

# Гормоночутливий рак грудної залози у молодих жінок — тактика лікування

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок у світі. Зокрема, за 2018 р. було виявлено 2,1 млн нових випадків РГЗ. Естроген-рецепторпозитивний (ER+) люмінальний РГЗ є другою за частотою причиною смерті молодих жінок від онкологічних захворювань (GLOBOCAN, 2019). Поширеність РГЗ у жінок віком до 40 років сягає 6,5%, тоді як у молодших 30 років – 0,6%. Оскільки ризик розвитку РГЗ у жінок молодого віку є занадто низьким для того, щоб запроваджувати програми скринінгу в цій віковій групі, часто РГЗ виявляють вже на пізніх стадіях (W. Han et al., 2010). Особливостями РГЗ у молодих жінок є високий ризик і швидкий розвиток місцевого рецидиву, високий ризик смерті після локального рецидиву, розвитку раку другої молочної залози та складний взаємозв'язок між ендокринною й імунною системами. Крім цього, молоді жінки більшою мірою страждають не лише фізично, а й емоційно, рідше дотримуються режиму ендокринної терапії. Під час лікування РГЗ у молодих жінок необхідно враховувати їх спосіб життя та потенційні проблеми із фертильністю.



У рамках вебінару, присвяченого гормоночутливому РГЗ у молодих жінок, експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов розповів про сучасні можливості лікування пацієнток з ER+/HER2-РГЗ у пременопаузі.

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

Відомою є імуногістохімічна гетерогенність РГЗ. Зокрема, найчастіше, а саме у 80% випадків, зустрічається ER+ РГЗ, у 60% випадків – ER+ та прогестеронпозитивний (PG+), у 13% – ER+/PG-, а близько 2% становить ER-/PG+ РГЗ, хоча існування такої комбінації є суперечливим та потребує додаткового вивчення.

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

## Клінічний випадок

Пацієнтка 59 років. Діагноз: ER+/HER2-рак грудної залози.

Через 2 роки після встановлення діагнозу було виявлено новоутворення в лівій легені. Обстеження дало змогу визначити такі характеристики пухлини: ER-/HER2-/хромогранін +. Встановлено діагноз карциноїд. Ще через 1 рік виявлено множинне ураження печінки метастазами РГЗ, при цьому

тканина пухлини мала такі характеристики: ER-/хромогранін -/HER2+++ (T. Foukalis et al., 2012).

Отже, нестабільність рецепторів РГЗ при його прогресуванні потребує проведення повторних біопсій пухлини та унеможливленню використання архівних матеріалів для прийняття клінічних рішень.

Актуальною проблемою залишається розвиток гормонорезистентності у пацієнток з РГЗ. Виділяють первинну (прогресування впродовж перших 2 років ад'ювантної гормонотерапії (АГ) або впродовж перших 6 міс гормонотерапії 1-ї лінії з приводу mРГЗ) та вторинну (прогресування через 2 роки після АГ або після 12 міс гормонотерапії 1-ї лінії з приводу mРГЗ) резистентність ER+ РГЗ (F. Cardoso et al., 2020).

Причини гормонорезистентності ER+ РГЗ є різними. Важливо розрізнити резистентність до окремого препарату (може розвиватися при розладах метаболізму естрогену, модифікації стероїдних рецепторів, порушенні фосфорилування та низькій експресії ER тощо) від істинної резистентності, яка виникає при порушенні регуляції клітинного циклу.

У нормі клітина має обмежену кількість клітинних циклів. Порушення ліміту поділу (ліміту Хейфліка) є однією з 10 ознак ракової клітини (D. Hanahan, R.A. Weinberg, 2011). Ключову роль в управлінні поділом клітини відіграє особливий клас білків – цикліни. Цикліни активуються факторами росту й естрогенами, утворюють комплекси з циклінозалежними кінзамами (CDK4 і CDK6) та активують їх. Активований комплекс циклін D1/CDK 4/6 фосфорилує білок Rb (супресор), що стимулює прогресію клітинного циклу та перехід клітини із фази G1 у фазу S. Висока експресія генів циклінів характерна для багатьох видів раку (L. Hartwell, T. Hunt, P. Nurse, 2001). Мутації або ампліфікації «стартового» гена призводять до надмірної експресії білка цикліну D1, що прискорює прогресію клітинного циклу та поділ клітини. Тому цикліни стали мішенню для протипухлинної терапії (C. Bai et al., 1994). Так, механізм дії інгібіторів CDK 4/6 (iCDK 4/6) полягає

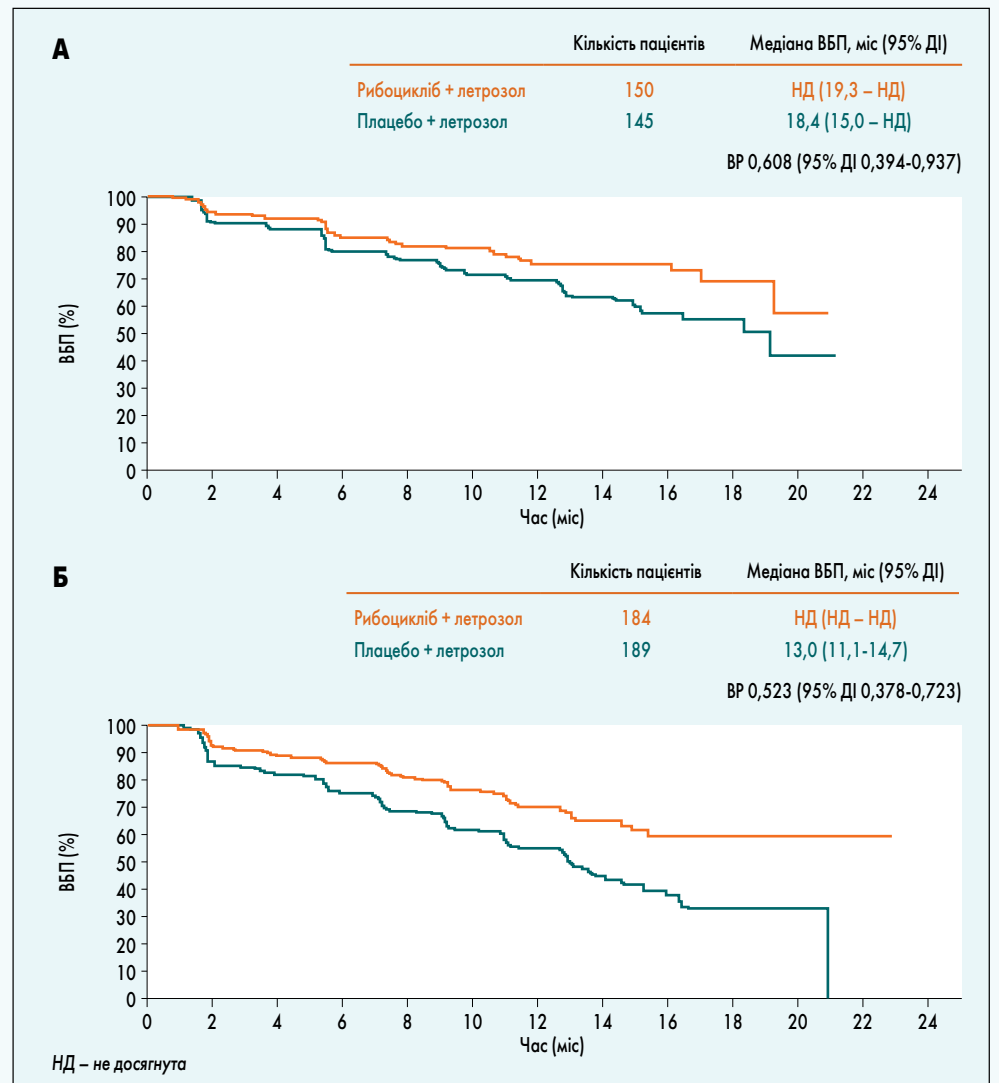


Рис. 2. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра у групах хворих віком  $\geq 65$  років (А) та  $\leq 65$  років (Б)

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 синергічній протипухлинній активності з інгібіторами фосфоінозитид 3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

Історично для лікування mРГЗ ER+/HER2- використовували антиестрогени й інгібітори ароматази, а медіана виживаності таких пацієнтів у XX столітті становила від 16 до 20 міс. Поворотним моментом у лікуванні mРГЗ стало впровадження інгібіторів CDK 4/6 та mTOR, яке різко збільшило виживаність хворих і зумовило необхідність перегляду алгоритмів лікування ER+ РГЗ.

У дослідженні MONALEESA-2, яке включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із ER+/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, в той час як у контрольній групі цей показник дорівнював 16 міс (рис. 1; G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана загальної виживаності (ЗВ) сягала 33 міс у групі плацебо +

летрозол, а у групі рибоциклібу досягнути не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (рис. 2А, Б; 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 із 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. Особливістю цього дослідження було включення жінок у пременопаузі та чоловіків (вік хворих варіював від 31 до 89 років).

Згідно з отриманими результатами, ВБП значно покращилась у пацієнтів, які отримували рибоцикліб з фулвестрантом,

Продовження на стор. 36.

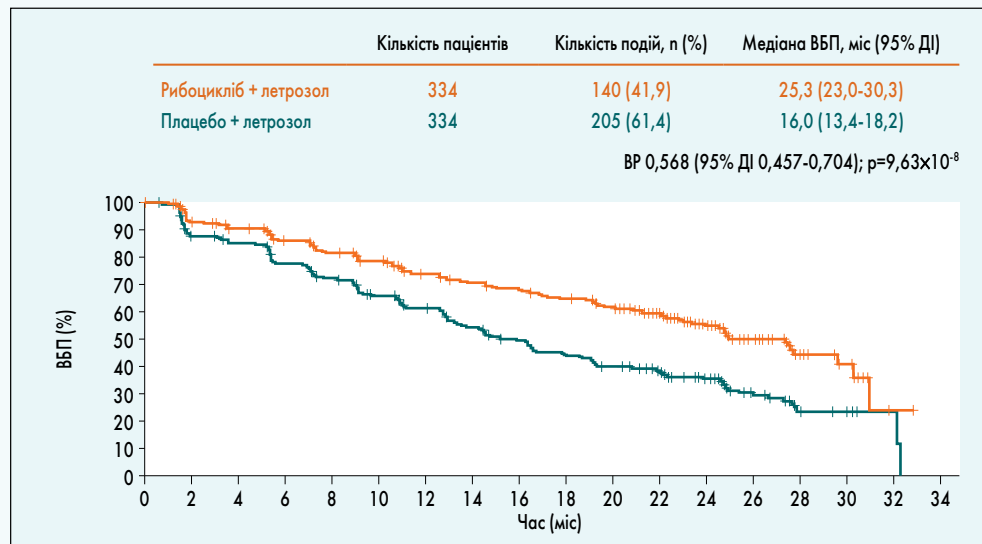


Рис. 1. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника за методом Каплана – Маєра

## Гормоночутливий рак грудної залози у молодих жінок — тактика лікування

Продовження. Початок на стор. 35.

порівняно з контрольною групою: медіана ВБП складала 20,5 та 12,8 міс відповідно (відносний ризик — ВР — 0,593; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,480-0,732;  $p < 0,001$ ; рис. 3А). 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 (рис. 3Б). Покращення ВБП вдалося досягти й у хворих із раннім рецидивом та тих, які отримували 2-гу лінію лікування (рис. 3В; D.J. Slamon et al., 2019).

Застосування рибоциклібу з фулвестрантом дозволило збільшити ЗВ пацієнтів, про що свідчило зменшення ризику смерті на 28% (ВР 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 (рис. 4А). 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 (рис. 4Б, В).

При оцінюванні профілю безпеки найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня при застосуванні рибоциклібу були нейтропенія, подовження інтервалу  $Q-T$  та гепатотоксичність. Враховуючи можливий розвиток подовження інтервалу  $Q-T$  при призначенні рибоциклібу, було запропоновано забезпечувати пацієнтів портативними апаратами ЕКГ для можливості самостійного його моніторингу. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не знижувалась при редукації дози.

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

Отже, завдяки покращенню ЗВ, ВБП і якості життя хворих, іCDK 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 мРГЗ *de novo*, первинній чи вторинній

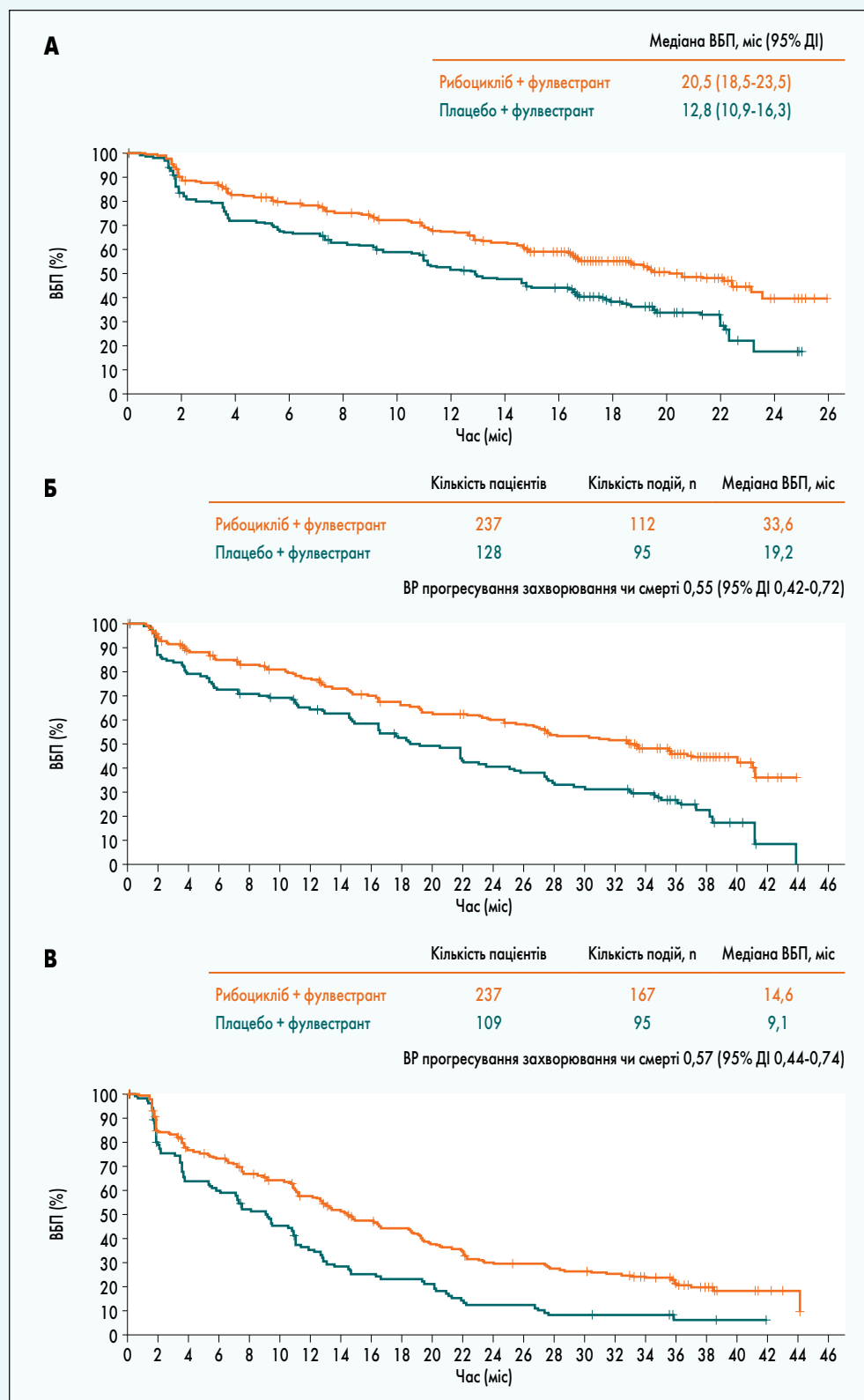


Рис. 3. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра: за оцінкою дослідника (А); у групі хворих, які отримували 1-шу лінію терапії (Б); у групі пацієнтів із раннім рецидивом або тих, які отримували 2-гу лінію терапії (В)

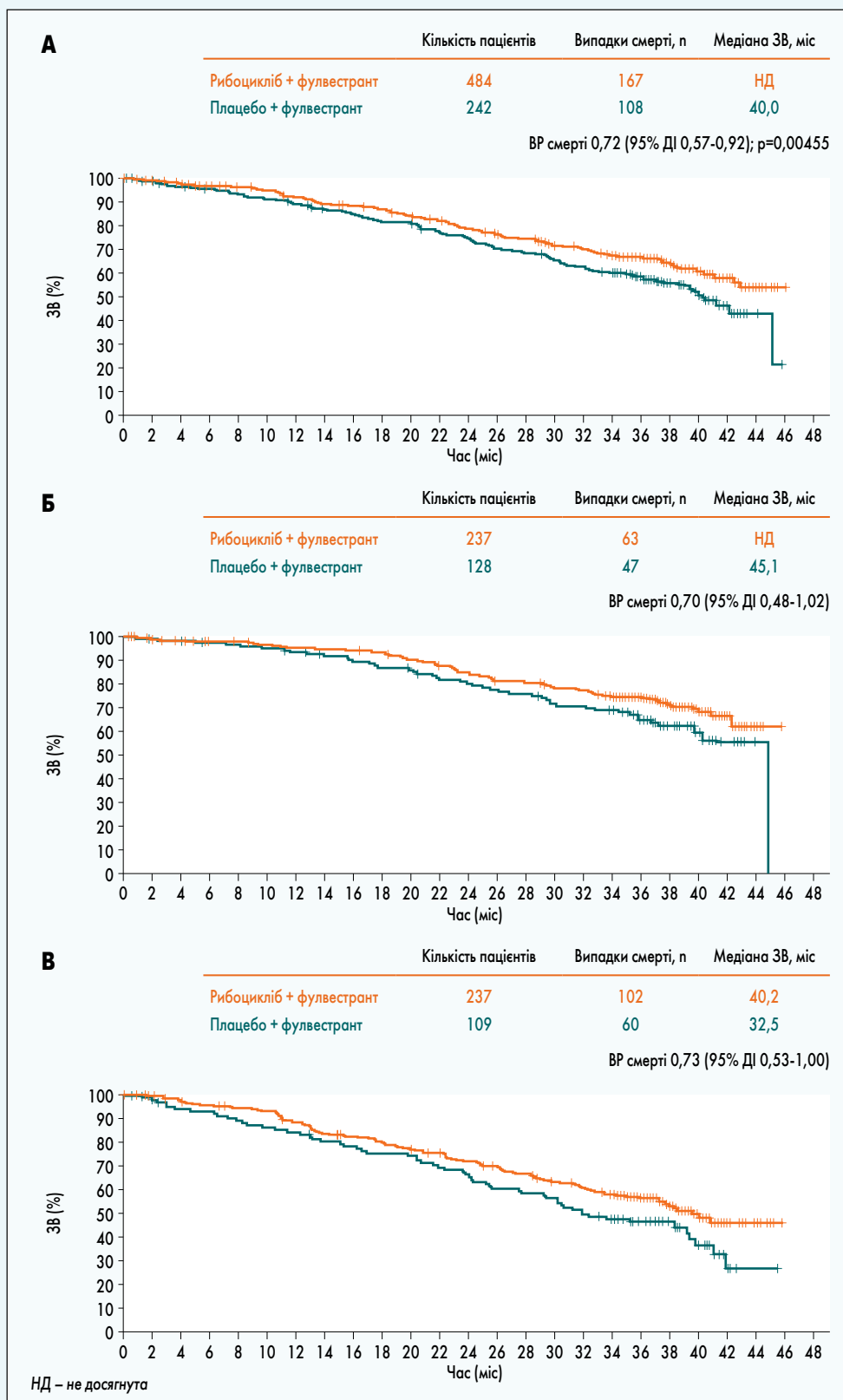


Рис. 4. Розрахунок ЗВ за методом Каплана – Маєра: загальний показник (А); у групі пацієнтів, які отримували 1-шу лінію терапії (Б); у групі пацієнтів, які отримували 2-гу лінію терапії (В)

резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютеїнізуючого гормону. Більшість експертів надає перевагу призначенню інгібіторів CDK 4/6 у 1-й лінії, 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 іCDK 4/6 в 1-й лінії має переваги 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 кісткових метастазів при високому рівні ECOG та тривалому безрецидивному періоді прогноз є сприятливішим.

Коли краще використовувати іCDK 4/6 — в 1-й чи 2-й лінії лікування? Якою є оптимальна комбінація іCDK 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 іCDK 4/6. Щодо застосування іCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ як підтримуючої терапії після хіміотерапії, то даних, які підтвердили б ефективність такої комбінації, немає, тому з цією метою рекомендовано проводити лише ЕТ. Можливість використання іCDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі поки вивчається.

**Кіскалі** (рибоцикліб) — єдиний іCDK 4/6, що забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієток із ER+/HER2- мРГЗ. Клінічна ефективність препарату **Кіскалі** (рибоциклібу) в пацієток у пременопаузі в комбінації із різними гормональними препаратами при гормоночутливому та гормонорезистентному РГЗ була доведена у трьох рандомізованих дослідженнях. **Кіскалі** (рибоцикліб) значно покращив ЗВ у двох дослідженнях III фази, знижуючи ризик смерті приблизно на 30%. Терапія препаратом **Кіскалі** (рибоциклібом) дозволяла відкласти початок хіміотерапії, а також покращувала або зберігала якість життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

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 III 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 протейнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі 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 пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-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-транспортів P-гр. BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі слід проводити тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомляється 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 Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, 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 Кіскалі 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 складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі 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 Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі 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 Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі 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 Кіскалі. 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 Кіскалі 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 КІСКАЛІ. 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 D.J. 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 в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,799 (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** (de novo 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 лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Зображення не є зображенням реального пацієнта.

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

Представництво компанії «Новартис 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.