

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3

Цитирование: Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др., Последовательное назначение противоопухолевой лекарственной терапии у пациентки с первично-множественным метакхронным раком тела матки и раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3)

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Султанбаев¹, А. Ф. Насретдинов¹, Н. И. Султанбаева¹, К. В. Меньшиков^{1,2}, Ш. И. Мусин¹, А. А. Измайлов¹,
О. Н. Липатов², В. А. Пушкарёв¹, Р. Б. Валиахмедов¹, А. В. Пушкарёв¹, Ф. Ф. Муфазалов^{1,2}

1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа, Россия

2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

Резюме: Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание, для которого характерно наличие или отсутствие гиперэкспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток, что коррелирует с прогнозом заболевания. Важным является понимание особенностей и механизмов опухолевой прогрессии, полученное, в том числе, из клинического опыта ведения пациентов с РМЖ. Исходя из гормонального статуса опухоли, наличия или отсутствия экспрессии рецепторов HER2/neu, а также уровня пролиферативной активности определяется тактика лечения. В статье представлено описание клинического случая пациентки с распространенным люминальным А подтипом РМЖ, обоснована последовательная стратегия лечения с учетом клинической ситуации и особенностей течения заболевания. Рациональное назначение эндокринотерапии при гормоноположительном метастатическом РМЖ позволяет достичь длительного контроля над опухолью. На клиническом примере при последовательном назначении противоопухолевых лекарственных препаратов достигнут длительный контроль над опухолью и высокое качество жизни на протяжении всего периода лечения.

Ключевые слова: рак тела матки, рак молочной железы, люминальный А подтип, палбоциклиб, рибоциклиб.

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, характеризующимся различными биологическими подтипами опухоли (по наличию или отсутствию экспрессии рецепторов на поверхности раковых клеток), носительством патогенных мутаций, характеризующих особенности течения и прогноза болезни [1,2].

Среди всех злокачественных опухолей у женщин в России РМЖ является наиболее распространенным заболеванием: с 2009 по 2019 год заболеваемость увеличилась с 341,5‰ до 489,6‰, соответственно. Несмотря на это, благодаря определенным успехам в лечении метастатических форм РМЖ за последнее десятилетие отмечается снижение 1-годовой летальности с 9,5% до 5,5% [1,3].

На основании гормонального статуса опухоли, наличия или отсутствия экспрессии рецепторов HER2/neu, а также уровня пролиферативной активности определяются несколько молекулярно-биологических подтипов РМЖ, различающихся прогнозами и тактикой лечения пациенток [1,4]. Известно, что среди различных биологических подтипов злокачественные новообразования молочной железы с положительным гормональным статусом имеют лучшие прогнозы в лечении и выживаемости. У пациенток с люминальным подтипом реже наблюдаются висцеральные метастазы, у них чаще регистрируются длительные

периоды ремиссии. При проведении гормонотерапии отмечается небольшая частота осложнений и удовлетворительная переносимость по сравнению с химиотерапией, что влияет на качество жизни пациентки [1,5–7].

Высокая экспрессия гормональных рецепторов является уникальным биологическим феноменом, который ассоциируется с благоприятным течением и продолжительной ремиссией заболевания. Благодаря появлению эффективных гормональных препаратов и ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб), пациентки с люминальным подтипом метастатического РМЖ получают шанс на эффективное и безопасное лечение.

Применение CDK4/6 ингибиторов продемонстрировало преимущество над стандартной гормонотерапией (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) в исследованиях III фазы (табл. 1) [1,8–9].

Целью работы явилась демонстрация эффективности последовательного назначения противоопухолевой лекарственной терапии у больной с люминальным А подтипом РМЖ в клинической практике.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических исследований CDK4/6 ингибиторов

Исследование	Группы сравнения	Фаза	Показание	Уровень ответа (%)	Медиана ВБП* (месяцев)	Медиана ОВ* (месяцев)
PALOMA-2 (2016)	Летрозол + палбоциклиб против плацебо + летрозол	III	Первая линия лечения метастатического люминального РМЖ	42,1 против 34,7	24,8 против 14,5	НД
MONALEESA-2 (2018)	Рибоциклиб + летрозол против плацебо + летрозол	III		42,5 против 28,7	25,3 против 16	НД против 33
MONARCH-3 (2017)	Абемациклиб + анастрозол или летрозол	III		48,2 против 34,5	НД против 14,7	НД

*ВБП — выживаемость без прогрессирования

*ОВ — общая выживаемость

Клинический пример

Пациентке М. на момент диагностирования у неё аденокарциномы эндометрия стадии Ia (T1aN0M0) в 1996 году был 41 год. С учетом стадии заболевания и морфологического подтипа опухоли пациентке выполнена экстирпация матки с придатками. Гистология — высокодифференцированная аденокарцинома. В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В мае 2011 года при плановом обследовании по месту жительства выявлено объемное образование левой молочной железы.

Пациентка с подозрением на злокачественную опухоль левой молочной железы направлена в РКОД, где была выполнена трепан-биопсия объемного образования левой молочной железы и по данным гистологии диагностирована инфильтрирующая протоковая карцинома 2 степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования установлен люминальный А подтип рака молочной железы: Эр +++, Пр ++, Her2neu-отрицательный, Ki67 — 15%. Выставлен клинический диагноз: рак левой молочной железы стадия IIA (T2N0M0). В июне 2011 года выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала подтверждена инфильтрирующая протоковая аденокарцинома 2 степени злокачественности, относящаяся к люминальному А подтипу рака молочной железы: Эр +++, Пр ++, Her2neu-отрицательный, Ki67 — 20%. В послеоперационном периоде выставлен диагноз: рак левой молочной железы стадия IIA (pT2N0M0).

С июня 2011 года по декабрь 2013 года пациентке в адъювантном режиме проводилась гормонотерапия препаратом тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно.

В декабре 2013 года при плановой рентгенографии органов грудной клетки обнаружены метастазы в легких (бессимптомное течение). На КТ ОГК от декабря 2013 года подтверждено наличие множественных метастатических очагов в легких с максимальными размерами до 11 мм.

В связи с прогрессией заболевания на фоне проводимой гормонотерапии, через 31 месяц после манифестации РМЖ пациентке назначена 1 линия гормонотерапии препаратом анастрозол в дозе 1 мг ежедневно внутрь, который она

получала в течение 16 месяцев — с января 2014 года по апрель 2015 года.

С апреля 2015 года пациентка начала отмечать одышку, кашель и слабость. На КТ ОГК от апреля 2015 года была отмечена отрицательная динамика: множественные метастатические очаги в легких до 15 мм.

С апреля 2015 года по июль 2015 года было проведено 6 курсов химиотерапии в режиме АС: доксорубин в дозе 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид в дозе 600 мг/м² внутривенно, каждые 3 недели. По данным КТ ОГК от апреля 2015 года констатирована положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в легких до 11 × 10 мм. На плановом КТ ОГК от июля 2015 года отмечена стабилизация заболевания: метастатические очаги в легких до 10 мм. С июля 2015 года по январь 2016 года пациентке проводилась следующая линия гормонотерапии препаратом эксместан в дозе 25 мг ежедневно внутрь. С января 2016 года больная начала отмечать нарастание одышки и выраженные боли в области поясницы. По данным КТ от 28 января 2016 года зарегистрировано увеличение размеров очагов в легких до 17 × 16 мм, в теле L4 определялся локальный участок неоднородного разрежения костной структуры с кальцификацией, без четких контуров 12 × 13 мм.

С февраля по март 2016 года проводилась дистанционная гиподифракционированная лучевая терапия на поясничный отдел позвоночника от верхнего края L3 до нижнего L5 в суммарной дозе 30 Гр.

С марта по июнь 2016 года в связи с висцеральным кризом, проявившимся в виде увеличения объемов поражения легочной ткани по данным последнего ПЭТ КТ и нарастания одышки, проводилась химиотерапия: 6 курсов химиотерапии в режиме доцетаксел в дозе 75 мг/м² с интервалом 1 раз в 3 недели и терапия золедроновой кислотой в дозе 4 мг внутривенно с интервалом 1 раз в 28 дней. На плановой КТ от апреля 2016 года отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в легких до 10 мм с участками фиброза. На КТ от июня 2016 года определяется стабилизация заболевания: размеры фибрированных очагов в легких до 10 мм.

По данным ПЭТ/КТ всего тела от 20 июля 2016 года (рис. 1) в легких отмечаются множественные очаги разме-

рами до 15 × 12 мм и метаболической активностью отдельных очагов SUVmax — 3,7. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалось. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Других признаков остеобластических или остеолитических изменений с патологической гиперфиксацией радиофармпрепаратов не выявлено. Заключение: состояние после РМЭ слева по поводу РМЖ (2011 г.), экстирпации матки с придатками (1996 г.) по поводу рака тела матки (РТМ). Отдельные метастатические очаги в легких с метаболической активностью. Кальцинированный метастатический очаг в L4 позвонке. Компрессионный перелом L5.

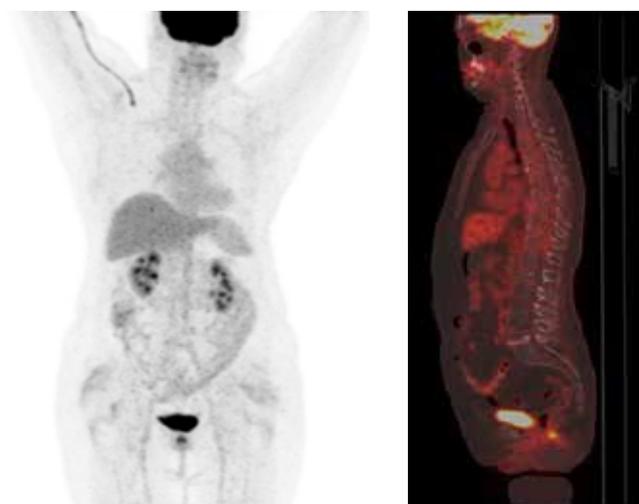


Рисунок 1. ПЭТ/КТ от 20 июля 2016 года.

С июля 2016 года пациентке проводилась терапия фулвестрантом в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц (в первый месяц введение в дозе 500 мг в 1-й и 15-й дни) и золедроновой кислотой в дозе 4 мг внутривенно с интервалом 1 раз в 28 дней.

На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редукции дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

По данным ПЭТ/КТ всего тела от 31 мая 2017 года (рис. 2) отмечалась стабилизация заболевания: в легких множественные очаги с минимальным увеличением размеров отдельных очагов до 16 × 14 мм, SUVmax 3,1 (ранее 15 × 12 мм, SUVmax — 3,7). Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг с прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких без динамики.

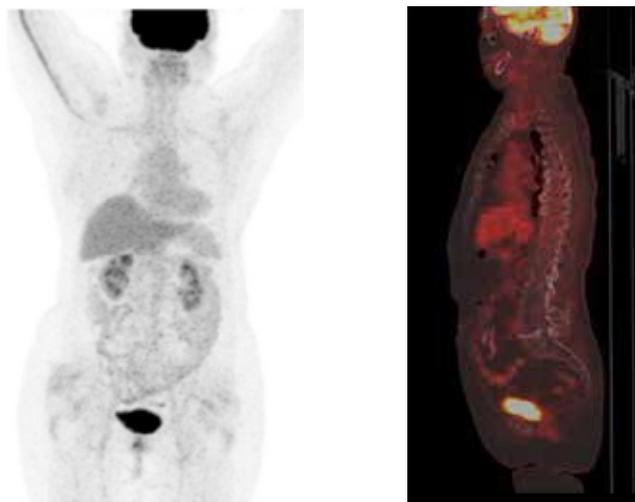


Рисунок 2. ПЭТ/КТ от 31 мая 2017 года.

Отсутствие прогрессии заболевания и токсичности от проводимой терапии позволили продолжить лечение фулвестрантом.

При контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от 26 января 2018 (рис. 3) отмечалась прогрессия заболевания. В легких определялись множественные метастазы с минимальным увеличением размеров отдельных очагов до 20 × 15 мм, SUVmax 4,1 (в сравнении с результатами от 20 июля 2016 года: размеры 15 × 12 мм, SUVmax — 3,7). Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг, прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 20 июля 2016 года — увеличение размеров метастатических очагов в легких.

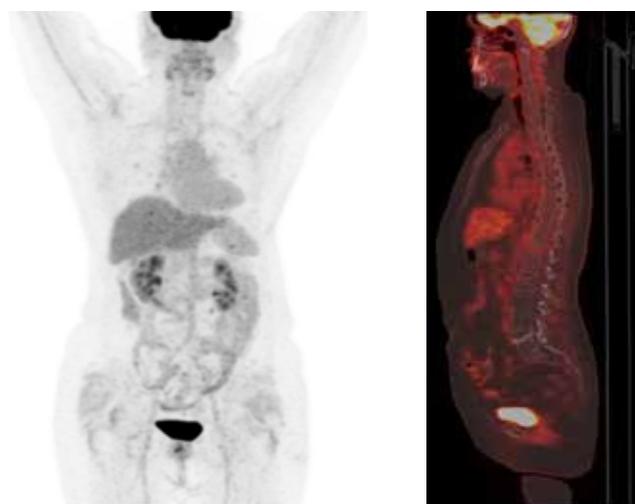


Рисунок 3. ПЭТ/КТ от 26 января 2018 года.

В связи с неоднозначной трактовкой динамики («с минимальным увеличением размеров отдельных очагов») и тенденциями опухоли к росту, в феврале 2018 года пациентке было предложено интенсифицировать схему лечения: фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц + палбоциклиб в дозе 125 мг в сутки внутрь с 1 по 21-й день с интервалом 1 неделя. Терапия золедроновой кислотой продолжалась.

По данным ПЭТ/КТ от 05 июля 2018 года в сравнении с данными от 26 января 2018 года (рис. 4) отмечалась стабилизация заболевания. В легких — множественные очаги с метаболической активностью до 19 × 15 мм, SUVmax 3,9 (ранее 20 × 15 мм, SUVmax 4,1), без существенной динамики. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка — кальцинированный очаг, с прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 26 января 2018 года — стабилизация размеров метастатических очагов в легких.

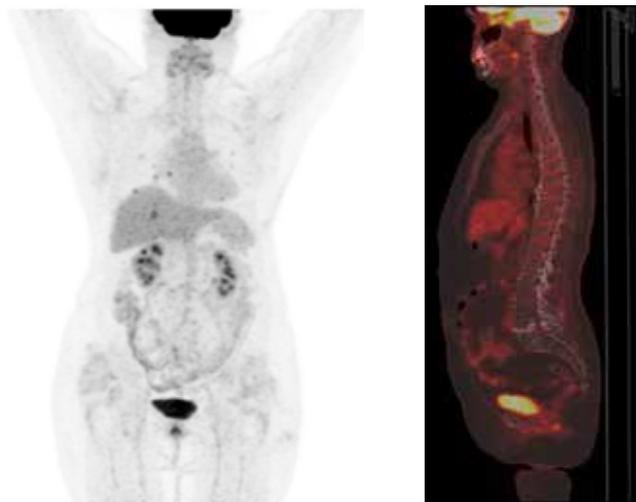


Рисунок 4. ПЭТ/КТ от 05 июля 2018 года

Пациентка продолжила терапию по схеме фулвестрант + палбоциклиб. С июня 2018 года золедроновая кислота вводилась в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

По данным ПЭТ/КТ от 22 марта 2019 года (рис. 5) отмечалась стабилизация заболевания. В легких — множественные очаги с метаболической активностью до 16 × 15 мм, SUVmax 4,8 (ранее 19 × 15 мм, SUVmax 3,9) — стабилизация заболевания. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг, прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома раз-

мерами 14 мм. Заключение: увеличение метаболической активности метастатических очагов в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 05 июля 2018 года — стабилизация размеров метастатических очагов. Кальцинированный очаг в L4 позвонке, без динамики. Компрессионный перелом L5.

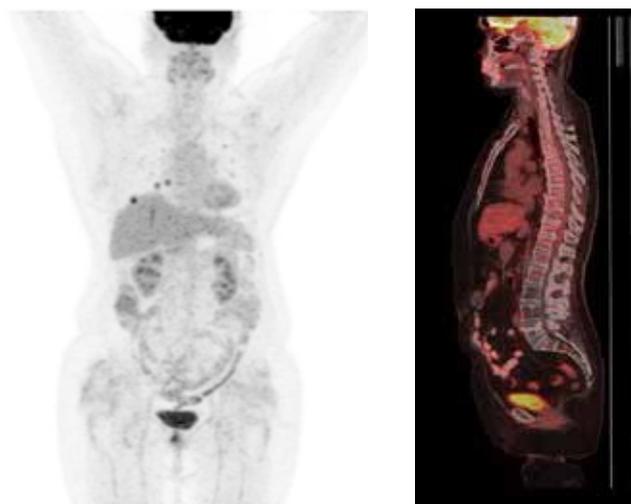


Рисунок 5. ПЭТ/КТ от 22 марта 2019 года.

С учетом наличия костных метастазов в интермиттирующем режиме продолжена терапия золедроновой кислотой: золедроновая кислота в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

С февраля 2018 года по ноябрь 2019 года пациентке проводилась терапия по схеме палбоциклиб + фулвестрант, позволившая в течение 21 месяца добиться контроля над заболеванием. В ноябре 2019 года пациентка начала отмечать одышку и боли в левой руке.

По данным ПЭТ/КТ от 09 декабря 2019 года (рис. 6) отмечается отрицательная динамика: в легких сохранились множественные метастатические очаги размерами до 18 × 19 мм и метаболической активностью SUVmax 6,7 (ранее 16 × 15 мм, SUVmax 4,8); выявлен метаболически активный очаг в левой плечевой кости до протяженностью 31 мм в костно-мозговом канале SUVmax 7,1, кортикальный слой сохранен.

Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких, кости (левая плечевая кость).

С целью определения дальнейшей тактики лечения выполнена торакоскопическая биопсия метастатического очага для исключения трансформации опухолевой ткани в другой биологический подтип. По данным гистологического исследования от 12.12.2019 года подтвержден рецидив РМЖ, люминальный А подтип: Эр +++, Пр +++, Her2neu-отрицательный, Ki67 — 10%. Блоки микропрепаратов направлены на молекулярно-генетическое исследование.

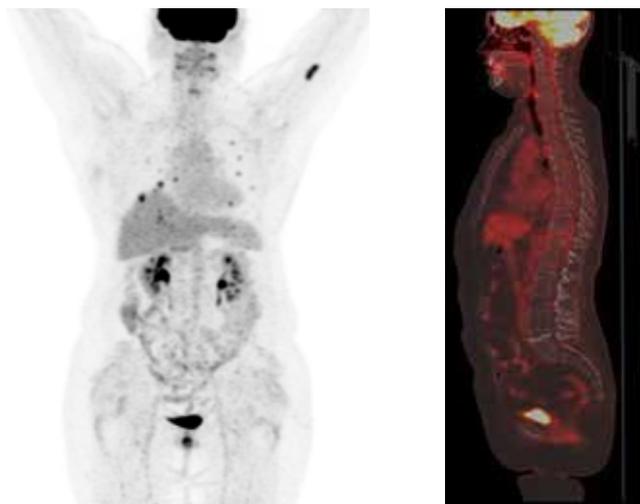


Рисунок 6. ПЭТ КТ от 09 декабря 2019 года.

дование с целью определения мутации в гене PIK3CA. По результатам исследования мутация не выявлена.

В связи с прогрессией метастатического очага в левой плечевой кости и высоким риском перелома в соответствии с клиническими рекомендациями, а также по решению консилиума, пациентке проводилась лучевая терапия на метастатический очаг в левой плечевой кости с декабря 2019 года по январь 2020 года в суммарной дозе 30 Гр.

С 18 января 2020 года по 11 марта 2020 года выполнено 8 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м². В марте 2020 года ввиду развития лейкопении III степени, нейтропении III степени и тромбоцитопении II степени лечение паклитакселом было отменено. Пациентке проведен комплекс мероприятий по коррекции лабораторных показателей.

В связи с прогрессией заболевания на фоне терапии палбоциклибом в комбинации с фулвестрантом проводилась следующая линия терапии: эксеместан в дозе 25 мг в сутки + эверолимус в дозе 10 мг в сутки внутрь ежедневно.

На фоне терапии эверолимусом с эксеместаном у пациентки на 4-й день приема развились побочные эффекты II–IV степени по СТCAE v 5.0: стоматит IV степени; слабость IV степени; неинфекционный пульмонит II степени; повышение уровня АЛТ III степени — 200 Ед/л и АСТ III степени — 215 Ед/л. В связи с развитием нежелательных явлений с марта 2020 года по апрель 2020 года терапия эверолимусом отменена, проводилась инфузионная терапия.

По причине развития токсичности II–IV степени предпочтительным для нас оставался вариант лечения с минимальной токсичностью. После стабилизации общего состояния и показателей лабораторных анализов пациентке с апреля 2020 года назначена следующая линия терапии: рибоциклиб в дозе 600 мг внутрь с 1 по 21-й дни + летрозол в дозе 2,5 мг внутрь ежедневно; цикл 28 дней. На фоне анти CDK 4/6 терапии введение золедроновой кислоты продолжалось в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

По данным ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года (рис. 7) отмечается положительная динамика: в легких сохранялись множественные очаги размерами до 14 × 14 мм с метаболической активностью SUVmax 3,3 (ранее 18 × 19 мм, SUVmax 6,7), плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалась; после лучевой терапии на метастатический очаг в левой плечевой кости сохранялось локальное уплотнение костного мозга в средней трети с фоновой активностью прежних размеров, гиперфиксация РФП в прилежащих мягких тканях (постлучевого генеза). Заключение: в сравнении с ПЭТ/КТ от 29 ноября 2019 года отмечается положительная динамика, новых активных очагов не выявлено.

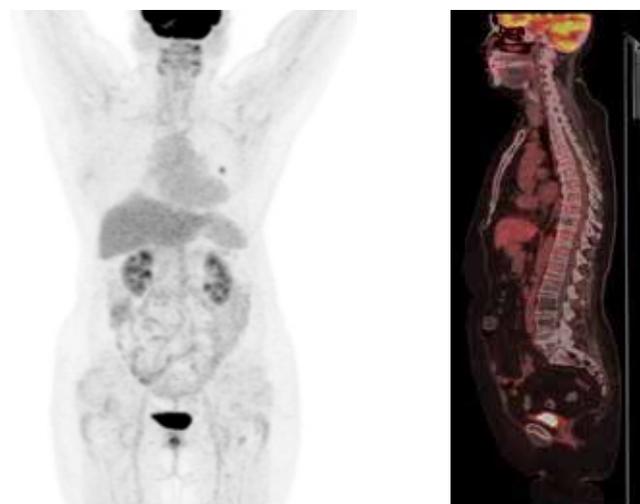


Рисунок 7. ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года.

По данным ПЭТ/КТ от 15 января 2021 года (рис. 8) отмечалась стабилизация заболевания: в легких сохранялись множественные очаги размерами до 12 × 12 мм с фоновой активностью (ранее 14 × 14 мм, SUVmax 3,3), плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалось; после лучевой терапии на метастатический очаг в левой плечевой кости сохранялось локальное уплотнение костного мозга в средней трети с фоновой активностью прежних размеров, с гиперфиксацией РФП в прилежащих мягких тканях (постлучевого генеза). Выявлена аметаболическая зона пониженной плотности в правом полушарии мозжечка до 25 × 34 мм. Заключение: в сравнении с ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года отмечена стабильная динамика, новых активных очагов не выявлено.

В связи с выявлением объемного образования мозжечка пациентке выполнено МРТ головного мозга (рис. 9), по данным которого в веществе полушарий головного мозга определяются очаги кистозной структуры, округлой формы, без наличия перифокального отека. Наибольшие очаги расположены в правом полушарии мозжечка, размерами

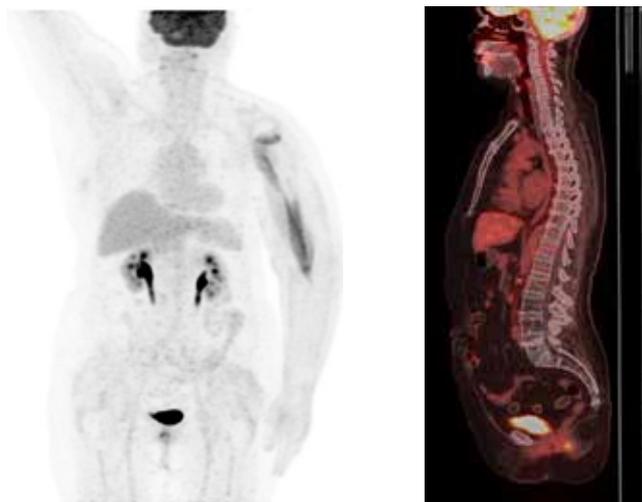


Рисунок 8. ПЭТ/КТ от 15 января 2021 года.

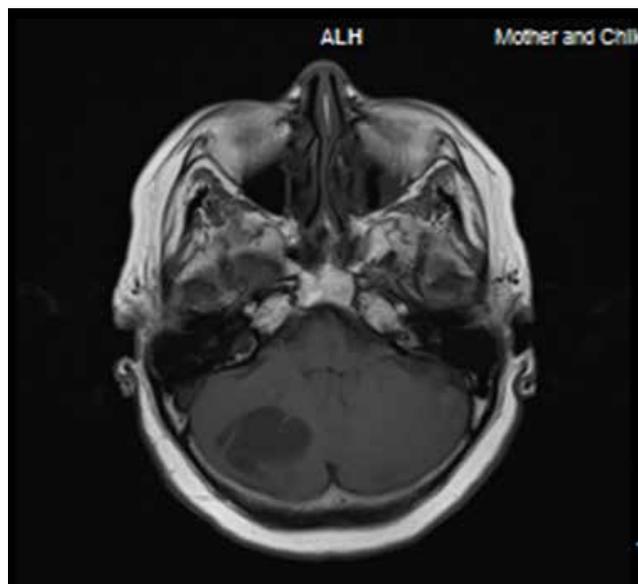


Рисунок 9. МРТ головного мозга от 25 января 2021 года.

35 × 36 мм и 16 × 25 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество. Заключение: очаги в веществе головного мозга — метастазы.

С 08.02.2021 года по 19.02.2021 года проведена дистанционная лучевая терапия по паллиативной программе на весь объем головного мозга в разовой дозе 3 Гр, 5 фракций в неделю, всего 10 фракций на гамма-аппарате Theratron. На фоне лучевой терапии пациентка продолжала получать рибоциклиб в дозе 600 мг внутрь с 1 по 21-й дни +летрозол в дозе 2,5 мг ежедневно, каждые 28 дней. На фоне проводимой терапии клинически значимые нежелательные явления, требующие редукции дозы препаратов или отмены терапии, не зарегистрированы.

После завершения лучевой терапии пациентка непрерывно продолжает анти CDK 4/6 терапию в комбинации с ингибиторами ароматазы, введение золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Пациентка проходит лечение по поводу первично-множественного метакронного рака тела матки стадии I и метастатического рака молочной железы с изначальной стадией IIA, прогрессированием с метастазами в кости и легкие. В ходе лечения пациентки применялись все зарегистрированные на сегодняшний день схемы гормонотерапии и основные антрациклиновые и таксановые режимы химиотерапии. Их последовательное применение позволяло получать ремиссию практически на каждой линии, уменьшить общую токсичность проводимой терапии, за счет ингибиторов CDK4/6 и гормональной терапии [10]. На данном клиническом примере показано, что назначение гормонотерапии и в более поздних линиях тоже дает шанс на противоопухолевый ответ. Назначение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом позволило достичь контроля над опухолью в течение 21 месяца. Однако ответить

на вопрос, насколько это влияет на выживаемость, сложно. Отмечен факт регистрации положительной динамики у пациентки на фоне терапии летрозолом в комбинации с рибоциклибом после зарегистрированной прогрессии на схеме фулвестранта в комбинации с палбоциклибом. Не исключено, что полученный эффект был обусловлен проведенной химиотерапией, позволившей добиться уменьшения клона раковых клеток, резистентных к анти CDK4/6 терапии, и что контроль над опухолью достигнут за счет чувствительности остаточной опухоли к проводимой терапии. Учитывая схожие механизмы действия и развития резистентности у препаратов рибоциклиб и палбоциклиб [8,11,12], а также отсутствие прямых сравнительных исследований, ожидать ответа на один препарат после прогрессии на другом могло бы показаться нецелесообразным. Но, рассматривая эффективность терапии рибоциклибом после прогрессии на палбоциклибе, следует отметить, что рибоциклиб более активен в CDK4-зависимых линиях клеток, чем в CDK6-зависимых клеточных линиях [13], что после химиотерапии позволяет рассматривать возможность повторного назначения анти-CDK4/6 препарата рибоциклиба. Различия в механизмах действия в клеточном контексте активности рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба были протестированы и продемонстрированы в анализах пролиферации с использованием линий раковых клеток [13].

Механизм взаимодействия анти-CDK препаратов с подгруппой циклин-зависимых киназ определяет эффективность запланированной терапии. Клинический эффект лекарственных препаратов в исследовании показывает, что и палбоциклиб, и рибоциклиб являются ингибиторами CDK4/6, отличающихся механизмом действия на молекулярном уровне, при этом абемациклиб ингибирует CDK4/6/9. Понимание молекулярных компонентов эффек-

тивности и селективности также способствует рациональному выбору терапии [14].

Теоретические предпосылки эффективности абемациклиба подтверждаются и на практике: в исследовании Wander et al. [15] абемациклиб назначался пациенткам с распространенным гормонопозитивным РМЖ после прогрессии на схемах с применением палбоциклиба или рибоциклиба. В указанном исследовании 21 из 58 (36%) пациенток продолжали лечение абемациклибом более 6 месяцев, при этом медиана ВБП составила 5,8 мес (95% ДИ 3,4–8,0), и исследователи указывают на потенциальную эффективность последовательной терапии с абемациклибом, требующей дальнейших исследований с целью поиска предиктивных биомаркеров [15].

Конкурентным режимом в данном случае была бы комбинация эксеместана (25 мг в день) с эверолимусом (10 мг в день), показавшая неплохие результаты у пациентов, прогрессировавших на терапии ингибиторами ароматазы, в исследовании BOLERO-2 [16]. Исследование эффективности эксеместана с эверолимусом после терапии CDK4/6 ингибиторами указывает на отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов, получавших ингибиторы ароматазы в монорежиме или в комбинации с ингибиторами циклин-зависимых киназ (медиана ВБП 4,7 против 5,7 месяцев, $p=0,890$, а медиана ОВ 11,4 против

17,8 месяцев, $p=0,177$, [17]). Этот вывод представляет рассматриваемую комбинацию как потенциально возможный вариант лечения в нашем случае.

После возникновения метастатических очагов в головном мозге локальный контроль над опухолью был достигнут за счет применения дистанционной лучевой терапии. После прогрессии заболевания на фоне терапии палбоциклибом с фулвестрантом применение рибоциклиба в комбинации с летрозолом позволило нам контролировать опухоль более 11 месяцев.

Последовательное применение химиотерапии при развитии висцерального криза, эндокринотерапии, анти CDK 4/6 терапии в комбинации с лучевой терапией помогло нам добиться контроля над опухолью в течение 10 лет от манифестации заболевания и сохранить высокое качество жизни на протяжении всего периода лечения.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр В. Султанбаев, к. м. н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Айнур Ф. Насретдинов, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Надежда И. Султанбаева, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Константин В. Меньшиков, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Адель А. Измайлов, д. м. н., главный врач ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: izmailov75@mail.ru

Олег Н. Липатов, д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, Уфа, Россия, e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Шамиль И. Мусин, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 6 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: musin_shamil@mail.ru

Василий А. Пушкарев, д. м. н., врач-онколог хирургического отделения № 8 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Рустам Б. Валиахмедов, врач-онколог Отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Алексей В. Пушкарев, врач-онколог хирургического отделения № 5 клинический ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

Фагим Ф. Муфазалов, д. м. н., профессор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, заведующий отделом радиационной онкологии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3

For citation: Sultanbaev A. V., Nasretdinov A. F., Sultanbaeva N. I., Menshikov K. V., Musin Sh. I. et al. Sequential anticancer therapy in a patient with metachronous primary uterine cancer and breast cancer. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (3) (In Russ)

SEQUENTIAL ANTICANCER THERAPY IN A PATIENT WITH METACHRONOUS PRIMARY UTERINE CANCER AND BREAST CANCER

A. V. Sultanbaev¹, A. F. Nasretdinov¹, N. I. Sultanbaeva¹, K. V. Menshikov^{1,2}, Sh. I. Musin¹, A. A. Izmailov^{1,2}, O. N. Lipatov², V. A. Pushkarev¹, R. B. Valiakhmedov¹, A. V. Pushkarev¹, F. F. Mufazalov^{1,2}

1. Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

2. Bashkir state medical university, Ufa, Russia

Abstract: Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease characterized by the presence or absence of membrane receptor overexpression on tumor cells that correlates with the disease prognosis. Understanding of the patterns and mechanisms of tumor progression gained through clinical experience of managing BC patients is important. The treatment strategy depends on the hormone receptor status of the tumor, the HER2/neu expression, and the proliferative activity level. A clinical case of advanced luminal A breast cancer is reported, and the rationale for sequential treatment strategy is provided taking into account the clinical situation and clinical course of the disease. Adequate endocrine therapy for hormone-positive metastatic BC provides long-term tumor control like in this case, as well as a high quality of life over the entire course of sequential treatment with anticancer drugs.

Key words: uterine cancer, breast cancer, luminal A subtype, palbociclib, ribociclib.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexander V. Sultanbaev, MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Outpatient Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Nadezhda I. Sultanbaeva, Oncologist, 1st Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir state medical university, Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Shamil I. Musin, MD, PhD, Head of the 6th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: musin_shamil@mail.ru

Adel A. Ismailov, MD, PhD, DSC, Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: izmailov75@mail.ru

Oleg N. Lipatov, MD, PhD, DSC, Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir state medical university, Ufa, Russia, e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Vasily A. Pushkarev, MD, PhD, DSC, Oncologist, 8th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Rustam B. Valiakhmedov, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Alexey V. Pushkarev, Oncologist, 5th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: lesa-pushkaryov@mail.ru

Fagim F. Mufazalov, MD, PhD, DSC, Professor, Bashkir state medical university, Head of the Radiation Oncology Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Насретдинов А. Ф., Султанбаева Н. И., Мусин Ш. И. и др. Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы. Медицинский совет. 2020; (20):40–46. doi: 10.21 518 / 2079 - 701X-2020–20–40–46.
2. Sultanbaev, A. & Minniakhmetov, I. & Sultanbaeva, N. & Menshikov, K. & Nasretdinov, A. & Musin, S.. (2020). 25P Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Annals of Oncology*. 31. S1250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.045>.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под. ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2020; 239 с. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossiiv 2019 godu. (The status of cancer care for the population of Russia in 2019.) A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, A. O. Shahazadova eds. M.: MNIIOI named by P. A. Herzen. 2020; 239 p. (In Russ.)]
4. Насретдинов А. Ф., Султанбаева Н. И., Мусин Ш. И. и др. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16. №1. С. 65–70. <https://doi.org/10.17 650 / 1994–4098–2020–16 - 1 - 65–70>.
5. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Onc*. 2016;14:223. doi: 10.1186 / s12 957–016–0988–0. 7.
6. Ye J., Wang W., Xin L. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res*. 2017;37 (8):4549–4556. doi: 10.21 873 / anticancer. 11 852.
7. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66 (1):7–30. doi: 10.3322 / caac. 21 332.
8. Rossi V., Berchiolla P., Giannarelli D. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)*. 2019;11 (11):1661. doi: 10.3390 / cancers11 111 661.
9. Султанбаев А. В., Насретдинов А. В., Мусин Ш. И. и др. Эффективность гормонотерапии больных раком молочной железы при наличии мутации в гене PIK3CA. Евразийский онкологический журнал. 2020. Т. 8, №2. Приложение. С21.
10. Thill, M., & Schmidt, M. (2018). Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4 / 6 (CDK4 / 6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1 758 835 918 793 326. <https://doi.org/10.1177 / 1 758 835 918 793 326>
11. García-Trevijano Cabetas, M., Lucena Martínez, P., Jiménez Nácher, I. et al. (2020). Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. *International journal of clinical pharmacy*, 10.1007 / s11 096–020–01 193–z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007 / s11 096–020–01 193–z>
12. Pandey, K., An, H. J., Kim, S. K. et al. (2019). Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. *International journal of cancer*, 145 (5), 1179–1188. <https://doi.org/10.1002 / ijc. 32 020>
13. Kim, S., Tiedt, R., Loo, A., Horn, T., Delach, S., Kovats, S., Haas, K., Engstler, B. S., Cao, A., Pinzon-Ortiz, M., Mulford, I., Acker, M. G., Chopra, R., Brain, C., di Tomaso, E., Sellers, W. R., & Caponigro, G. (2018). The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget*, 9 (81), 35 226–35 240. <https://doi.org/10.18 632 / oncotarget. 26 215>
14. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, Bergqvist S, Solowiej J, Diehl W, He YA, Yu X, Nagata A, VanArsdale T, Murray BW. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016 Oct;15 (10):2273–2281. doi: 10.1158 / 1535–7163. MCT-16–0300. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27 496 135
15. Wander SA, Zangardi M, Niemierko A, et al: A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients with hormone receptor-positive / HER2 - metastatic breast cancer. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1057. Presented June 2, 2019 DOI: 10.1200 / JCO. 2019.37.15_suppl. 1057
16. Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., Noguchi, S., Perez, A., Rugo, H. S., Deleu, I., Burris, H. A., 3rd, Provencher, L., Neven, P., Gnant, M., Shtivelband, M., Wu, C., Fan, J., Feng, W., Taran, T., & Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 (12), 2357–2362. <https://doi.org/10.1093 / annonc / mdv456>
17. Cook M, Al Rabadi L, Mitri ZI, et al: Everolimus and exemestane for the treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients previously treated with CDK4/6 inhibitor-based therapies... 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1058. Presented June 2, 2019 DOI: 10.1200 / JCO. 2019.37.15_suppl. 1058