

Кейс 8: Ведение пациентов при токсичности рибоциклиба (нейтропения, гепатотоксичность)

Пациентка Р., 45 лет, проходит лечение по поводу метастатического рака молочной железы cT2N1M1 с mts в кости. Получает терапию по схеме анастрозол + рибоциклиб + гозерелин.

На втором цикле терапии вы приглашаете пациентку на 15 день для выполнения клинического анализа крови, биохимического анализа крови и ЭКГ в соответствии с официальной [инструкцией](#) ГРЛС к рибоциклибу.

Результаты ОАК и БАК:

- лейкоциты — $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$
- абсолютное число нейтрофилов — $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$
- АЛТ — 56 Ед/л
- АСТ — 87 Ед/л
- общий билирубин — 25 мкмоль/л

По данным ЭКГ: синусовый ритм, 83 уд. в мин; интервал QT — 390 мс (корр. — 410 мс). Горизонтальное положение ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Вопрос 1: Какова дальнейшая тактика в отношении приема препарата?

1. Продолжать прием препарата в прежнем режиме в связи с отсутствием значимой токсичности
2. Прервать прием препарата до следующего цикла в связи с гепатотоксичностью
3. Продолжать прием препарата в прежней дозировке, применив филграстим 300 мкг по поводу нейтропении 3 степени в целях профилактики фебрильной нейтропении
4. Прервать прием препарата в рамках текущего цикла в связи с нейтропенией 3 степени до разрешения нейтропении до 2 степени. Далее препарат принимать в редуцированной дозировке
5. Прервать прием препарата в рамках текущего 28-дневного цикла в связи с нейтропенией 3 степени до разрешения нейтропении до 2 степени. При разрешении нейтропении до 2 степени — продолжать прием препарата в прежней дозировке

1. Продолжать прием препарата в прежнем режиме в связи с отсутствием значимой токсичности

У пациентки отмечается развитие клинически значимого нежелательного явления в виде **нейтропении 3 степени**. Это ожидаемое явление, которое по данным MONALEESA-7 (протокол исследования схож с данным клиническим случаем) случилось у 61% пациенток.

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

Несмотря на то, что нейтропения крайне редко приводит к инфекционному осложнению в виде фебрильной нейтропении среди пациенток, получающих CDK4/6-ингибиторы. В соответствии с официальной инструкцией FDA, прием препарата следует приостановить в рамках текущего 28-дневного цикла терапии. При этом продолжая прием анастрозола. Мы можем вернуться к приему рибоциклиба по мере увеличения абсолютного числа нейтрофилов до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше (т.е. по мере разрешения нейтропении до 2 степени).

Модификация дозы и ведение нейтропении при применении рибоциклиба (ГРЛС)

	1 - 2 степень (абс.число нейтрофилов выше $1,0 \times 10^9$)	3 степень (абс.число нейтрофилов от $0,5$ до $1,0 \times 10^9$)	Фебрильная нейтропения	4 степень (абс.число нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9$)
Нейтропения	Не требуется редукции дозы	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием в прежней дозе При повторном развитии - прервать цикл до разрешения до 2 ст и продолжить прием в редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения и возобновить прием редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием редуцированной дозе

Следует выполнять клинический анализ крови перед началом приема рибоциклиба и повторять в динамике каждые 2 недели в первые 2 цикла, далее - перед началом каждого цикла в течение 4 - х циклов, далее - по клиническим показаниям

2. Прервать прием препарата до следующего цикла в связи с гепатотоксичностью

У пациентки отмечается развитие клинически значимого нежелательного явления в виде **нейтропении 3 степени**. Помимо этого, отмечается наличие клинически незначимого нежелательного явления в виде гепатотоксичности 1 степени, в данном случае проявившей себя в виде незначительного роста уровня АЛТ и АСТ. Редукция дозы препарата и приостановление в его приеме в данном случае не требуется.

Модификация дозы и ведение гепатобилиарной токсичности при применении рибоциклиба (ГРЛС)

	1 ст (до 3 x ВГН)	2 ст (>3 - 5 x ВГН)	3 ст (>5 - 20 x ВГН)	4 ст (>20 x ВГН)
Элевация АЛТ и/или АСТ от исходного уровня без повышения общего билирубина до двух верхних границ нормы	Редукция дозы не требуется	При исходно нормальном уровне/повышении до 1 ст: - прервать прием до возобновления исходного уровня, далее продолжить прием препарата в прежней дозировке При повторном развитии - прервать цикл до разрешения уменьшить дозу рибоциклиба При исходно повышенном уровне АЛТ и/или АСТ - редукция дозы не требуется	Прервать прием препарата до снижения ферментов до исходного значения и ниже, затем возобновить прием препарата в уменьшенной дозе При повторном развитии - отменить рибоциклиб	Отменить рибоциклиб
При росте АЛТ и/или до 2 ст. в сочетании с ростом билирубина до уровня, соответствующего 2 x ВГН (вне зависимости от исходного уровня) - отменить прием рибоциклиба				

3. Продолжать прием препарата в прежней дозировке, применив филграстим 300 мкг по поводу нейтропении 3 степени в целях профилактики фебрильной нейтропении

У пациентки отмечается развитие клинически значимого нежелательного явления в виде **нейтропении 3 степени**. Это ожидаемое явление, которое по данным MONALEESA-7 (протокол исследования схож с данным клиническим случаем) случилось у 61% пациенток.

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

Несмотря на то, что нейтропения крайне **редко** приводит к инфекционному осложнению в виде фебрильной нейтропении среди пациенток, получающих CDK4/6-ингибиторы. В соответствии с официальной **инструкцией** ГРЛС, прием препарата следует приостановить в рамках текущего 28-дневного цикла терапии. При этом продолжая прием анастрозола. Мы можем вернуться к приему рибоциклиба по мере увеличения абсолютного числа нейтрофилов до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше (т.е. по мере разрешения нейтропении до 2 степени).

Модификация дозы и ведение нейтропении при применении рибоциклиба (ГРЛС)

	1 - 2 степень (абс.число нейтрофилов выше $1,0 \times 10^9$)	3 степень (абс.число нейтрофилов от $0,5$ до $1,0 \times 10^9$)	Фебрильная нейтропения	4 степень (абс.число нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9$)
Нейтропения	Не требуется редукции дозы	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием в прежней дозе При повторном развитии - прервать цикл до разрешения до 2 ст и продолжить прием в редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения и возобновить прием редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием редуцированной дозе

Следует выполнять клинический анализ крови перед началом приема рибоциклиба и повторять в динамике каждые 2 недели в первые 2 цикла, далее - перед началом каждого цикла в течение 4 - х циклов, далее - по клиническим показаниям

В то же время применение филграстима в этой ситуации не оправдано по нескольким причинам:

- *бессимптомная нейтропения на фоне противоопухолевой терапии не является показанием для проведения терапии филграстимом*
- *применение филграстима у пациенток с CDK4/6 [нецелесообразно](#) ввиду механизма нейтропении при данном виде терапии*

Механизм развития нейтропении в данном случае:

Ингибиторы CDK4/6 вызывают остановку клеточного цикла путем уменьшения пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, в то время как при химиотерапии происходит апоптотическая гибель клеток костного мозга.

Это значит, что пролиферация нейтрофилов возобновляется после снижения дозы CDK4/6 или прерывания лечения, что делает нейтропению при данном виде терапии быстро обратимой, в отличие от нейтропении при химиотерапии.

По этой причине мы видим столь низкую частоту развития фебрильной нейтропении — [около](#) 2% при применении CDK4/6-ингибиторов, что делает применение гранулоцитарных КСФ для профилактики данного осложнения неоправданным, а риск нежелательных явлений при их применении — не сопоставимым с риском инфекционных осложнений у данной группы пациенток.

4. Прервать прием препарата в рамках текущего цикла в связи с нейтропенией 3 степени до разрешения нейтропении до 2 степени. Далее препарат принимать в редуцированной дозировке

5. Прервать прием препарата в рамках текущего 28-дневного цикла в связи с нейтропенией 3 степени до разрешения нейтропении до 2 степени. При разрешении нейтропении до 2 степени — продолжать прием препарата в прежней дозировке.

У пациентки отмечается развитие клинически значимого нежелательного явления в виде **нейтропении 3 степени**. Это ожидаемое явление, которое по данным MONALEESA-7 (протокол исследования схож с данным клиническим случаем) случилось у 61% пациенток.

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

Несмотря на то, что нейтропения крайне **редко** приводит к инфекционному осложнению в виде фебрильной нейтропении среди пациенток, получающих CDK4/6-ингибиторы. В соответствии с официальной **инструкцией** FDA, прием препарата следует приостановить в рамках текущего 28-дневного цикла терапии. При этом продолжая прием анастрозола. Мы можем вернуться к приему рибоциклиба по мере увеличения абсолютного числа нейтрофилов до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше (т.е. по мере разрешения нейтропении до 2 степени).

Модификация дозы и ведение нейтропении при применении рибоциклиба (ГРЛС)

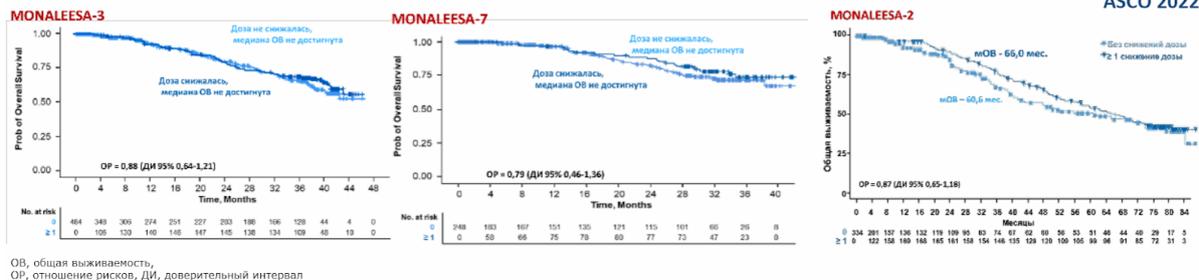
	1 - 2 степень (абс.число нейтрофилов выше $1,0 \times 10^9$)	3 степень (абс.число нейтрофилов от $0,5$ до $1,0 \times 10^9$)	Фебрильная нейтропения	4 степень (абс.число нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9$)
Нейтропения	Не требуется редукции дозы	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием в прежней дозе При повторном развитии - прервать цикл до разрешения до 2 ст и продолжить прием в редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения и возобновить прием редуцированной дозе	Прервать цикл до разрешения нейтропении до 2 степени и ниже и возобновить прием редуцированной дозе

Следует выполнять клинический анализ крови перед началом приема рибоциклиба и повторять в динамике каждые 2 недели в первые 2 цикла, далее - перед началом каждого цикла в течение 4 - х циклов, далее - по клиническим показаниям

По мере возобновления абсолютного числа нейтрофилов свыше $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ мы можем вернуться к прежней дозировке рибоциклиба. При нейтропении 3 степени редукция дозы после первого эпизода данного осложнения не требуется, она становится необходимой только при повторном возникновении нейтропении 3 степени.

В то же время нейтропения 4 степени требует редукции дозы препарата уже после первого эпизода данного осложнения.

Примечательно, что редукция дозы до 400 мг/сут, по-видимому, не сказывается негативно на общей выживаемости пациенток, получающих рибоциклиб. Об этом свидетельствует объединенный **анализ** исследований MONALEESA-2,3 и 7.



Продолжение кейса. Вы рекомендовали пациентке временно приостановить прием рибоциклиба до увеличения абсолютного числа нейтрофилов. Нейтропения разрешилась через неделю, и пациентка продолжила прием препарата в прежней дозировке.

На фоне терапии у пациентки достигнута стабилизация, подтвержденная по результатам МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, которая была выполнена после третьего цикла терапии. В связи со стабилизацией, терапия продолжена в прежнем режиме.

Перед началом пятого цикла вы отмечаете в анализах крови следующую картину:

- лейкоциты — $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$
- абсолютное число нейтрофилов — $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$
- АЛТ — 206 Ед/л
- АСТ — 231 Ед/л
- общий билирубин — 33 мкмоль/л

Состояние пациентки вы расцениваете как стабильное. Жалобы у пациентки отсутствуют.

Ваши действия?

1. **Порекомендовать начинать прием рибоциклиба в прежней дозировке и параллельно лечь в дневной стационар для проведения симптоматической терапии (ремаксол, Рингера лактат и пр.)**
2. **Приостановить прием рибоциклиба, параллельно исключая другие потенциальные причины для элевации трансаминаз**

3. Смена терапии в связи с непереносимой токсичностью рибоциклиба — неконтролируемой гепатотоксичностью

Повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) является одним из характерных нежелательных явлений при приеме рибоциклиба. Признаки гепатотоксичности были отмечены во всех исследованиях, посвященных применению рибоциклиба при метастатическом раке молочной железы.

В данном случае мы столкнулись с клинически значимым повышением уровня трансаминаз до значений, в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы — это **нежелательное явление 3 степени**. Эта ситуация требует приостановления приема рибоциклиба до разрешения трансаминаземии.

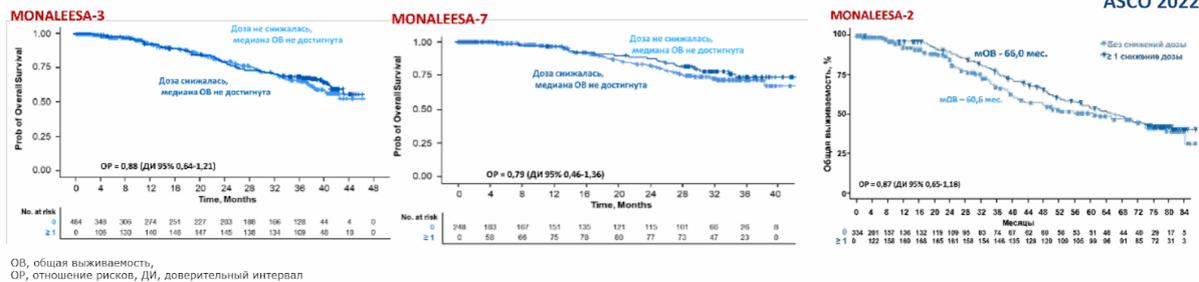
Продолжение приема препарата до разрешения гепатотоксичности, даже в редуцированной дозе, **будет ошибкой**. Это противоречит инструкции и вовсе небезопасно.

Модификация дозы и ведение гепатобилиарной токсичности при применении рибоциклиба (NCCP,FDA)

	1 ст (до 3 x ВГН)	2 ст (>3 - 5 x ВГН)	3 ст (>5 - 20 x ВГН)	4 ст (>20 x ВГН)
Элевация АЛТ и/или АСТ от исходного уровня без повышения общего билирубина до двух верхних границ нормы	Редукция дозы не требуется	При исходно нормальном уровне/повышении до 1 ст: - прервать прием до возобновления исходного уровня, далее продолжить прием препарата в прежней дозировке При повторном развитии - прервать цикл до разрешения уменьшить дозу рибоциклиба При исходно повышенном уровне АЛТ и/или АСТ - редукция дозы не требуется	Прервать прием препарата до снижения ферментов до исходного значения и ниже, затем возобновить прием препарата в уменьшенной дозе При повторном развитии - отменить рибоциклиб	Отменить рибоциклиб

По мере разрешения трансаминаземии до прежнего уровня возможен прием препарата рибоциклиба, но уже **в редуцированной дозе**.

Примечательно, что редукция дозы до 400 мг/сут не сказывается негативно на общей выживаемости пациенток, получающих рибоциклиб. Об этом свидетельствует объединенный [анализ](#) исследований MONALEESA-2,3 и 7, что делает редукцию дозы после гепатотоксичности 3 степени оправданной.



Ввиду клинически незначимого роста уровня общего билирубина в нашем случае, также будет ошибочным отказываться от приема рибоциклиба после первого эпизода гепатотоксичности. Такой шаг оправдан только при **трансаминаземии 4 степени** (рост значений АЛТ и АСТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 20! раз) либо **при элевации общего билирубина** до значений, в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы (около 40-50 мкмоль/л) в сочетании с ростом АЛТ и/или АСТ до значений, превышающей верхнюю границу нормы в 3 и более раз.

Модификация дозы и ведение гепатобилиарной токсичности при применении рибоциклиба (NCCP,FDA)

	1 ст (до 3 x ВГН)	2 ст (>3 - 5 x ВГН)	3 ст (>5 - 20 x ВГН)	4 ст (>20 x ВГН)
Элевация АЛТ и/или АСТ от исходного уровня без повышения общего билирубина до двух верхних границ нормы	Редукция дозы не требуется	При исходно нормальном уровне/повышении до 1 ст: - прервать прием до возобновления исходного уровня, далее продолжить прием препарата в прежней дозировке При повторном развитии - прервать цикл до разрешения уменьшить дозу рибоциклиба При исходно повышенном уровне АЛТ и/или АСТ - редукция дозы не требуется	Прервать прием препарата до снижения ферментов до исходного значения и ниже, затем возобновить прием препарата в уменьшенной дозе При повторном развитии - отменить рибоциклиб	Отменить рибоциклиб
При росте АЛТ и/или до 2 ст. в сочетании с ростом билирубина до уровня, соответствующего 2 x ВГН (вне зависимости от исходного уровня) - отменить прием рибоциклиба				

P.S. Следует помнить и о других потенциальных причинах, которые могут вызывать данные лабораторные отклонения у пациентки и исключать их у пациентки, к примеру:

- прием других гепатотоксичных препаратов (антибиотиков, антиконвульсантов, некоторых биологически активных добавок);
- инфекционные заболевания с поражением печени (вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез, бактериальные и вирусные гастроэнтериты), паразитозы
- прогрессирующее течение метастатического поражения печени