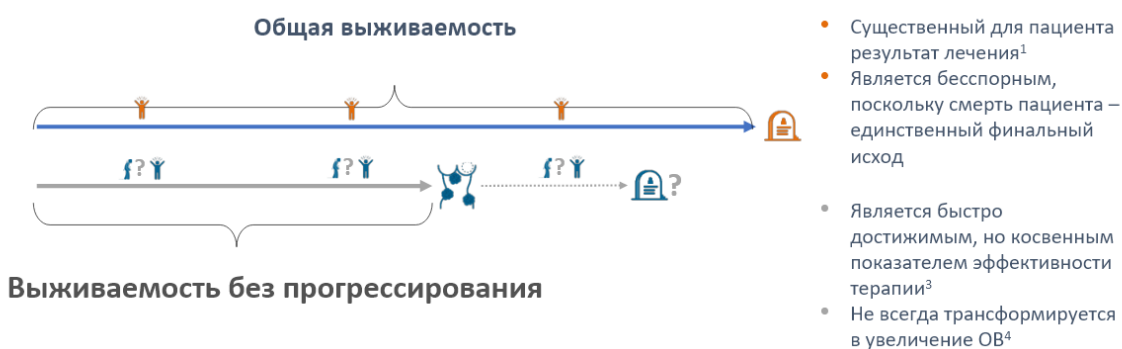
Исследование	PALOMA - 1	PALOMA - 2	MONALEESA - 2	MONARCH - 3	MONALEESA - 7
ЧОО, %	55 против 39	55 против 44	53 против 39	53 против 37	51 против 36
Клиническая польза, %	81 против 58	85 против 70	80 против 73	78 против 71	80 против 67

ЧОО - частота объективного ответа; клиническая польза включает в себя частоту достижения полного и частичного регресса опухолевых очагов, стабилизацию, уменьшение выраженности симптомов заболевания

Показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа во всех исследованиях с CDK4/6-ингибиторами в первой линии сопоставимые. Ввиду этого, нам придется отталкиваться от других конечных точек, в частности — от данных по **общей выживаемости пациенток**, получающих ингибиторы ароматазы вместе с CDK4/6-ингибиторами. Тут проявляются основные различия ингибиторов.



Цель паллиативной терапии онкологических заболеваний – увеличение продолжительности и/или улучшение качества жизни¹



Отталкиваясь от данных по общей выживаемости, наиболее оптимальным режимом для данной пациентки выступает комбинация **рибоциклиб + ингибиторы ароматазы + гозерелин** ввиду данных исследования MONALEESA-7 по общей выживаемости.

- [ссылка на пояснение \(MONALEESA-7\)](#)

Комбинация палбоциклиб + ингибиторы ароматазы + гозерелин — менее предпочтительная опция ввиду того, что добавление палбоциклиба к гормонотерапии не улучшает общую выживаемость пациенток.

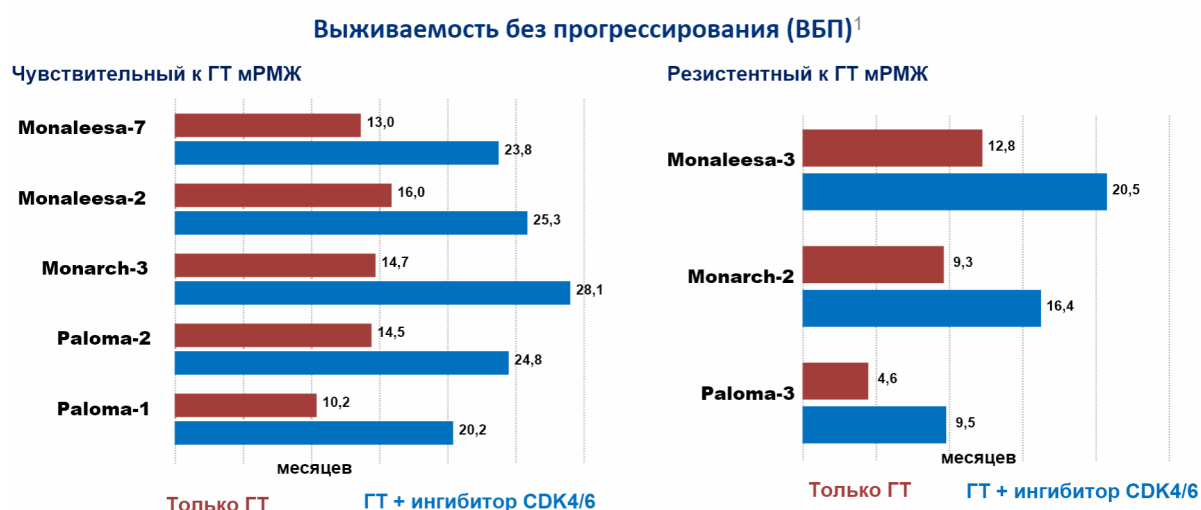
- [ссылка на пояснения \(PALOMA-2\)](#)

P.S. Существует также опция применения абемациклиба с ингибиторами ароматазы в первой линии терапии. Однако в настоящее время окончательные результаты по общей выживаемости из MONARCH-3 отсутствуют. По данным последнего [апдейта](#) от 2022 года, различия в общей выживаемости были признаны статистически незначимыми ввиду того, что порог статистической значимости p-value достигнут не был.

4. Ингибиторы ароматазы + палбоциклиб + гозерелин (приемлемый, но не оптимальный вариант)

Принимая во внимание подтип опухоли, с которым столкнулась пациентка — люминальный А рак молочной железы, а также объем опухолевого поражения в виде метастатического поражения костей и легких, отсутствие предшествующего лечения, пациентка действительно нуждается в гормонотерапии.

Исходя из существующих исследований, наиболее оптимальной тактикой дальнейшего лечения выступает проведение **гормонотерапии с применением CDK4/6-ингибиторов**, так как их сочетание с ингибиторами ароматазы позволяет добиться существенного улучшения выживаемости без прогрессирования для большинства пациенток:



В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ²

Адаптировано из 1. Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019) 5:27. 2. Кононенко И.Б. и др. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55.

Комбинированная схема также позволяет увеличить шанс на уменьшение опухолевых очагов, о чем свидетельствуют вышеупомянутые исследования. В нашем кейсе это особенно важно ввиду наличия болевого синдрома, ассоциированного с поражением костей.

Об этом свидетельствуют данные из исследований II - III фаз, посвященных изучению эффективности комбинации CDK4/6 - ингибиторов при добавлении к ингибиторам ароматазы

Исследование	PALOMA - 1	PALOMA - 2	MONALEESA - 2	MONARCH - 3	MONALEESA - 7
ЧОО, %	55 против 39	55 против 44	53 против 39	53 против 37	51 против 36
Клиническая польза, %	81 против 58	85 против 70	80 против 73	78 против 71	80 против 67

ЧОО - частота объективного ответа; клиническая польза включает в себя частоту достижения полного и частичного регресса опухолевых очагов, стабилизацию, уменьшение выраженности симптомов заболевания

Показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа во всех исследованиях с CDK4/6-ингибиторами в первой линии сопоставимые. Ввиду этого, нам придется отталкиваться от других конечных точек, в частности — от данных по общей выживаемости пациенток, получающих ингибиторы ароматазы вместе с CDK4/6-ингибиторами.



Цель паллиативной терапии онкологических заболеваний – увеличение продолжительности и/или улучшение качества жизни¹



Отталкиваясь от данных по общей выживаемости, наиболее оптимальным режимом для данной пациентки выступает комбинация **рибоциклиб + ингибиторы ароматазы + гозерелин** ввиду данных исследования MONALEESA-7 по общей выживаемости.

- [ссылка на пояснение \(MONALEESA-7\)](#)

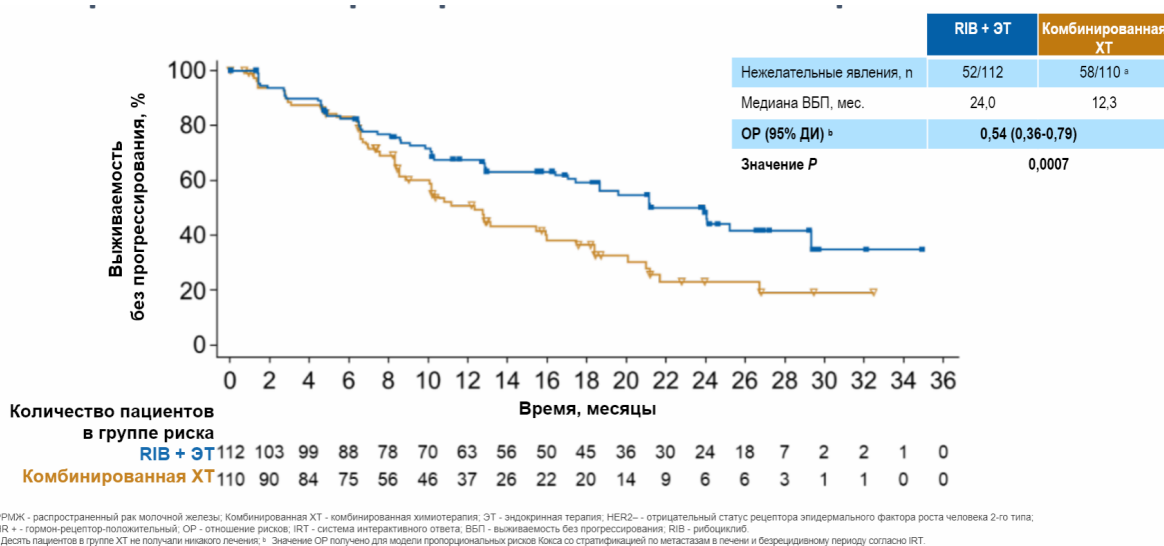
Комбинация палбоциклиб + ингибиторы ароматазы + гозерелин — менее предпочтительная опция ввиду того, что добавление палбоциклиба к гормонотерапии не улучшает общую выживаемость пациенток.

- [ссылка на пояснения \(PALOMA-2\)](#)

5. Паклитаксел 80 мг/м² в еженедельном режиме до прогрессирования заболевания (Очень сомнительный вариант)

Паклитаксел 80 мг/м². Проведение химиотерапии вместо гормонотерапии при гормоночувствительном раке молочной железы действительно может быть оправдано при висцеральном кризе, т.е. метастатическом поражении внутренних органов, которое проявляется выраженными лабораторными отклонениями и симптомами, утяжеляющими состояние пациента и резко ухудшающими его качество жизни. Т.е. в ситуации, когда для нас критически важно уменьшение опухолевой массы. Потому, при висцеральном кризе было бы более актуально применение комбинированной химиотерапии, нежели монотерапия каким бы то ни было химиотерапевтическим препаратом. Но есть нюансы.

Нюанс 1. Исследование RIGHT CHOICE свидетельствует о том, что комбинация CDK4/6-ингибитора рибоциклиба с ингибиторами ароматазы при симптомном метастатическом заболевании оказывается более выигрышной стратегией, чем комбинированная химиотерапия: комбинация с рибоциклибом позволяет добиться сопоставимой с химиотерапией частотой объективного ответа 65% (против 60% при химиотерапии), в сопоставимые сроки, но при этом — более длительной выживаемости без прогрессирования.



Нюанс 2. В ситуации из описанного кейса речь не про проявляющее себя клинически либо лабораторное поражение внутренних органов. Какое-либо противоопухолевое лечение у пациентки также отсутствует. Это значит, что возможности гормонотерапии в ее ситуации не исчерпаны.

В отсутствии висцерального криза, а также ввиду отсутствия какого-либо предшествующего лекарственного лечения, наилучшим вариантом лекарственной терапии для данной пациентки также будет гормонотерапия, дополняемая таргетной терапией CDK4/6-ингибиторами, что отражено в российских (МЗ РФ, RUSSCO) и зарубежных рекомендациях (NCCN, ESMO, ASCO). Эта опция позволяет добиться большей частоты ответа (~50-60%), чем монохимиотерапии (~20-30%), но при более благоприятном профиле токсичности.