

Клинические случаи применения рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2-негативным распространенным раком молочной железы в России

М.А.Фролова¹, Я.И.Кочеткова¹, В.А.Чубенко², Н.М.Волков², Ф.В.Моисеенко^{2,3}, Т.В.Гармарник^{✉4}, Д.М.Пономаренко⁵, А.Е.Орлов⁶, Ю.В.Косталанова⁷, Ю.Ю.Макарычева⁷, А.А.Нижегородцева⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, лит. А;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

⁴ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». 248007, Россия, Калуга, ул. Вишневого, д. 2;

⁵ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 3;

⁶ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

⁷ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443031, Самара, ул. Солнечная, д. 50

✉tgarmarnik@mail.ru

В статье представлены клинические случаи применения таргетной терапии препаратом рибоциклиб в комбинации с летрозолом для лечения HR+ HER2-негативного распространенного рака молочной железы в России. Опыт российских онкологов демонстрирует высокую эффективность и контролируемый профиль безопасности применения препарата рибоциклиб в комбинации с летрозолом у пациентов в клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, летрозол.

Для цитирования: Фролова М.А., Кочеткова Я.И., Чубенко В.А., Волков Н.М., Моисеенко Ф.В., Гармарник Т.В., Пономаренко Д.М., Орлов А.Е., Косталанова Ю.В., Макарычева Ю.Ю., Нижегородцева А.А. Клинические случаи применения рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2-негативным распространенным раком молочной железы в России. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 29–37. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.29-37

Case reports

Case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer

М.А.Frolova¹, Ya.I.Kochetkova¹, V.A.Chubenko², N.M.Volkov², F.V.Moiseenko^{2,3}, T.V.Garmarnik^{✉4}, D.M.Ponomarenko⁵, A.E.Orlov⁶, Yu.V.Kostalanova⁷, Yu.Yu.Makarycheva⁷, A.A.Nizegorodzeva⁷

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented). 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaia, d. 68a, lit. A;

³I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

⁴Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary. 248007, Russian Federation, Kaluga, ul. Vishnevskogo, d. 2;

⁵Regional Oncology Dispensary. 664035, Russian Federation, Irkutsk, ul. Frunze, d. 3;

⁶Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89;

⁷Samara Regional Clinical Cancer Center. 443031, Russian Federation, Samara, ul. Solnechnaia, d. 50

✉tgarmarnik@mail.ru

Abstract

The article represents case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in Russian Federation. Russian oncologists' experience has demonstrated the high efficacy and manageable safety profile of the ribociclib treatment in patients in clinical practice.

Key words: breast cancer, ribociclib, letrozole.

For citation: Frolova M.A., Kochetkova Ya.I., Chubenko V.A., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Garmarnik T.V., Ponomarenko D.M., Orlov A.E., Kostalanova Yu.V., Makarycheva Yu.Yu., Nizegorodzeva A.A. Case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. 2018; 20 (2): 29–37. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.29-37

Клинический случай 1

М.А.Фролова, Я.И.Кочеткова

Пациентка К. 1953 года рождения наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с октября 2017 г., когда был диагностирован рак правой молочной железы T4N3M1 с метастазами в кости. При маммографии: в нижне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование неправильной формы с лучистым контуром размером 1,6×1,5 см. При ультразвуковой компьютерной томографии (КТ) в правой аксиллярной области лимфоузлы (л/у) до 1,9 см, в правой подключичной области – до 1,2 см, в правой надключичной области – до 0,6 см – метастазы. Выполнена биопсия опухоли правой молочной железы. При гистологическом исследовании от 19.10.17: инвазивный рак неспецифического типа 3-й степени злокачественности. Рецепторы эстрогена (РЭ) 8 баллов, рецепторы прогестерона (РП) 8 баллов, рецепторы Her2 1+, Ki-67 20%. При сканировании скелета от 23.10.17: очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области Th-, L-отделов позвоночника, костей таза, ребер, лопаток, правой ключицы, проксимальных отделах правой плечевой кости – метастазы. При КТ грудного и поясничного отделов позвоночника от 30.10.17: тотальное метастатическое поражение костей на уровне исследования. Патологические компрессионные метастазы тел Th3- и Th8-позвонков с компрессией спинного мозга на этих уровнях. 10.11.17 выполнена чрескожная вертебропластика Th3–4, 10 позвонков. На КТ область грудной клетки и органов брюшной полости от 22.11.17: л/у в правой подмышечной области 19 мм, множественные метастазы в кости с преобладанием литического компонента (рис. 1).

У пациентки имеется выраженная сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, приобретенный порок сердца – недостаточность аортального клапана 1–2-й степени, трикуспидального клапана 2–3-й степени, клапана легочной артерии 2-й степени. Пациентка получает сопутствующую терапию: Небилет 2,5 мг утром, Корипрен 10 мг/сут – по поводу гипертонической болезни.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Предъявляет жалобы на боли в области ребер, лопаток, грудного отдела позвоночника, требующие назначения обезболивающих препаратов, на одышку при физической нагрузке 1-й степени. При местном осмотре молочные железы симметричны, соски и ареолы не изменены, кожа

нижних отделов справа отечна, на границе нижних квадрантов очень нечетко пальпируется узловое образование около 2,0 см, левая молочная железа без узловых образований, в правой аксиллярной области пальпируется плотный л/у до 2,0 см, другие регионарные л/у пальпаторно не определяются.

С 27.11.17 начата терапия летрозолом 2,5 мг/сут постоянно в комбинации с рибоциклибом 600 мг 1–21-й день и золедроновой кислотой 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней.

После 1-го цикла пациентка отметила уменьшение болей в костях. Начало 2-го цикла было отложено на 3 дня в связи с нейтропенией 3-й степени, других осложнений не было.

После 2-го цикла у пациентки отмечается дальнейшее уменьшение болей в костях. Осложнения не наблюдаются.

При контрольной КТ от 21.02.18: частичная регрессия опухолевого процесса, нарастание пластического компонента в костных метастазах.

Начало 4-го цикла отложено на 4 дня в связи с нейтропенией 3-й степени.

При контрольной КТ от 21.05.18: стабилизация опухолевого процесса, дальнейшее нарастание пластического компонента в костных метастазах (рис. 2).

В настоящий момент получает 7-й цикл терапии. У пациентки осложнений нет.

Заключение. В данном клиническом случае у больной с осложненными костными метастазами и выраженной сопутствующей патологией наблюдается стабилизация опухолевого процесса на протяжении 6 мес на фоне терапии рибоциклибом и летрозолом с быстрым купированием болевого синдрома при управляемом контроле нейтропении.

Клинический случай 2

В.А.Чубенко, Н.М.Волков, В.М.Моисеенко

Больная Н., 65 лет, отметила появление образования в левой молочной железе в июле 2017 г. После выполнения трепан-биопсии опухоли и проведения контрольного обследования был установлен диагноз: рак левой молочной железы (cT4N3M1). Метастазы в легкие, л/у средостения, печень, шейные л/у слева, подмышечные л/у слева, надключичные л/у слева (стадия IV).

При гистологическом исследовании от 02.11.2017 №67400: инвазивный неспецифицированный рак молочной железы, G2, РЭ 8, РП 8, HER2/неу 1+, Ki-67 19%.

В анамнезе у больной были отмечены следующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертония 3-й степени с 2015 г. (ежедневно принимает лозартан 50 мг и гипотиазид 1265 мг), атрофический гиперпластический гастрит, вне обострения, дискинезия желчевыводящих путей, вне обострения.

Рис. 1. Литические метастазы в L1-позвонок, крестец, подвздошные кости с истончением, фрагментацией и разрушением коркового слоя и небольшим внекостным компонентом.

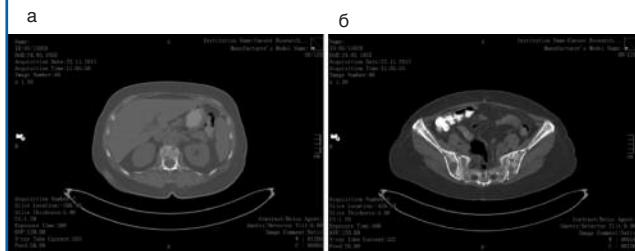


Рис. 2. Положительная динамика костных метастазов в L1, крестце и подвздошных костях: нарастание пластического компонента, склерозирование контуров очагов, частичное восстановление коркового слоя и уменьшение внекостного компонента.

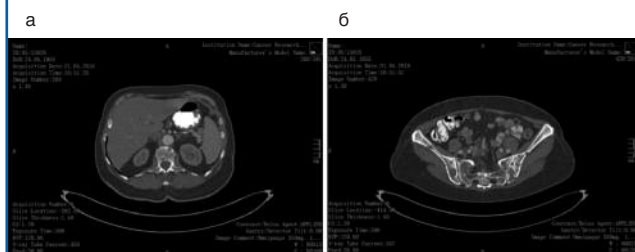


Рис. 3. Рак молочной железы (до лечения).

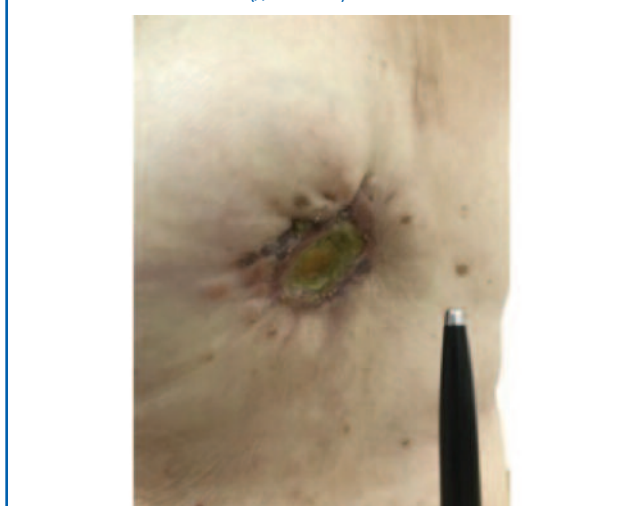
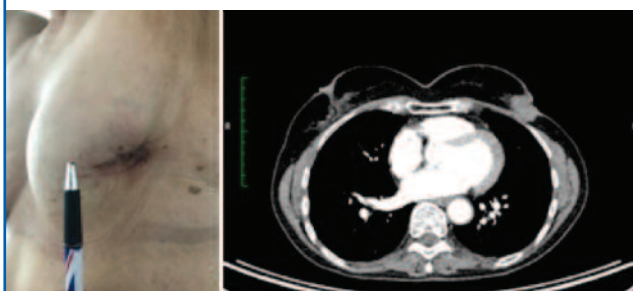


Рис. 4. Данные КТ больной Н. (до лечения).



Рис. 5. Частичный регресс заболевания после 4 мес терапии.



При осмотре в области левой молочной железы определялось образование до 4 см, с язвенным дефектом и кровянисто-желтоватыми выделениями (рис. 3). При пальпации периферических л/у было отмечено увеличение в левой подмышечной области до 2 см и в левой надключичной – до 1,5 см.

По данным КТ были выявлены л/у в левой аксиллярной области размером 22×19 мм, в левой аксиллярной области 25×15 мм (медиальнее 1), первичная опухоль в левой молочной железе размером 39×31 мм, множественные очаги в легких, л/у в левой надключичной области размером 17×13 мм, л/у в средостении, единственный метастаз в печени (рис. 4).

Учитывая стадию заболевания, возраст, данные гистологического заключения, данные обследования, 11.12.2017 в рамках исследования ComPLEment-1 больной начата 1-я линия терапии по схеме: рибоциклиб 600 мг/сут с 1 по 21-й день и летрозол 2,5 мг ежедневно. Спустя 4 мес терапии зарегистрирован частичный регресс заболевания в виде уменьшения размера первичной опухоли и регресса более чем на 50% метастатических очагов (рис. 5).

На фоне приема комбинации препаратов у больной отмечена лишь гематологическая токсичность (нейтропения 2 и 3-й степени). При этом длительность побочных эффектов была менее 7 дней, что не потребовало изменения дозы препарата или назначения сопутствующей терапии.

На сегодняшний день больная продолжает прием препаратов без клинически значимых осложнений с положительной динамикой в виде регресса опухоли.

Клинический случай 3

Т.В.Гармарник

Пациент К., мужчина 1984 года рождения. В 2012 г. обратился в ГБУЗ КО КОКОД с жалобами на наличие опухоли в левой грудной железе. В апреле 2012 г. выполнена ампутация левой грудной железы. Гистологическое заключение: структура опухоли соответствует типу инфильтрирующего протокового рака 2-й степени злокачественности рТ4NхM0 IIIb.

В мае 2012 г. пациент К. направлен на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, где в мае 2012 г. выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц. При гистологическом заключении и пересмотре гистологических блоков из ГБУЗ КО КОКОД выявлены патологические разрастания тканей, соответствующие протоковому инфильтрирующему раку 2-й степени злокачественности. Диагностированы рубцовые изменения в коже, в клетчатке выявлены липогранулемы совместно с гигантскими многоядерными клетками. В 2 лимфоузлах (л/у) из 6 определены метастазы рака. РЭ 5 баллов, ПР 0 баллов, HER2 0 Ki-67 43%.

С июля по октябрь 2012 г. в ГБУЗ КО КОКОД проведено 5 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме FAC (доксорубин 100 мг внутривенно капельно 1 доза, циклофосфан 1000 мг внутривенно 1 доза, фторурацил 750 мг внутривенно капельно 1 доза – 1 раз в 21 день) с последующим переходом на адъювантный режим эндокринной терапии тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ежедневно. С 26 ноября 2012 по 29 декабря 2014 г. пациент К. находился в процессе адъювантной гормонотерапии. 30 декабря 2014 г. больной самостоятельно отменил прием тамоксифена по семейным обстоятельствам в связи с планированием ребенка.

Через 2,5 года выявлено прогрессирование заболевания. В апреле 2017 г. пациент обратился в ГБУЗ КО КОКОД с жалобами на появление множественных внутрикожных образований различных локализаций: на передней грудной, брюшной стенке; на спине; в области нижнего века справа. Больной также отмечал незначительную одышку при физической нагрузке.

По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлен левосторонний экссудативный плеврит с уровнем выпота до переднего отрезка седьмого ребра. При биопсии внутрикожных образований по данным морфологического исследования подтверждены метастазы инвазивного рака грудной железы, неспецифического типа, 3-й степени злокачественности. ЭР 8, ПР 0, HER2 1+, Ki-67 90%.

Принимая во внимание нарастание одышки в динамике, принято решение о назначении инфузий доцетаксела в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день на фоне стандартной премедикации дексаметазоном в дозе 8 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 3 дней после каждого курса.

После 2 курсов химиотерапии 4 июля 2017 г. был выполнен контрольный осмотр. По данным обследования со стороны метастатических очагов в коже передней грудной, брюшной стенки, спины, нижнего века – без положительной динамики, размеры очагов прежние (от 1,0 до 1,5 см в диаметре). Сохранялась умеренная одышка при незначительной физической нагрузке.

Больной отказался от продолжения химиотерапии, так как субъективно не отмечал эффекта от лечения.

4 июля 2017 г. пациенту К. было предложено участие в клиническом исследовании IIIb фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации рибоциклиб (LEE011) + летрозол в расширенной популяции пациентов SLEE011A2404 (NCT02941926), и 5 июля 2017 г. подписано информированное согласие о включении пациента в протокол.

Рис. 6. Выявление таргетных очагов на этапе скрининга, июль 2017 г.: а – МСКТ области грудной клетки и костей черепа; б – остеосцинтиграфия на этапе скрининга.

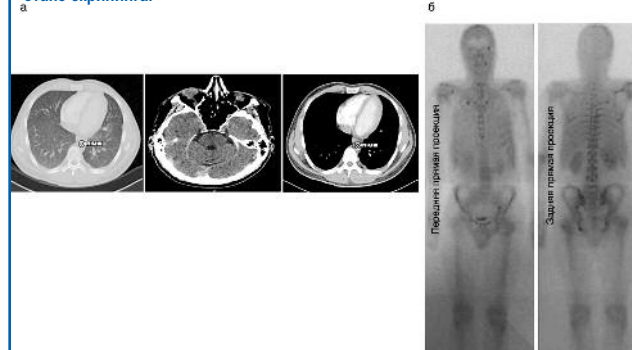


Рис. 7. МСКТ, октябрь 2017 г.: а – метастазы в сегментах S4–5 и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.

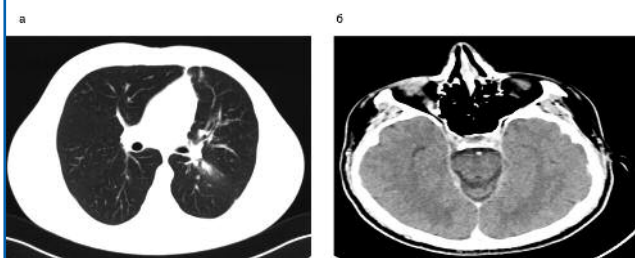


Рис. 8. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. МСКТ, декабрь 2017 г.: а – метастазы в сегментах S4–5 левого легкого и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.

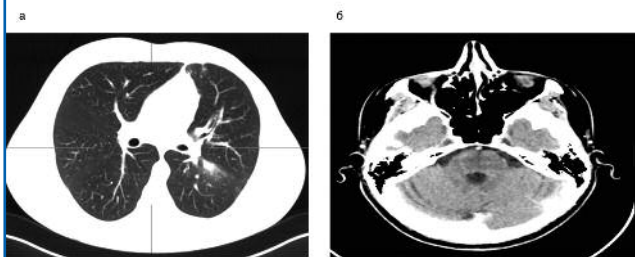
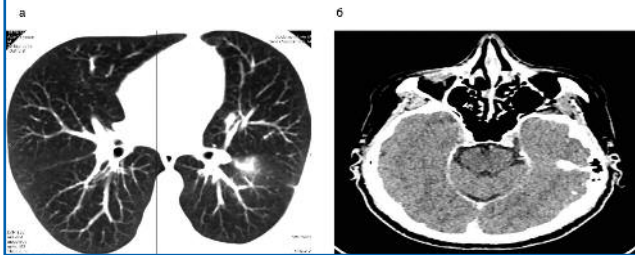


Рис. 9. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. Мультиспиральная компьютерная томография. Март 2018 г. а – метастазы в сегментах S4-5 левого легкого и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.



На этапе скрининга по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) области орбит, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, органов малого таза (10 июля 2017 г.) было выявлено 14 метастазов в легкие с обеих сторон от 3 до 5 мм с максимальными размерами в S10 нижней доле левого легкого (размер 10×19×13 мм) и на границе S4–S5 левого легкого (размеры узла 12×10×11 мм); рис. 6, а. Диагностированы множественные внутрикожные метастазы: в передне-нижних отделах клетчатки правой орбиты определяется узел размером 21×22×21 мм, в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа определен узел 12×19×17 мм, супраумбиликально слева выявлен узел с инфильтрацией кожи 16×5 мм.

По данным остеосцинтиграфии визуализирована картина множественного очагового поражения костей скелета. Отмечены очаги патологической гиперфиксации РФП в проекциях: лобной кости, первого ребра справа (передний отрезок), седьмого ребра слева (задний отрезок), грудного отдела позвоночника (Th7), костей таза (левой седалищной, подвздошной); рис. 6, б. Однако с учетом отсутствия рентгенологического подтверждения метастатического характера очагов патологической гиперфиксации РФП в костях принято решение не выставлять в основной диагноз метастазы в кости.

С 12 июля 2017 г. пациент К. начал прием исследуемой терапии по схеме: рибоциклиб (LEE011) в дозе 600 мг перорально ежедневно с 1 по 21-й день цикла совместно с летрозолом в дозе 2,5 мг перорально ежедневно непрерывно длительно. Начиная со 2-го цикла лечения в целях контроля уровня синтеза гормонов назначена эндокринотерапия гозерелином в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней.

По данным первой оценки эффективности и безопасности терапии комбинации рибоциклиб + летрозол после 3 циклов лечения сумма максимальных размеров таргетных очагов уменьшилась на 79% в сравнении с данными от 10 июля 2017 г., в динамике новых очагов не появилось, что соответствует частичному ответу на проводимую терапию.

Результаты МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза по оценке RECIST 1.1 представлены на рис. 7.

Контролируемые очаги:

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 14×17×16 мм (было 21×22×21 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 10×19×13 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел размером 7×8×7 мм (было 12×10×11 мм);
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел размером 11×15×11 мм (было 12×19×17 мм);
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел размером 7,8×8×8 мм (было 16×25 мм).

Неконтролируемые очаги:

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Пациент продолжил участие в протоколе CLEE011A2404 (NCT02941926). На 5-м цикле лечения был выявлен эпизод бессимптомной гепатотоксичности 2-й степени тяжести, что выражалось в повышении уровней печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 160,8 Ед/л и аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 69,0 Ед/л (1-я степень тяжести). Решение нежелательного явления заняло 5 дней (3.11.2017–8.11.2017) и потребовало временное прекращение приема рибоциклиба в сочетании с гепатопротекторной терапией адеметионом в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально. 8 ноября 2017 г. выполнен контрольный анализ биохимии крови, подтвердивший нормализацию уровней АЛТ (48,9 Ед/л) и АСТ (21,6 Ед/л). Гепатопротекторная терапия была отменена с 9 ноября 2017 г. Впоследствии нежелательных явлений на фоне приема исследуемой терапии не отмечалось.

По данным контрольного обследования от 26 декабря 2017 г., эффект терапии комбинацией рибоциклиб + летрозол + гозерелин продолжал нарастать. После 6 циклов лечения сумма максимальных размеров таргетных очагов уменьшилась на 50% в сравнении с данными от 3 октября 2017 г., в динамике новых очагов не появилось, что соответствует продолжению развития частичного ответа на проводимую терапию. Токсичность лечения не выражена.

Результаты МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза по оценке RECIST 1.1 представлены на рис. 8.

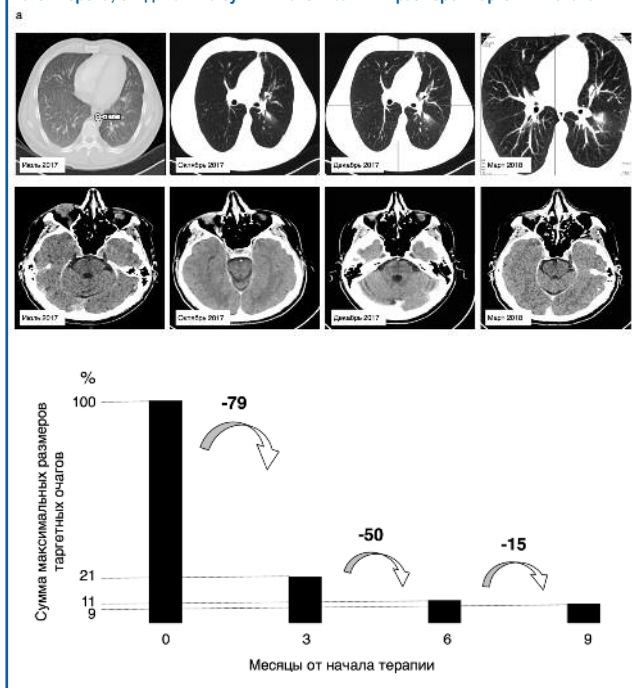
Контролируемые очаги:

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 12×13×7 мм (было 14×17×16 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 6×6×5 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел регрессировал (было 7×8×7 мм);
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел регрессировал (было 11×15×11 мм);
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел 7,8×8×8 мм (было 7,8×8×8 мм).

Неконтролируемые очаги:

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Рис. 10. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. 9 мес лечения. а – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и костей черепа; б – динамика суммы максимальных размеров целевых очагов.



Участие в протоколе продолжено. Нежелательных явлений не наблюдалось.

После 9 циклов исследуемой терапии рибоциклиб + летрозол + гозерелин сумма максимальных размеров целевых очагов уменьшилась на 15% в сравнении с данными от 26 декабря 2017 г. (вторая оценка эффективности и безопасности), в динамике новых очагов не появилось, что соответствует стабилизации заболевания в результате проводимой терапии (рис. 9).

Данные МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, органов малого таза 20.03.18 по оценке RECIST 1.1 зафиксированы на рис. 10.

Контролируемые очаги:

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 8×9×7 мм (было 12×13×7 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 6×6×5 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел не определяется;
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел не определяется;
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел размером 7,8×8×8 мм (было 7,8×8×8 мм).

Неконтролируемые очаги:

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Пациент К. продолжает получать исследуемую терапию комбинации рибоциклиб + летрозол + гозерелин, отмечает значительное улучшение самочувствия, отсутствие одышки и регрессию внутрикожных образований. Нежелательных явлений по настоящее время не наблюдается. Таким образом, у больного, у которого прогрессирование заболевания с развитием висцеральных метастазов наступило всего лишь через 2,5 года после самостоятельного окончания адъювантной терапии, получившего в 1 линию метастатического поражения химиотерапию с верифицированным отсутствием эффекта, наблюдается быстрое и продолжительное развитие частичного ответа по всем очагам заболевания без выраженной токсичности от лечения и купировании болевого синдрома при приеме исследуемой терапии.

Клинический случай 4

Д.М.Пономаренко

Пациентка М., женщина 1968 года рождения. В январе 2015 г. обратилась в ГБУЗ ООД г. Иркутска с жалобами на наличие опухоли в левой молочной железе. В феврале 2015 г. выполнена трукатат-биопсия опухоли левой молочной железы. Гистологическое заключение: в 2 трукатат-биоптатах из молочной железы рост инвазивной карциномы неспецифицируемой 2-й степени злокачественности pT1N0M0.

Сопутствующий диагноз: эндометриоз, миома матки.

В марте 2015 г. при иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах в инвазивной карциноме молочной железы выявлена позитивная экспрессия прогестерона и эстрогена (PR+ в 90% клеток; ER+ в 90% клеток) и негативная HER2/neu 0.

В апреле 2015 г. выполнена радикальная резекция левой молочной железы.

Гистологическое исследование: сектор левой молочной железы размером 4×2,5×3,5 см, отдельно клетчатка подмышечной области. В центре сектора – плотный опухолевый узел 1,5×1,5 см с четкими границами. В нем структуры инвазивной карциномы неспецифицируемого типа 3-й степени злокачественности. В клетчатке 3 л/у обычного строения, №31915/15 отдельно прислан л/узел 0,7×0,4 см обычного строения.

С мая по июнь 2015 г. проведена дистанционная гамма-терапия. Облучение на аппарате АГАТ-РМ, РОКУС-АМ, классическим фракционированием, разовая очаговая доза 2 Гр, на левую молочную железу до СОД 50 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно.

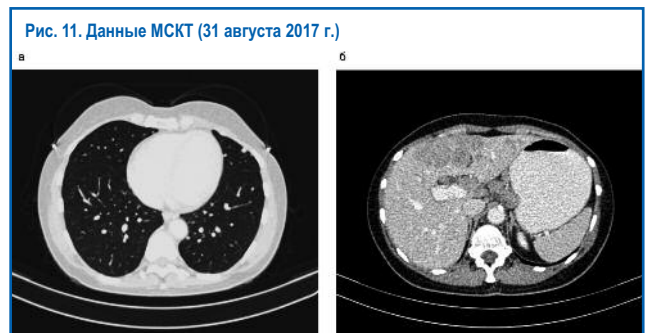
С июля 2015 г. – эндокринотерапия (тамоксифен 20 мг/сут).

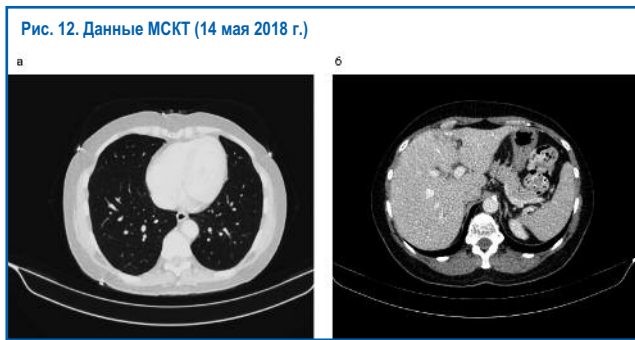
Через 2 года, в июне 2017 г., у пациентки появились жалобы на боли в грудной клетке в области грудины, правой лопатки, боли и тяжесть в правом подреберье, общую слабость, одышку при физической нагрузке, которые постепенно нарастали. По поводу болей в июле 2017 г. начала регулярный прием целекоксиба.

В августе 2017 г. пациентка М. обследована по поводу появившихся жалоб, и выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в легкие, печень, кости. В связи с генерализацией процесса тамоксифен в адъювантном режиме отменен и назначены анастрозол и золедроновая кислота.

С 5 сентября 2017 г. пациентке М. начато лечение в рамках клинического исследования 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации в расширенной популяции пациентов CLEE011A2404 (NCT02941926): рибоциклиб (LEE011) в дозе 600 мг перорально ежедневно с 1 по 21-й день цикла совместно с летрозолом в дозе 2,5 мг перорально ежедневно непрерывно длительно. Начиная со 2-го цикла лечения в целях контроля уровня синтеза гормонов назначена эндокринотерапия гозерелином в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней. Дополнительно – золедроновая кислота 4 мг внутривенно каждые 4 нед, гозерелин 3,6 мг подкожно в живот каждые 4 нед, подписано информированное согласие о включении пациента в протокол.

На этапе скрининга по данным МСКТ органов грудной и брюшной полостей, органов малого таза (31 августа 2017 г.)





данные соответствовали метастатическому раку молочной железы, киста левого яичника (рис. 11).

МСКТ легких и средостения 31.08.2017. В грудине практически на всем протяжении определяются множественные очаги деструкции, которые сливаются между собой. Слева в подмышечной области единичный л/у размером 10×18 мм. С обеих сторон по легочным полям определяются множественные очаговые образования округлой формы размером от 2 до 8 мм в диаметре по всем сегментам и не подлежат счету. Справа парамедиастинально определяется единичный увеличенный л/у размером 20×12 мм и слева в корне л/у до 21×14 мм.

МСКТ органов брюшной полости 31.08.2017. В паренхиме печени в 2, 3, 4, 8-м сегментах определяются образования округлой формы с нечеткими контурами размером от 5 мм. В 4-м сегменте слившиеся в конгломерат образования размером 42×69 мм.

По данным клинических исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови от 31 августа 2017 г.) клинически значимых отклонений не выявлено.

Репродуктивный статус: беременности – 9, роды – 1, аборт – 8. Дата последней менструации – август 2016 г., пациентка в периоде менопаузы.

Анализ крови на хорионический гонадотропин человека β (беременность) от 31 августа 2017 г.: результат отрицательный.

Электрокардиография в 12 отведениях 31 августа 2017 г.: QT корригирует по формуле Фридерика 380 м/с, частота сердечных сокращений 72 уд/мин.

По данным остеосцинтиграфии от 4 сентября 2017 г. визуализированы множественные очаги гиперфиксации в костях, картина соответствует метастатическому поражению костей скелета.

Лечение в конце 1-го цикла осложнилось нейтропенией 4-й степени, без признаков инфекционных осложнений. В связи этим потребовалась временная отмена терапии рибоциклибом в дозе 600 мг. Прием возобновлен 6 октября 2017 г. после разрешения нейтропении. Доза рибоциклиба редуцировалась до 400 мг.

Последующие 2, 3 и 4-й курсы: рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг осложнялись кратковременными (менее 7 дней) бессимптомными нейтропениями 3-й степени, без признаков инфекции. Коррекции дозы рибоциклиба не требовалось.

По данным первой оценки эффективности и безопасности терапии комбинации рибоциклиб + летрозол + гозерелин после 3 циклов лечения отмечаются появление новых очагов, уменьшение размеров и стабилизация ранее выявленных.

МСКТ легких и средостения 28.11.2017. В грудине практически на всем протяжении определяются множественные очаги деструкции, которые сливаются между собой, разрушая ее на всем протяжении, в размерах деструкция не изменилась. По верхнему контуру Th4 – очаг деструкции до 10×8 мм с разрушением замыкательной пластинки. Подмышечный л/у слева, ранее описанный размером 20×10 мм, стал 12×9 мм, рядом появился л/у до 6 мм. Множественные очаговые образования от 2 до 8 мм в диаметре по легочным полям с обеих сторон не изменили свои размеры, но стали менее четкие и менее плотные. В корнях увеличенных л/у не выявлено. Справа парамедиастинально определяется единичный увеличенный л/у размером

16×12 мм, ранее описанный 20×12 мм, и слева в корне л/у до 16×9 мм, ранее 21×14 мм.

МСКТ органов брюшной полости 28.11.2017. В паренхиме печени в 2, 3, 4, 8-м сегментах – образования округлой формы с нечеткими контурами размерами от 5 мм. В 4-м сегменте слившиеся в конгломерат образования 62×37 мм (69×54 мм 31.08.2017). В 3-м сегменте образование, лежащее отдельно, – 31×20 мм (27×20 мм 31.08.2017). По ходу гепатодуоденальной связки и в воротах печени визуализируются множественные увеличенные л/у до 16 мм.

С 5 по 10-й курс: рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг – признаков гематологической токсичности не было отмечено.

За время лечения болевой синдром значительно уменьшился. С апреля 2018 г. пациентка М. прекратила прием цецекоксиба.

По последним данным оценки эффективности терапии комбинации рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг МСКТ грудной и брюшной полостей, органов малого таза от 14 мая 2018 г., достигнута стабилизация опухолевого процесса (рис. 12).

МСКТ легких и средостения 14.05.2018. В грудине (рукоятке, теле, мечевидном отростке) сохраняются множественные очаги деструкции без видимой динамики. В теле Th4 сохраняется очаг деструкции прежнего размера – 10 мм в диаметре. В паренхиме легких сохраняются множественные очаговые уплотнения округлой формы размером от 1 до 6 мм в диаметре (ранее до 9 мм), в динамике отмечается уменьшение размеров большей части очагов. Медиастинальные л/у размером до 9 мм в диаметре (ранее единичные паратрахеальные, парааортальные до 14 мм), отмечается уменьшение размеров в динамике. В динамике отмечается уменьшение размеров бронхопульмонального л/у слева до 9 мм (ранее до 15 мм) в диаметре.

МСКТ органов брюшной полости 14.05.2018. В сравнении с исследованием от 19.02.2018 отмечается уменьшение размеров части образований в паренхиме печени: в 4-м сегменте субкапсулярно до 36×22 мм (ранее 46×30 мм), 8-м сегменте – до 8 мм (ранее 11 мм) в диаметре, образования во 2, 3-м сегментах достоверно не визуализируются. В динамике отмечается увеличение размера образования в 8-м сегменте до 16 мм (ранее до 9 мм) в диаметре. Образование в 4-м сегменте с наличием обызвествлений. В воротах печени визуализируются обызвествленные л/у до 16 мм.

Пациентка М. продолжает получать исследуемую терапию комбинации: рибоциклиб в редуцированной дозе + летрозол + гозерелин + золедроновая кислота, отмечает значительное улучшение самочувствия, отсутствие одышки и регрессию внутрикожных образований. Нежелательных явлений по настоящее время не наблюдается. Таким образом, у больной, у которой прогрессирование заболевания с развитием висцеральных и костных метастазов наступило всего лишь через 2 года на фоне адьювантной гормонотерапии, наблюдается развитие частичного ответа по всем очагам заболевания, с управляемым профилем выраженной токсичности от лечения и купированием болевого синдрома при приеме исследуемой терапии.

Клинический случай 5

А.Е.Орлов, Ю.В.Косталанова, Ю.Ю.Макарычева, А.А.Нижегородцева

07.08.2017 на прием в отделение химиотерапии обратилась пациентка 1980 года рождения (37 лет) с жалобами на наличие множественных образований в мягких тканях передней стенки грудной клетки, опухоли в правой молочной железе, боль около пупка слева, общую слабость 1-й степени, одышку при умеренной физической нагрузке.

Анамнез настоящего заболевания: считает себя больной с июля 2015 г., когда впервые самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе. В лечеб-

но-профилактическое учреждение по месту жительства за медицинской помощью обратилась в августе 2015 г. Обследование и лечение были проведены в ГБУЗ «Сызранская ЦГБ».

18.09.2015: секторальная резекция левой молочной железы, гистологическое заключение – инвазивный протоковый рак.

С 28.09.2015 по 30.10.2015 – лучевая терапия: на левую молочную железу до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр, парастернальное поле – СОД до 44 Гр, надключично-подключично-подмышечное поле – СОД до 40 Гр.

24.11.2015: радикальная мастэктомия слева.

С 28.12.2015 по 16.06.2016: 6 циклов адьювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфан 600 мг/м² в 1 и 8-й день, метотрексат 40 мг/м² в 1 и 8-й день, фторурацил 600 мг/м² в 1 и 8-й день каждые 28 дней).

Впервые обратилась в ГБУЗ СОКОД 23.11.2016.

При осмотре 23.11.2016 – жалоб нет. Обследована по месту жительства. Данных за прогрессию нет.

Пересмотр гистологических препаратов в ГБУЗ СОКОД за 2015 г.: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, G2, на фоне атипической протоковой гиперплазии. 2164-67 – л/у без метастазов, 2173-74 – метастаз рака в 1 (из 4) л/у.

28.11.2016: при пересмотре иммуногистохимического исследования в ГБУЗ СОКОД – ЭР 7, ПР 4, HER2 1+.

С марта 2017 г. пациентка обнаружила несколько образований в области послеоперационного рубца. Обратилась в поликлинику по месту жительства в апреле 2017 г., направлена в ГБУЗ СОКОД.

При осмотре 18.05.2017: правая молочная железа без особенностей, сосок не втянут, выделений нет, пальпаторно образований не выявлено, отмечается гиперэстезия кожи правой молочной железы. Ниже и выше послеоперационного рубца определяются множественные образования (до 10 штук) с признаками воспаления, размерами по 5–6 мм в диаметре, болезненные при пальпации (рис. 13).

25.05.2017 при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки рентген-картина метастаза в плевру слева.

25.05.2017 выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез. Заключение: данных за метастазы не выявлено. Состояние после мастэктомии слева. Послеоперационная серома и липогранулема (выше послеоперационного рубца). Состояние после секторальной резекции справа. Визуализируемый подмышечный л/у слева. Визуализируемый интрамаммарный л/у справа.

25.05.2017 выполнено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: данных за метастазы не выявлено.

12.07.2017 КТ органов грудной клетки. Заключение: состояние после радикальной мастэктомии, полихимиотерапии. По КТ-картине на фоне фиброзных изменений нельзя исключить метастазы в левую подмышечную область. Очаговое образование плевры слева, нельзя исключить метастазы. Левосторонний плевральный выпот. Лимфаденопатия единичного аортолегочного л/у.

12.07.2017 под УЗ-контролем выполнена трепанбиопсия мягких тканей грудной стенки слева (в структуре грудной мышцы над послеоперационным рубцом гипохогенное образование с неровными нечеткими контурами толщиной до 16,5 мм на протяжении от парастеральной линии до среднеключичной неоднородной структуры).

12.07.2017 выполнена под УЗ-контролем тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований. Цитологическое заключение от 14.07.2017: 1, 2, 3, 4 – комплексы низкодифференцированного рака, 5 – реактивно измененные клетки мезотелия.

Гистологическое заключение от 18.07.2017: инвазивная карцинома.

Иммуногистохимическое исследование от 21.07.2017: ЭР 8, ПР 6, HER2 1+.

Установлен диагноз: рак левой молочной железы pT2N1M0G2, 2A стадия. Комплексное лечение в 2015–2016 гг. (секторальная резекция левой молочной железы, лучевая терапия, радикальная мастэктомия слева 24.11.2015, 6 циклов адьювантной химиотерапии). Прогрессия заболевания с мая

2017 г. – множественные метастазы в мягкие ткани передней стенки грудной клетки слева, правую молочную железу, левую подмышечную область, прямую мышцу живота слева, плевру слева. Экссудативный плеврит слева.

Анамнез жизни. Гинекологический анамнез: беременности – 3, роды – 1. Менструальный цикл с 12,5 лет, менструальный цикл регулярный, менструации умеренные, безболезненные.

Хирургические вмешательства в анамнезе: операция по поводу внематочной беременности в 2009 г. Операции по основному заболеванию.

Сопутствующие заболевания:

- Постмастэктомический синдром (10 декабря 2015 г.): проявляется во вторичной лимфопатии недостаточности левой верхней конечности, лимфостаз 1-й степени левой верхней конечности, лечения не требует.
- Варикозная болезнь нижних конечностей (по данным цветного доплерографического картирования от 12.07.2017). Клинических проявлений заболевания нет, лечения не требует.
- Деформирующий остеоартроз левого плечевого сустава 1-й степени (15 сентября 2016 г.). Клинически не проявляется, лечения не требует.
- Вирусный гепатит В.

Наружное обследование:

- Общесоматический статус по шкале ECOG=1.
- Общее состояние большой удовлетворительное.
- Масса тела 75 кг, рост 165 см, BSA=1,85 м²

Локальный статус: слева определяется послеоперационный рубец 28,0 см, вокруг послеоперационного рубца на коже и в мягких тканях передней грудной стенки слева – множественные образования с неровными контурами размерами от 0,5 до 2,0 см, определяются отек и инфильтрация кожи передней грудной стенки слева. В левой подмышечной области пальпируется опухолевидное образование до 3,0 см, плотной консистенции, спаяно с окружающими тканями, болезненное при пальпации.

Правая молочная железа отечна, инфильтрирована, гипертрофирована, на границе наружных квадрантов определяется образование, мягкоэластической консистенции, размером до 6,0×3,0 см, болезненное при пальпации.

08.08.2017 выполнена КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением (йодгексол 350–100 мл внутривенно болюсно).

Заключение. Состояние после радикальной мастэктомии слева по поводу метастазов в левую подмышечную область, грудную стенку слева, прямую мышцу живота слева, плевру слева, подвздошную кость слева. Опухоль (метастазы?) правой молочной железы. Левосторонний плевральный выпот. Лимфаденопатия ворот печени, подозрение на метастазы единичного аортолегочного л/у.

Целевые измеряемые очаги:

- 1) образование в левой подмышечной области – 25×19 мм;
- 2) образование в структуре большой грудной мышцы слева – 37×27 мм;
- 3) образование в правой молочной железе – 61×30 мм;
- 4) образование костальной плевры слева – 14×9 мм.

Сумма максимальных размеров измеряемых очагов – 137 мм.

Неизмеряемые очаги: множественные метастазы в кожу и мягкие ткани передней грудной стенки, метастаз в прямую мышцу живота, метастазы в подвздошную кость.

Результаты лабораторных исследований на момент начала исследуемой терапии:

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1,5×10⁹/л (АЧН 3,43×10⁹/л).
- Количество тромбоцитов – ≥ 100×10⁹/л (количество тромбоцитов 259×10⁹/л).
- Гемоглобин – ≥ 9,0 г/дл (гемоглобин 15,89 г/дл).
- Калий 4,70 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрий 135 ммоль/л (норма 135–145 ммоль/л), магний 0,81 ммоль/л (норма 0,7–1,15 ммоль/л), кальций (с поправкой по альбумину сыворотки) – 2,35 ммоль/л (норма 2,2–2,6 ммоль/л).

Рис. 13. До начала терапии.

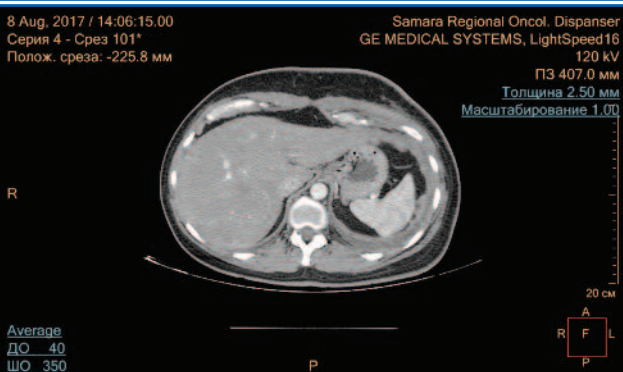
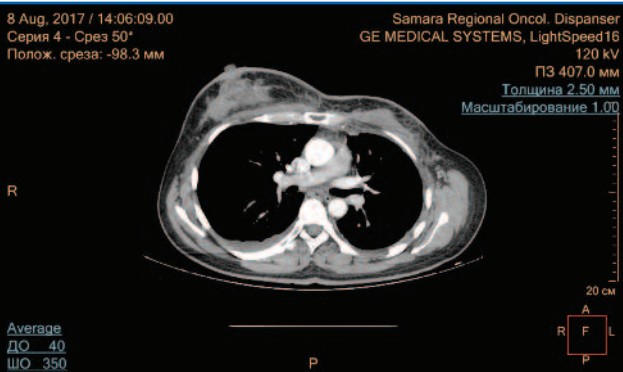
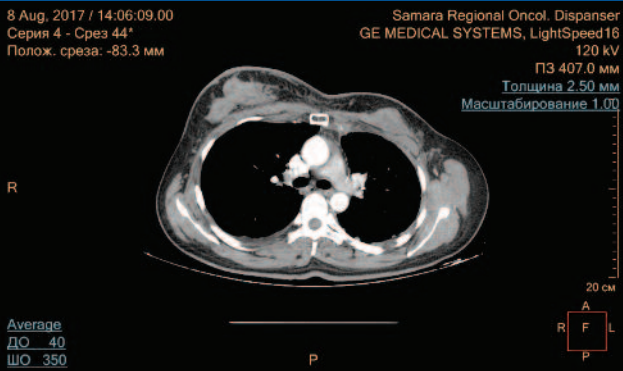
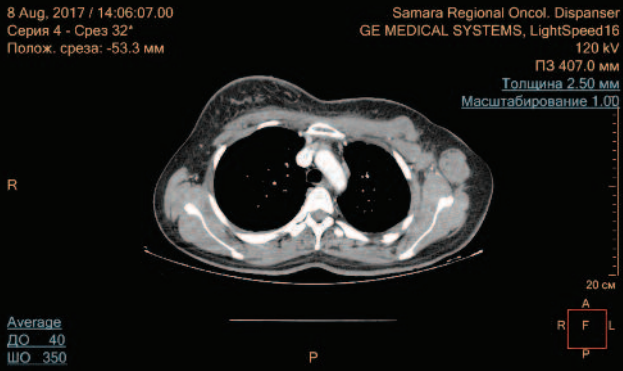
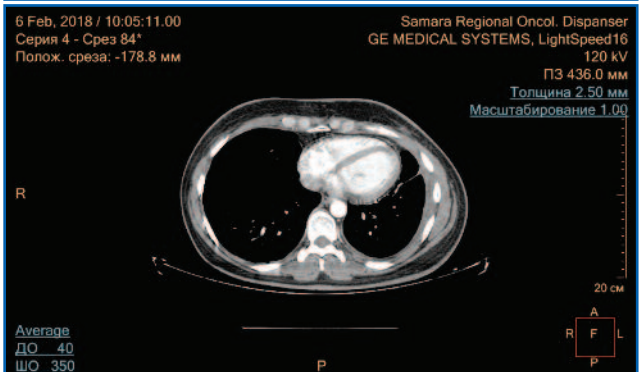
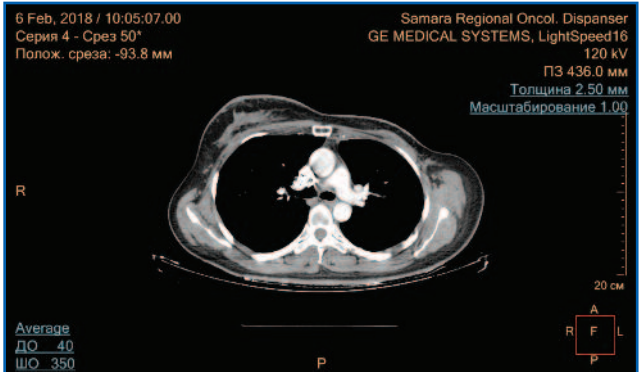
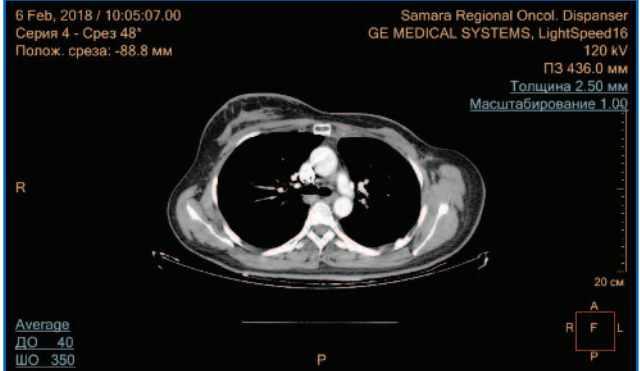
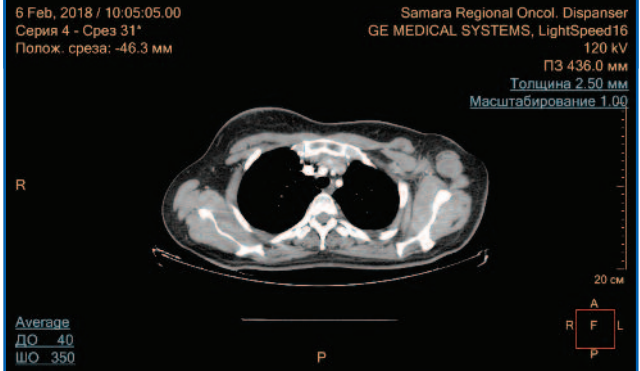
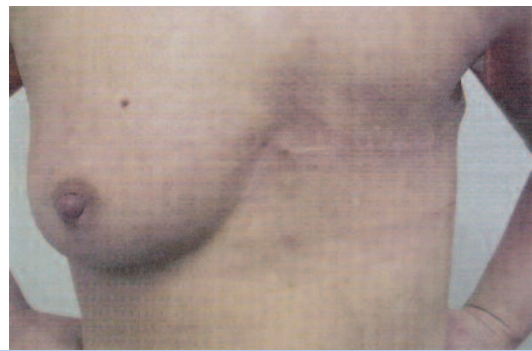


Рис. 14. После 6 курсов терапии.



- Международное нормализованное отношение (МНО) – $\leq 1,5$ (МНО 0,99).
 - Креатинин сыворотки – $< 1,5$ мг/дл (креатинин сыворотки крови – 72,20 мкмоль/л).
 - АЛТ – 101 Ед/л (норма 10–42 Ед/л), АСТ – 89,3 Ед/л (норма 10–42 Ед/л).
 - Билирубин общий – 16,10 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л).
- Результаты ЭКГ в 12 отведениях:
- Интервал QT_c – < 450 мс (интервал QT_c – 370 мс).
 - Частота сердечных сокращений в покое – 98 уд/мин.

С 24.08.2017 больная начала эндокринную терапию (инъекции гозерелина 1 раз в 28 дней, прием препарата летрозол по 1 таблетке – 2,5 мг) и исследуемую терапию (рибоциклиб по 600 мг с 1 по 21-й день, каждый 28-дневный цикл) в рамках клинического исследования IIIb фазы ComPLEment-1 (NCT02941926).

В процессе исследуемой терапии у данной пациентки наблюдались следующие нежелательные явления: нейтропения 1–2-й степени, тромбоцитопения 1-й степени клинически не проявлялись, лечения не требовали, исследуемая терапия не прерывалась. Трижды отмечалась нейтропения 3-й степени. Наблюдалась после 1, 2 и 4-го циклов, клинически не проявлялась, терапия исследуемым препаратом временно приостанавливалась. Через 5 дней производился контроль общего анализа крови, нейтропения разрешалась самостоятельно, исследуемая терапия возобновлялась без редукции дозы. Показатели АЛТ и АСТ на протяжении всего лечения находятся в пределах 1,5–2,5 верхней границы нормы – ВГН (т.е. практически на исходном уровне), не достигали уровня G2 (3–5 ВГН).

Однократно развилось рожистое воспаление левой верхней конечности 1-й степени, была назначена антибактери-

альная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота 500+125 мг), исследуемая терапия не прерывалась, редукции дозы не проводилось.

По данным контрольного обследования после 6 циклов исследуемой терапии – частичный ответ.

06.02.2018 проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Заключение. Состояние после радикальной мастэктомии слева по поводу метастазов в левую подмышечную область, грудную стенку слева, прямую мышцу живота слева, плевру слева, положительная динамика. Метастазы в кости по КТ-картине, положительная динамика в виде склерозирования. Левосторонний плевральный выпот с динамикой уменьшения. Лимфаденопатия ворот печени с динамикой уменьшения размеров.

Целевые измеряемые очаги:

- 1) образование в левой подмышечной области – 19×13 мм;
- 2) образование в структуре большой грудной мышцы слева – 29×12 мм;
- 3) образование в правой молочной железе – не определяется;
- 4) образование костальной плевры слева – не определяется.

Сумма максимальных размеров измеряемых очагов – 48 мм. Сумма максимальных размеров измеряемых очагов (baseline) – 137 мм. Оценка ответа по таргетным очагам – частичный ответ.

Неизмеряемые очаги: множественные метастазы в кожу и мягкие ткани передней грудной стенки – сохраняются, однако прослеживается положительная динамика (рис. 14), метастаз в прямую мышцу живота – сохраняется, метастазы в подвздошную кость – сохраняются. Оценка ответа по не-таргетным очагам – стабилизация. Новых очагов не выявлено. Общий ответ – частичный ответ.

Сведения об авторах

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отд-ния клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: drfrolova@yandex.ru

Кочеткова Яна Игоревна – ординатор отд-ния клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: vchubenko@me.com

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, мл. научн. сотрудник НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», зав. отд-нием биотерапии СПб КНПЦСВМП(о)

Гармарник Татьяна Валерьевна – зав. дневным стационаром отд-ния противоопухолевой, лекарственной и химиотерапии ГБУЗ КО КОКОД. E-mail: tgarmarnik@mail.ru

Пономаренко Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ ООД. E-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Орлов Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доц. каф. управления качеством в здравоохранении ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештатный специалист по онкологии Минздрава Самарской области

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

Макарьчева Юлия Юрьевна – врач клинический фармаколог, врач-онколог, зав. отд-нием клинической фармакологии ГБУЗ СОКОД

Нижгородцева Александра Анатольевна – врач-онколог отд-ния химиотерапии №2 ГБУЗ СОКОД. E-mail: nijgorodcevaAA@samaraonco.ru