

Нове в терапії раку грудної залози: підсумки 2021 року в Україні

15 грудня відбулася Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні». Під час заходу розглянуто доступні в Україні варіанти сучасної терапії люмінального, HER2-позитивного (з експресією рецепторів 2 типу людського епідермального фактора росту) та потрійного негативного раку грудної залози (РГЗ), що ґрунтуються на сучасних міжнародних рекомендаціях.



Роль інгібіторів циклінів у терапії естроген-рецепторпозитивного (ER+)/HER2- метастатичного РГЗ висвітлює експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук.

— ER+ РГЗ є хронічним рецидивуючим захворюванням із найвищим ризиком розвитку рецидиву у перші 5 років, який, втім, в окремих пацієнток зберігається і впродовж 20 років. Імовірність рецидиву та в подальшому смерті становить приблизно 5-10% у хворих із I стадією, 15-20% — з II стадією та 50% — із III стадією раку. У 5-10% повторно діагностованих випадків метастатичного РГЗ має місце захворювання *de novo*.

РГЗ — гетерогенна з молекулярно-генетичної точки зору пухлина, що було продемонстровано Charles M. Perou та співавт., які у 2000 р. запропонували першу молекулярно-генетичну класифікацію РГЗ. Окрім цього, під час прогресування ER+ РГЗ може змінювати свої біологічні характеристики.

Актуальною проблемою залишається розвиток гормонорезистентності у пацієнток з РГЗ. Серед основних причин гормонорезистентності варто виділити порушення регуляції клітинного циклу й активацію сигнального шляху мішені рапаміцину ссавців (mTOR). Генетичні аномалії та активація шляху PI3K-AKT-MPM при люмінальному РГЗ зустрічаються в 30-40% випадків. На сьогодні відомі щонайменше 33 мутації mTOR, які відповідають за проліферацію.

Цикліни — внутрішньоклітинні білки, які відіграють ключову роль в управлінні поділом клітини. Цикліни активуються факторами

росту й естрогенами, утворюють комплекси з циклінзалежними кінзамами (CDK 4 і 6) та активують їх. Активовані комплекси циклін D1/CDK 4/6 фосфорилують білок Rb (супресор), що стимулює прогресію клітинного циклу та перехід клітини із фази G1 у фазу S (C. Bai et al., 1994). Після відкриття цикліни стали мішенню для протипухлинної терапії. Так, механізм дії інгібіторів CDK 4/6 (iCDK 4/6) полягає у зупинці клітини у фазі G1, інгібуванні Rb, епітеліально-мезенхімального переходу та проліферації, модуляції імунної системи (за рахунок продукції інтерферону III, зниження проліферації Treg та стимуляції проліферації NK), а також синергійної протипухлинної активності з інгібіторами фосфоінзитид-3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

П'ять великих рандомізованих досліджень, а саме PALOMA-2 (R.S. Finn et al., 2016), MONALEESA-2, -3, -7 (G.N. Hortobagyi et al., 2018; D.J. Slamon et al., 2019; D. Tripathy et al., 2018) та MONARCH (Johnston et al., 2019), змінили парадигму лікування хворих з ER+/HER2- РГЗ. Особливістю дослідження PALOMA-2 стало проведення підгрупового аналізу та вивчення ефективності досліджуваних препаратів у 2-й лінії терапії, тоді як відмінністю дослідження MONALEESA-2 було залучення жінок у пременопаузі.

У дослідженні MONALEESA-2, яке включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із HR+/HER2- РГЗ, порівнювали застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити виживаність без прогресування (ВБП) до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 16,0 міс (рис. 1; G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана загальної виживаності (ЗВ) сягала 33 міс у групі плацебо + летрозол, а у групі рибоциклібу досягнута не була.

Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (G.S. Sonke et al., 2018).

Наступним стало дослідження III фази MONALEESA-3. У ньому оцінювали ефективність рибоциклібу 600 мг/добу у поєднанні з фулвестрантом 500 мг у жінок у постменопаузі та чоловіків з ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували або пройшли не більше одного курсу ендокринної терапії (ЕТ). Першу лінію лікування призначали пацієнтам із рецидивом через >12 міс після завершення ад'ювантної ендокринної терапії (АЕТ) або із РГЗ IV стадії без попередньої ЕТ, а 2-гу — особам із рецидивом через >12 міс після завершення АЕТ, або із рецидивом через >12 міс після АЕТ із наступною 1-ю лінією ЕТ з приводу поширеної стадії, або РГЗ IV стадії з прогресуванням після 1-ї лінії ЕТ (антиестрогени/інгібітори ароматази). Загалом було включено та рандомізовано на 2 групи (у співвідношенні 2:1) 726 пацієнтів.

Згідно з отриманими результатами, ВБП значно збільшилась у пацієнтів, які приймали рибоцикліб з фулвестрантом, порівняно з контрольною групою: медіана ВБП склала 20,5 та 12,8 міс відповідно (відносний ризик — BP — 0,593; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,480-0,732; $p < 0,001$; рис. 2). Аналогічні результати отримані при оцінюванні ефективності терапії у підгрупах. Так, у пацієнтів, яким проводили 1-шу лінію терапії, медіана ВБП становила 33,6 міс (95% ДІ 27,1-41,3) у групі рибоциклібу та 19,2 міс (95% ДІ 14,9-23,6) у групі плацебо. Збільшення ВБП вдалося досягти й у хворих із раннім рецидивом та тих, які отримували 2-гу лінію лікування (D.J. Slamon et al., 2019).

Застосування рибоциклібу з фулвестрантом дозволило збільшити ЗВ пацієнтів, про що свідчило зниження ризику смерті на 28% (BP 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$) порівняно з контрольною групою. ЗВ через 42 міс становила 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2) у групі рибоциклібу та 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5) у групі плацебо. ЗВ при застосуванні рибоциклібу у 1-й лінії терапії досягнута не була, у 2-й сягала 40,2 міс, тоді як у групі плацебо медіана ЗВ складала 45,1 та 32,5 міс відповідно.

Клінічне дослідження MONALEESA-7 проводилося за участю 672 жінок у пре- та перименопаузі з прогресуючим HR+/HER2- РГЗ, яким раніше не проводили ЕТ при поширеному РГЗ, та ≤ 1 лінією попередньої хіміотерапії при поширеному РГЗ. Пацієнтки отримували рибоцикліб 600 мг/добу і гозерелін у дозі 3,6 мг або тамоксифен у дозі 20 мг на день, або нестероїдний інгібітор ароматази летрозол у дозі 2,5 мг на день, або анастрозол 1 мг на день. За результатами дослідження, медіана ВБП у групі плацебо становила 13 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу зростала до 23,8 міс (BP 0,55; 95% ДІ 0,44-0,69; $p < 0,001$), цей ефект зберігався як у пацієнток, які отримували тамоксифен (11,0 проти 22,1 міс; BP 0,59; 95% ДІ 0,39-0,88), так і серед тих, хто отримував інгібітори ароматази (13,8 проти 27,5 міс; BP 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74; D. Tripathy et al., 2018). ЗВ не залежала від віку хворих, а медіана ЗВ у групі рибоциклібу склала 58,7 проти 48 міс у групі плацебо + ЕТ (D. Tripathy et al., 2020).

При оцінюванні профілю безпеки найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня у разі застосування рибоциклібу були нейтропенія, подовження інтервалу Q-T та гепатотоксичність. На відміну від нейтропенії, яка виникає при прийомі хіміотерапевтичних засобів та є наслідком загибелі клітин у кістковому мозку шляхом апоптозу, мієлосупресія, індукована iCDK 4/6, зумовлена

пригніченням клітинного циклу без апоптозу та зазвичай розрішується після відміни iCDK 4/6. Враховуючи можливе подовження інтервалу Q-T, пацієнток із кардіологічними подіями в анамнезі не включали у дослідження MONALEESA-2. Варто зауважити, що хоча виражені побічні прояви потребують редукування дози рибоциклібу, ефективність препарату при цьому не знижується (G.N. Hortobagyi et al., 2018; D.J. Slamon et al., 2019; D. Tripathy et al., 2018).

Рибоцикліб (Кіскалі) має зручне дозування, що є надзвичайно важливим фактором у разі необхідності зниження дози. Корекція дози препарату має бути покроковою та відбуватись за рахунок зменшення кількості таблеток. Якщо виникає потреба у зниженні дози до меншої ніж 200 мг, терапію слід припинити.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (2020), комбінації рибоциклібу з інгібіторами ароматази та рибоциклібу з фулвестрантом є пріоритетними режимами 1-ї лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

Отже, завдяки збільшенню ЗВ, ВБП і покращенню якості життя хворих, iCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартом лікування пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом застосовують при метастатичному РГЗ *de novo* чи рецидиві, первинній чи вторинній резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютенізуєного гормону.

Більшість експертів віддає перевагу призначенню інгібіторів CDK 4/6 у 1-й лінії терапії, проте існує невелика група пацієнтів із обмеженим метастатичним навантаженням та менш агресивною біологією пухлини, у яких можна використовувати лише ЕТ (F. Cardoso et al., 2020).

Загалом застосування iCDK 4/6 в 1-й лінії лікування має перевагу у всіх групах пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ, крім рибоциклібу, ефективність якого не залежить від локалізації метастазів; дещо гірший прогноз спостерігається у пацієнтів із метастазами в печінці. Прогноз також може бути гіршим у пацієнтів із низькодиференційованою пухлиною (G3), PG-РГЗ та при короткому інтервалі до розвитку рецидиву. За наявності лише метастазів у кістках при високому балі за ECOG та тривалому безрецидивному періоді прогноз сприятливіший.

Коли краще використовувати iCDK 4/6 — в 1-й чи 2-й лінії лікування? Якою є оптимальна комбінація iCDK 4/6? Ці питання наразі залишаються не вирішеними. Також на сьогодні не існує біомаркерів, що дозволили б ідентифікувати пацієнтів, для яких лікування було б найбільш ефективним, адже валідність наявних предиктивних маркерів не доведена. Окрім цього, актуальною залишається проблема резистентності до iCDK 4/6. Щодо застосування iCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ як підтримуючого лікування після хіміотерапії, то даних, які підтвердили б ефективність такої комбінації, немає, тому з цією метою рекомендовано проводити лише ЕТ. Можливість використання iCDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі ще вивчається.

Кіскалі (рибоцикліб) — єдиний iCDK 4/6, прийом якого забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнток із метастатичним ER+/HER2 РГЗ. Застосування Кіскалі (рибоциклібу) значно підвищувало ЗВ у двох дослідженнях III фази, знижуючи ризик смерті приблизно на 30%. Лікування препаратом Кіскалі (рибоциклібом) дозволяло відкласти початок хіміотерапії, а також покращити або зберегти якість життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

Продовження на стор. 54.

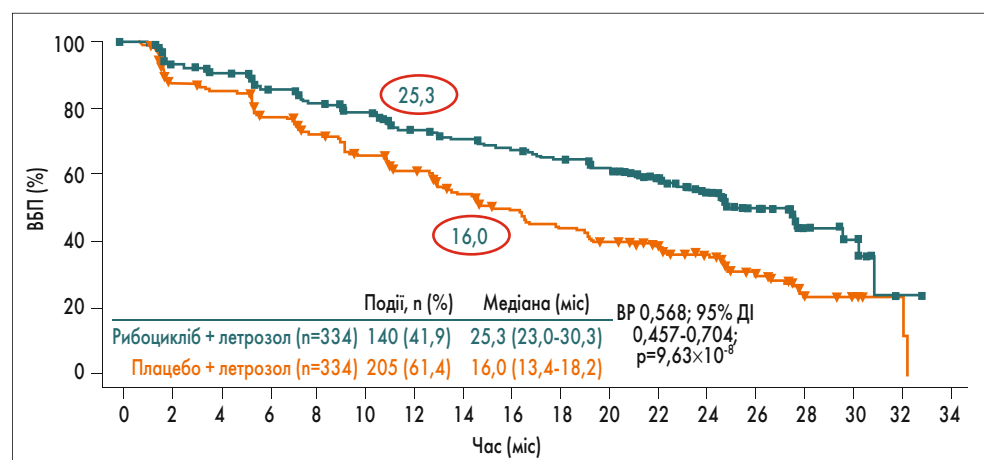


Рис. 1. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-2

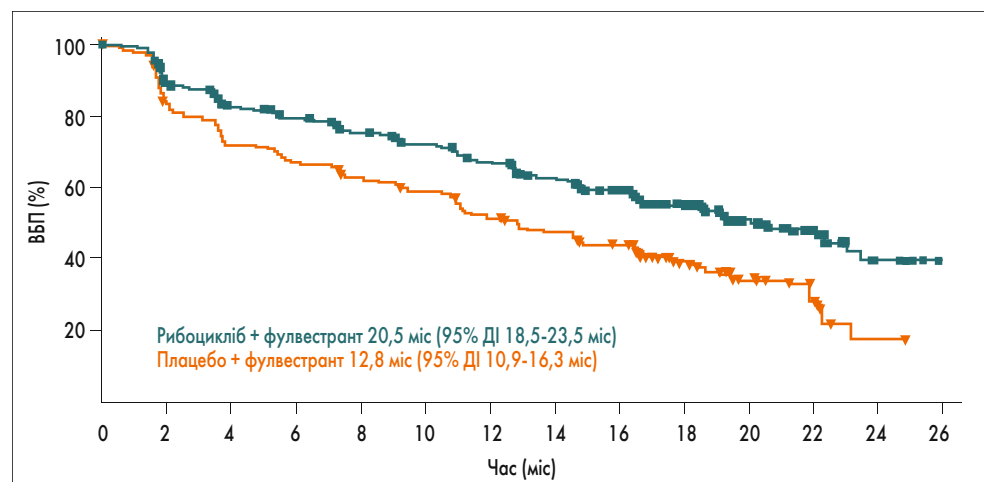


Рис. 2. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-3

Нове в терапії раку грудної залози: підсумки 2021 року в Україні

Продовження. Початок на стор. 53.

У другій доповіді **О.О. Ковальов** розповів про роль інгібіторів mTOR у 2-й лінії терапії місцево-поширеного і метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

— У рандомізованому дослідженні III фази BOLERO-2 застосування евероліму за безпечило позитивний вплив на виживаність пацієнток з ER+/HER2- поширеним РГЗ.

Критеріями включення у дослідження були постменопаузальний статус пацієнток, наявність поширеного ER+/HER2- РГЗ, рефрактерність до терапії летрозолом та анастрозолом (рецидив протягом 1-12 міс після закінчення ад'ювантної терапії). Усі пацієнтки (n=724) були розподілені на 2 групи у співвідношенні 2:1. Учасниці основної групи (n=485) отримували еверолімум (10 мг/добу) та екземестан (25 мг/добу), контрольної групи (n=239) — плацебо та екземестан (25 мг/добу).

У дослідженні BOLERO-2 зроблено такі висновки: застосування еверолімуму дозволяє ефективно подолати ендокринорезистентність; визначена оптимальна послідовність ЕТ після прогресування хвороби; еверолімум не є препаратом для «терапії відчаю». Так, раннє призначення еверолімуму уже після першого прогресування хвороби дозволило подовжити ВБП пацієнток до 15,24 міс, тоді як медіана ВБП у групі монотерапії екземестаном склала 4,21 міс. Підгруповий аналіз показав, що комбінація еверолімуму + екземестану ефективна у пацієнток з/без вісцеральних метастазів і з метастазами в кістках (J. Baselga et al., 2012; D.A. Yardley et al., 2013; G.N. Hortobagyi et al., 2016).

Згідно з настановами NCCN (2020), застосування комбінації еверолімуму з екземестаном, або фулвестрантом, або тамоксифеном рекомендоване у 2-й лінії терапії пацієнток із метастатичним ER+ РГЗ.

При порівнянні токсичності хіміотерапії та комбінованої терапії (гормональний препарат + хіміотерапія) виявлено, що другий варіант лікування рідше викликає побічні ефекти. Що стосується комбінованої терапії, то у дослідженні BOLERO-2 найчастішим побічним явищем 3-4 ступеня, асоційованим із застосуванням еверолімуму і екземестану, був стоматит (8%; J. Baselga et al., 2012). Однак у метааналізі досліджень, у яких вивчали ефективність і безпеку еверолімуму у пацієнтів із солідними пухлинами різної локалізації (дослідження BOLERO-2 та -3, RECORD-1, RADIANT-2 і -3, EXIST-1 та -2), виявили позитивний кореляційний зв'язок між розвитком токсичності та виживаністю хворих. У пацієнтів, у яких розвинувся стоматит протягом 8 тижнів лікування еверолімумом, медіана ВБП була вищою, ніж у пацієнтів без стоматиту. Зокрема, у дослідженні BOLERO-2 медіана ВБП у пацієнток зі стоматитом та без нього становила 8,5 та 6,9 міс (H.S. Rugo et al., 2016). Рідше можуть виникати такі побічні явища, як пневмоніт,

прогресуюча задишка, кашель, гіпоксія, лихоманка та втомлюваність.

Таким чином, комбінація iCDK 4/6 з інгібіторами ароматази є пріоритетним режимом у 1-й лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ. У 2-й лінії терапії пацієнток із метастатичним ER+ РГЗ рекомендоване застосування комбінації еверолімуму з екземестаном, або фулвестрантом, або тамоксифеном (рис. 3). Призначення еверолімуму на фоні прогресування хвороби після 1-ї лінії терапії є найкращим методом ескалації (NCCN, 2020; ASCO, 2019; ESO-ESMO, ABC-3). Пацієнтам із рецидивом на тлі ад'ювантної терапії інгібіторами ароматази або впродовж 12 міс після її припинення варто уникати призначення комбінації летрозолу + iCDK 4/6. У цьому випадку найоптимальнішим варіантом вважається комбінація стероїдного інгібітора ароматази екземестану з інгібітором mTOR еверолімумом.



Клінічний досвід застосування рибосциклібу для лікування пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ в Грузії представила завідувачка онкологічного відділення Медичного центру Мардалейшвілі (м. Тбілісі) Ніно Шарикадзе.

— РГЗ посідає перше місце серед усіх онкозахворювань у Грузії. За 2020 р. у країні було зареєстровано 1942 нових випадки захворювання, що становить 14,7% у структурі онкопатології. Незважаючи на широке впровадження у Грузії програм скринінгу РГЗ, актуальною проблемою залишається встановлення діагнозу РГЗ на пізніх стадіях.

Люмінальний тип А (HR+/HER2-) РГЗ — найбільш частий тип пухлин грудної залози, який характеризується повільнопрогресуючим перебігом і меншою агресивністю порівняно з іншими підтипами. Основу лікування пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ становить ЕТ у комбінації із таргетними препаратами. Хіміотерапія може бути призначена лише у разі прогресування на фоні кількох ліній ЕТ або наявності вісцерального кризу, що характеризується тяжкою дисфункцією органів із характерними клінічними ознаками, лабораторними даними та швидким прогресуванням. Перед початком терапії слід оцінити ступінь поширення захворювання, функціональний стан органів, попередньо проведене лікування, тривалість ремісії, ступінь агресивності раку, BRCA1/2-статус, наявність супутніх захворювань та якість життя пацієнта.

Згідно з даними великих досліджень MONALEESA-2, -3 та -7, інгібітори CDK 4/6 у комбінації з ЕТ покращували ВБП, ЗВ і якість життя пацієнтів із метастатичним ER+/HER2- РГЗ.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка А., 48 років.

У 2010 р. встановлено діагноз інвазивна протокова карцинома правої грудної залози G2 pT1c pN0M0. У 2020 р. виявлено метастази у легенях, кістках та медіастинальних лімфатичних вузлах.

У 20 років — дермоїдна кіста, у 2013 р. — правобічна цистектомія яєчника, у 2019 — апендектомія. Гінекологічний анамнез: 2010-2013 рр. — індукована менопауза, з 2013 р. — відновлення нормального менструального циклу. Онкологічний анамнез: у матері — РГЗ, у батька та брата — дрібноклітинний рак легень. Анамнез життя: шкідливі звички та вживання алкогольних напоїв заперечує.

У березні 2010 р. була виконана органозберігаюча операція на правій грудній залозі з лімфодисекцією; патоморфологічний діагноз pT1cG2N0(0/4)M0, ER/PR+; Her2-.

Було проведено ад'ювантну променеву терапію 50 Гр — 25 фракцій. До 2013 р. проходила терапію аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону у дозі 3,6 мг через кожні 28 днів. До 2015 р. хвора отримувала гормональну терапію тамоксифеном у дозі 20 мг.

У жовтні 2020 р. під час планової комп'ютерної томографії (КТ) виявлено остеолітичне вогнище у Th1, збільшення лімфатичних вузлів аорто-пульмонального вікна до 10-12 мм та преваклярних лімфатичних вузлів до 11 мм, утворення у верхній частці лівої легень розміром 23×42 мм, що стискає верхівкові субсегментарні бронхи.

Була проведена трансбронхіальна біопсія, результати якої підтвердили метастазування інвазивної протокової карциноми; ER 50%; PR 60%; HER2-; Ki-67 — 30%.

05.11.2020 виконано позитронно-емісійну КТ (ПЕТ-КТ), зафіксовано утворення у лівій легень, підвищення рівня захоплення фтордезоксиглюкози медіастинальними лімфатичними вузлами, остеолітичне вогнище у Th1.

Під час проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку метастазів не виявлено.

Було вирішено розпочати терапію iCDK 4/6 у комбінації із інгібіторами ароматази: рибосцикліб (Кіскалі) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня + анастрозол у дозі 1 мг/добу + гозерелін 3,6 мг через кожні 28 днів + деносумаб 120 мг через кожні 28 днів.

Дані ПЕТ-КТ від 06.02.2021 свідчать про досягнення повної ремісії. Лікування триває, загальний стан задовільний (0 за ECOG).

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 44 роки.

Діагноз — інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози cT2N1M1, Grade 2; Ki-67 — 11%; стадія IV.

В анамнезі грижа міжхребцевих дисків L4-L5. Анамнез життя: шкідливі звички та вживання алкогольних напоїв заперечує. Онкологічний анамнез: у матері — РГЗ.

На ультрасонографії грудної залози від 04.01.2021 виявлено дифузні фіброзно-кістозні зміни й утворення у лівій грудній залозі.

У січні 2021 р. проведено КТ грудної клітки, яке показало наявність пухлини у лівій грудній залозі, лівобічне збільшення пахових лімфатичних вузлів, остеолітичні вогнища у Th10, Th11, Th4-Th5.

14.01.2021 проведено маммографію: пухлина у лівій грудній залозі локалізацією на 2-3 год.

Виконано товстоіголку пункційну біопсію та отримано патоморфологічний висновок: інвазивна протокова карцинома; ER+ 95%; PR+ 95%; HER2-; Ki-67 — 11%.

21.01.2021 проведено ПЕТ-КТ, зафіксовано підвищення метаболічної активності у лівій грудній залозі та ділянці пахових лімфатичних вузлів зліва, множинне метастатичне ураження кісток.

Розпочато терапію за схемою гозерелін у дозі 3,6 мг через кожні 28 днів + тамоксифен у дозі 20 мг щоденно + рибосцикліб (Кіскалі) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня + золедроновна кислота у дозі 4 мг через кожні 28 днів.

На фоні ЕТ розпочато паліативну променеву терапію (27.01.-09.02.2021).

За період 02.02.-19.04.2021 пацієнтка отримала 3 курси рибосциклібу, а 28.04.2021 під час проведення ПЕТ-КТ зафіксовано повну метаболічну ремісію (рис. 4).

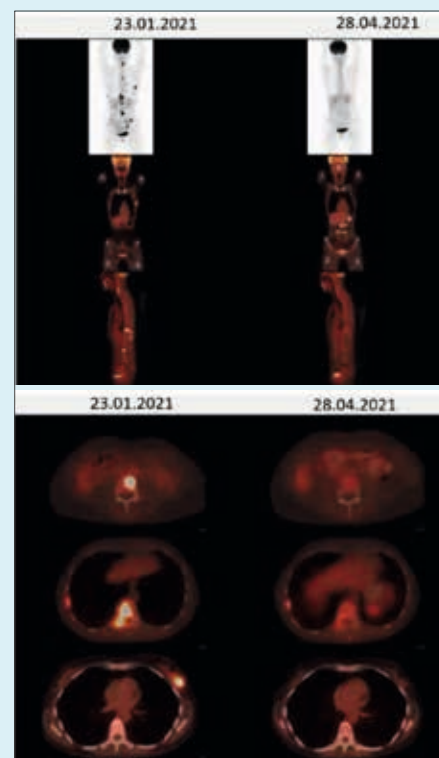


Рис. 4. Динаміка змін на ПЕТ-КТ на фоні лікування рибосциклібом

Пацієнтка продовжує отримувати лікування за призначеною схемою, загальний стан задовільний (0 за ECOG).

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 64 роки.

Діагноз — аденокарцинома лівої грудної залози PT2N2M0R0 LV11, Grade 2, метастази у кістках.

На КТ органів грудної і черевної порожнини від 03.01.2020 виявлено вузли розміром 23×21 мм у верхньомедіальному квадранті та розміром 24×18 мм у нижньолатеральному квадранті лівої грудної залози. Виявлено ретракцію ареоли та потовщення шкіри на передній поверхні грудної залози, множинне збільшення лімфатичних вузлів у аксиллярній ділянці справа, склеротичні вогнища у Th3.

23.01.2020 була проведена радикальна мастектомія з лімфодисекцією; патоморфологічний діагноз: інвазивна протокова карцинома G3 pT2pN2a (5/25) pLV1 pPN11; ER/PR+; HER2-; Ki-67 — 35%.

28.02.2021 під час проведення безконтрастного магнітно-резонансного сканування виявлено метастатичне ураження кісток.

Лікування: ЕТ (анастрозол у дозі 1 мг/день + ДЗ 1 раз/день) + золедроновна кислота у дозі 4 мг через кожні 28 днів.

12.03.2020 проведено ПЕТ-КТ, зафіксовано множинні гіперметаболічні ураження кісток.

26.03.-13.04.2020 — проведено променеве лікування на ділянку уражених хребців, після завершення якого продовжено ЕТ та розпочато терапію рибосциклібом (Кіскалі) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня.

На ПЕТ-КТ-контролі, проведеному після трьох курсів рибосциклібу (03.09.2020), підтверджено позитивну динаміку.

Пацієнтка продовжує отримувати лікування, проте через розвиток нейтропенії дозу рибосциклібу було знижено до 400 мг. Загальний стан задовільний (0 за ECOG).

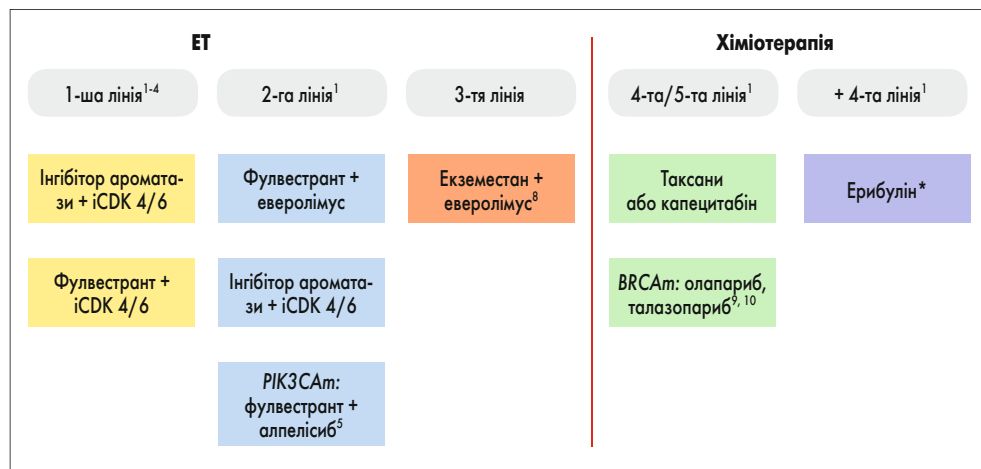


Рис. 3. Алгоритм лікування метастатичного ER+ РГЗ

¹ F. Cardoso et al. Ann Oncol. 2018; 29: 1634; ² abemaciclib P1; ³ palbociclib P1; ⁴ ribociclib P1; ⁵ alpelisib P1; ⁶ Fribbens. JCO. 2016; 34: 2961; ⁷ Bardia. SABCS2017. Abstr PD5-08; ⁸ everolimus P1; ⁹ olaparib P1; ¹⁰ talazoparib P1; ¹¹ Modi. JCO. 2020; 38: 1887; ¹² Smyth. Cancer Discov. 2020; 10: 198; ¹³ Bardia. ASCO 2018. Abstr 1004; PIK3CAm — мутація гена PIK3CA; BRCAm — мутація гена BRCA; * не зареєстрований в Україні.

Після доповіді відбулася дискусія, під час якої Ніно Шарикадзе звернула увагу на необхідність імунопрофілактики коронавірусної хвороби та враховуючи можливий розвиток нейтропенії при призначенні рибосциклібу, зауважила доцільність тимчасової відміни рибосциклібу у пацієнтів із COVID-19.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:





Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА** та агоністом ЛГРГ
 як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
 як терапія першої або
 другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА** як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосиклібу сукцинат, що еквівалентно рибосиклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** KISQALI показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом KISQALI може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом KISQALI слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат KISQALI у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом KISQALI та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат KISQALI не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат KISQALI, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату KISQALI дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосиклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат KISQALI слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату KISQALI у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату KISQALI у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом KISQALI повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат KISQALI можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому KISQALI. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату KISQALI обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка. 1.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату KISQALI. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу у обох групах; у циклах 18-28 у групі KISQALI* зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах. (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: Перша лінія терапії (де пово або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування < 12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на > 10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на > 10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкий громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.