

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

ЛЮМИНАЛЬНОГО HER2-НЕГАТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Статья посвящена новому пероральному таргетному препарату палбоциклибу и его месту в терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Последовательная эндокринотерапия является предпочтительным видом лечения у пациенток этой подгруппы, т.к. существенно улучшает клинические исходы заболевания. Но способность опухоли демонстрировать приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность приводит рано или поздно к прогрессированию заболевания. Открытие роли циклин-зависимых киназ (CDK) в активации пролиферации опухоли и последующее создание первого ингибитора CDK 4-го и 6-го типов палбоциклиба позволило принципиально изменить сложившуюся ситуацию: результаты клинического изучения комбинаций палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом продемонстрировали двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования болезни по сравнению с одной гормонотерапией. Эта стратегия, названная экспертами «терапией прорыва», сочетает в себе доказанную эффективность, хорошую переносимость, позволяет поддерживать высокое качество жизни и должна использоваться у больных с ЭР-позитивным HER2-негативным метастатическим раком молочной железы.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб.

E.V. ARTAMONOVA, MD

Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW STRATEGY FOR DRUG TREATMENT OF LUMINAL HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER

The article deals with the new oral target drug Palbociclib and its place in estrogen-receptor therapy, a positive HER2-negative metastatic breast cancer. Until recently, the consistent endocrine therapy was the primary treatment for the patients of this subgroup, as it significantly improved clinical outcomes of the disease. However, in the vast majority of cases, the tumor demonstrated the acquired, and sometimes the original, hormone resistance, which sooner or later led to failure of treatment and to the progress of the disease. Discovery of the role of cycline-dependent kinases (CDK) in the activation of the tumor proliferation and the subsequent creation of the first inhibitor, CDK 4 and 6 types of Palbociclib, led to a fundamental change in the situation: The results of the clinical examination of the combinations of Palbociclib with Letrozole or Fulvestrant showed doubling of the median survival rate without the disease progress compared to single hormonal therapy. This strategy called Therapy of Breakthroughs combines proven efficiency, good tolerability, maintains a high quality of life and should be used in patients with an al-positive HER2-negative metastatic breast cancer.

Keywords: metastatic breast cancer, therapy, Palbociclib.

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей онкологической патологией среди женского населения в России: в 2015 г. этот диагноз поставлен в 66 621 случае, а прирост заболеваемости за 10 лет составил 31,76% [1, 2]. Около 8% больных РМЖ уже исходно имеют IV стадию заболевания, кроме того, в половине случаев раннего РМЖ в различные сроки после окончания первичного лечения возникают отдаленные метастазы. На ASCO 2016 г. были доложены результаты длительного наблюдения за 46 138 больными с ранним РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов (РЭ). Анализ отдаленных результатов лечения показал, что риск прогрессирования после окончания стандартной 5-летней адъювантной гормонотерапии является весьма существенным, в том числе и при самых ранних стадиях заболевания. Так, для РМЖ T1N0M0 риск развития отдаленных метастазов в период от 5 до 14 лет после опера-

ции составляет 5, 8 и 10% для опухолей 1, 2 и 3-й степени злокачественности соответственно, а риск любого (местного или отдаленного) рецидива – 12, 15 и 17% соответственно [3].

К сожалению, метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. Именно поэтому важнейшей целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества. По данным мета-анализа, 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости (ОВ) больных мРМЖ от начала гормонотерапии 1-й линии составляет 31,1 мес. [4], от начала химиотерапии 1-й линии – 20,7 мес. [4]. По дан-

ным популяционных исследований, только около 20–27% пациенток с мРМЖ живут более 5 лет [5, 6].

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям последнего десятилетия сформировалась концепция восприятия РМЖ как гетерогенного заболевания, состоящего из нескольких, различных по своему прогнозу, клиническому течению и чувствительности к проводимой терапии подвариантов [7, 8]. Основой лекарственного лечения эстроген-рецептор-позитивного (ЭР+ или люминального) HER2-негативного мРМЖ является последовательная гормонотерапия (ГТ) [9]. По сравнению с химиотерапией она характеризуется значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивает сравнимые с химиотерапией показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа [10].

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что риск прогрессирования после окончания стандартной 5-летней адъювантной гормонотерапии является весьма существенным, в том числе и при самых ранних стадиях заболевания

Считается, что клиническое течение ЭР+ мРМЖ является относительно благоприятным, однако это не всегда верно. Так, в исследовании Llombart – Cussac оценили течение ЭР+ HER2- мРМЖ в зависимости от наличия факторов риска, к которым относили безрецидивный интервал менее 24 мес., метастазы в печени или поражение 3 и более органов, а также предшествующую нео/адъювантную терапию таксанами/антрациклинами [11]. Оказалось, что у 37% пациенток с положительным по гормональным рецепторам (ГР+) мРМЖ имеется не менее 2 факторов неблагоприятного прогноза, коррелирующих с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, принято считать, что трижды негативный мРМЖ характеризуется наименьшей продолжительностью жизни, однако показатели общей выживаемости (ОВ) при люминальном и трижды негативном подвариантах мРМЖ в подгруппах с одинаковым количеством факторов риска оказались сопоставимыми: медиана ОВ при наличии 3 факторов риска составила 15,9 мес. и 13,7 мес. соответственно, а при наличии 2 факторов – 22,1 мес. и 24,8 мес. соответственно [11]. Таким образом, по заключению авторов, более 1/3 больных ГР+ мРМЖ имеют агрессивное течение заболевания, сравнимое с течением тройного негативного мРМЖ.

Основной причиной прогрессирования ЭР+ РМЖ считается гормонорезистентность, которая может быть первичной или вторичной (приобретенной). В зависимости от сроков прогрессирования выделяют:

- первичную гормонорезистентность (прогрессирование в течение первых двух лет проведения адъювантной гормонотерапии или в течение 6 мес. любой линии гормонотерапии, проводимой по поводу мРМЖ);
- вторичную гормонорезистентность (прогрессирование в течение следующих после первых двух лет адъюван-

ной гормонотерапии и до 1 года после ее окончания, а также прогрессирование после первых 6 мес. какой-либо линии гормонотерапии мРМЖ) [12].

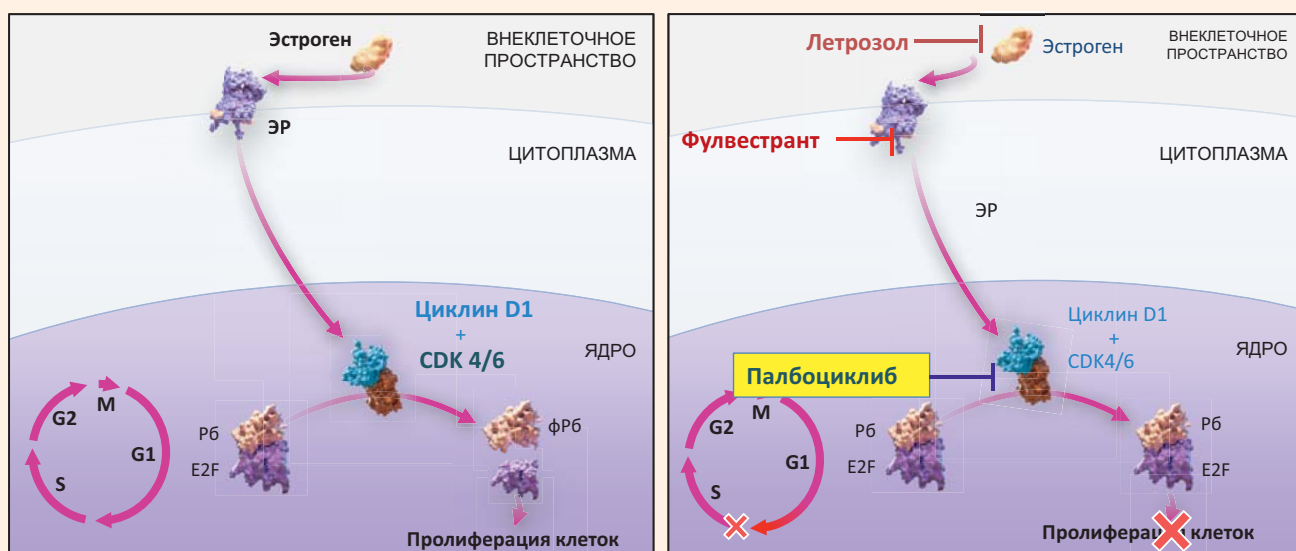
В целом, несмотря на многолетние исследования в области ГТ мРМЖ и создание стройного алгоритма последовательного назначения нескольких (как правило, не менее трех) линий лечения, до последнего времени не удавалось преодолеть определенное «плато» терапевтических возможностей: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)/времени до прогрессирования (ВДП) на любой схеме ГТ 1-й линии колебалась от 6 мес. на тамоксифене до 12 мес. по отдельным исследованиям ингибиторов ароматазы, а медиана ОВ составляла около 3 лет [13–23]. Ситуация начала несколько меняться с появлением ингибитора м-ТОР эверолимуса, который улучшил результаты лечения мРМЖ, резистентного к нестероидным ингибиторам ароматазы: добавление эверолимуса к экземестану по сравнению с одним экземестаном достоверно увеличивало ВБП (отношение риска (ОР) 0,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,54; $p < 0,001$), однако эта стратегия существенно не влияла на ОВ [24]. Настоящим прорывом в области ГТ ЭР+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклин-зависимых киназ. Это открытие было удостоено Нобелевской премии 2001 г. в области медицины [25] и в конечном итоге привело к созданию первого ингибитора циклин-зависимых киназ палбоциклиба, который в комбинации с летрозолом или фулвестрантом принципиально улучшил результаты 1-й и 2-й линий ГТ ЭР+ мРМЖ.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ, ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫЕ КИНАЗЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАЛБОЦИКЛИБА

Потеря контроля за клеточным циклом является одним из неотъемлемых свойств злокачественной опухоли [26], а многочисленные генетические нарушения белков-регуляторов клеточного цикла были описаны при различных видах рака, включая и рак молочной железы [26, 27].

При раке молочной железы с экспрессией рецепторов эстрогенов потеря контроля над CDK4/6 является ключевым механизмом эстроген-независимой активации нижележащих сигнальных путей, поэтому совместная блокада гормональных рецепторов и CDK4/6 представлялась весьма многообещающей

Ключевыми регуляторами клеточного цикла являются циклин-зависимые киназы (CDK) – большое семейство серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Гиперактивация CDK4/6 приводит к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы pRB с последующим высвобождением ранее заблокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации

Рисунок 1. Механизм действия палбоциклиба

- Передача сигнала от эстрогенового рецептора происходит через белки и дальнейшее взаимодействие циклина D1 с CDK4/6 в ядре
- В результате происходит накопление митотических сигналов, достаточное для преодоления контрольной точки перехода

- Палбоциклиб селективно подавляет CDK4/6 и обладает синергизмом с препаратами для гормонотерапии
- Селективное подавление CDK4/6 и арест цикла в G1 эффективно контролируют деление и клеточную пролиферацию

CDK – cyclin-dependent kinase; ER – estrogen receptor; E2F – E2 transcription factor; G – gap; M – mitosis; pRb – phosphorylated retinoblastoma; Rb – retinoblastoma; S – synthesis

ДНК (S) и итоговой клеточной прогрессии [28–30]. При раке молочной железы с экспрессией рецепторов эстрогенов потеря контроля над CDK4/6 является ключевым механизмом эстроген-независимой активации нижежащих сигнальных путей, поэтому совместная блокада гормональных рецепторов и CDK4/6 представлялась весьма многообещающей (рис. 1) [31, 32]. В исследованиях на клеточных линиях ЭР+ РМЖ был подтвержден синергизм двойного ингибирования CDK4/6 и рецепторов эстрогенов [31, 32].

Основоположником и первым представителем нового класса онкологических препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ – стал палбоциклиб (PD-0332991), который представляет собой малую молекулу – обратимый пероральный ингибитор CDK4/6. При доклиническом тестировании на широкой панели клеточных линий рака молочной железы препарат ингибировал рост подвариантов с экспрессией ЭР или амплификацией HER2 [31]. Активность палбоциклиба коррелировала с выраженной блокадой гиперфосфорилирования pRb и последующим арестом чувствительных клеток в фазе G1. В комбинации с тамоксифеном палбоциклиб продемонстрировал не только синергизм, но и эффективность в отношении тамоксифен-резистентных линий РМЖ, что позволяет говорить о возможности преодоления гормонорезистентности [31]. Проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность палбоциклиба в комбинациях с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом, а также с антиэстрогеном фулвестрантом в 1-й и 2-й линиях гормонотерапии ЭР+ мРМЖ.

ПАЛБОЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ЛЕТРОЗОЛОМ В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ ЭР+ МРМЖ

До последнего времени стандартом 1-й линии гормонотерапии ЭР-позитивного HER2-негативного мРМЖ в менопаузе были нестероидные ингибиторы ароматазы летрозол или анастрозол. Поэтому в открытом рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 оценили эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии лечения этой популяции пациенток [33].

В исследование было включено 165 больных ЭР+HER2-мРМЖ в менопаузе, которые ранее не получали никаких видов лечения по поводу метастатической формы болезни. Больные были стратифицированы по длительности безрецидивного интервала и локализации метастазов. В когорту 1 включались пациентки с данными только ИГХ-исследования (PЭ+HER2-), в когорту 2, созданную для оценки влияния биомаркеров, – случаи с амплификацией циклина D1 и/или потерей p16 (INK4A или CDKN2A).

В экспериментальной группе (n = 84) назначали палбоциклиб в стандартном режиме – по 125 мг 1 раз в день в течение 3 нед., затем 1 нед. перерыв и летрозол по 2,5 мг в день ежедневно, в группе контроля – только летрозол (n = 81). Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – частота объективного ответа (ЧОО), клинический выигрыш (КВ), который оценивался как объективный ответ + стабилизация ≥ 24 нед., длительность объективного ответа (ДОО) и общая выживаемость (ОВ).

Необходимо отметить, что во всей популяции один летрозол обеспечил сравнимую с предыдущими иссле-

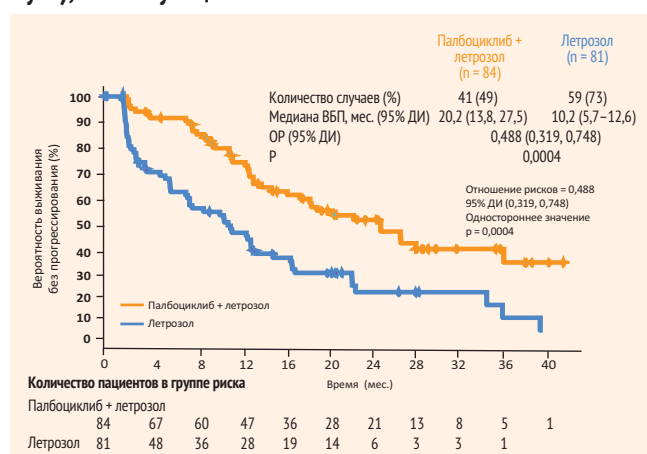
Таблица 1. Палбоциклиб + летрозол vs летрозол в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ в менопаузе: результаты рандомизированного исследования II фазы (эффективность)

	Палбоциклиб + летрозол (n = 84)	Летрозол (n = 81)	ОР р
ВБП медиана (мес.), 95% ДИ			
Вся популяция	20,2 13,8–27,5	10,2 5,7–12,6	ОР* = 0,488 р = 0,0004
Когорта 1 (РЭ+ HER2-), n = 66	26,1 11,2 – не достигнута	5,7 2,6–10,5	ОР* = 0,299 р < 0,0001
Когорта 2 (РЭ+ HER2- INK4A или CDKN2A), n = 99	18,1 13,1–27,5	11,1 7,1–16,4	ОР* = 0,508 р = 0,0046
Клинический выигрыш (ОО + стабилизация ≥ 24 нед.) %			
Вся популяция 95% ДИ*	81% [71–88%]	58% [47–69%]	0,0009

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ОО – объективный ответ

дованиями медиану ВБП, а вот результаты применения комбинации оказались весьма впечатляющими. Добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ привело к двукратному увеличению выживаемости без прогрессирования болезни: во всей популяции медианы ВБП составили 20,2 мес. и 10,2 мес. для комбинация палбоциклиба с летрозолом и одного летрозола соответственно, $p = 0,0004$ (табл. 1, рис. 2). Выигрыш не зависел от экспрессии биомаркеров и реализовывался как в когорте 1 (набрана только по результатам стандартного ИГХ-исследования), так и в когорте 2 (набрана после определения биомаркеров) (табл. 1, рис. 2).

Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в исследовании PALOMA-1 (палбоциклиб + летрозол vs летрозол в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ в менопаузе), вся популяция



Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от добавления палбоциклиба к летрозолу регистрировался во всех подгруппах пациенток независимо от возраста (моложе или старше 65 лет), статуса ECOG (0 или 1), локализации метастазов (висцеральные или только в костях), предшествующей химиотерапии (да/нет) или гормонотерапии (да/нет), а также времени от окончания адъювантного лечения до прогрессирования болезни [33, 34].

Частота объективного ответа была выше на терапии с палбоциклибом по сравнению с одним летрозолом и для всей популяции составила 43% vs 33% ($p = 0,13$), а для популяции с измеряемыми очагами – 55% vs 39% ($p = 0,047$). Добавление палбоциклиба привело к достоверному увеличению пропорции пациенток с клиническим выигрышем от проводимой терапии (81% vs 58%, $p = 0,0009$) (табл. 1). При достижении полного или частичного объективного ответа его длительность в группе палбоциклиб + летрозол была в 2 раза больше, чем при назначении одного летрозола (медиана ДОО 20,3 мес. vs 11,1 мес.). При оценке ОВ отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни в группе комбинированной терапии с абсолютной прибавкой в медиане ОВ 4,2 мес., однако различия не достигли статистической значимости (медианы ОВ 37,5 мес. vs 33,3 мес., ОР = 0,813; $p = 0,42$).

Основными нежелательными явлениями, связанными с палбоциклибом, были нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения, однако случаев фебрильной нейтропении не было зарегистрировано (табл. 2). Тем не менее в связи с нежелательными явлениями в группе палбоциклиб +

Таблица 2. Нежелательные явления в исследовании PALOMA-1 (палбоциклиб + летрозол vs летрозол в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ в менопаузе)

Нежелательные явления, %	Палбоциклиб + летрозол n = 83		Летрозол n = 77	
Степень	3 ст.	4 ст.	3 ст.	4 ст.
Нейтропения	48	17	21	1
Лейкопения	19	0	1	0
Общее недомогание	2	2	1	0
Анемия	5	1	5	1
Тошнота	2	0	1	1
Артралгия	1	0	3	0
Алопеция 1–2-й степени	22		3	
Диарея	4	0	10	0
Приливы 1–2-й степени	21		12	
Тромбоцитопения	2	0		0
Одышка	2	0	1	0
Астения	2	0	0	0
Инфекции верхних дыхательных путей	1	0	0	0

летрозол у 33% пациенток лечение прерывалось (vs 4% в группе летрозола), у 45% пациенток откладывалось начало очередного цикла и в 40% случаев потребовалась редукция дозы. В комбинированной группе зарегистрировано также несколько серьезных нежелательных явлений (эмболия у 3, боль в спине у 2 и диарея у 2 больных).

Таким образом, проведенное исследование показало, что добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ в менопаузе достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни, частоту объективного ответа у пациенток с измеряемыми очагами, продолжительность объективного ответа и частоту клинической пользы. Выигрыш от палбоциклиба регистрируется во всех подгруппах пациенток, а генетические нарушения циклина D1 и p16 не являются предикторами ответа на препарат. Специфическим и наиболее частым нежелательным явлением в комбинированной группе была нейтропения, связанная с влиянием ингибитора CDK4/6 на клетки-предшественники в костном мозге, однако этот побочный эффект был предсказуемым и хорошо управляемым и не приводил к серьезным осложнениям в процессе проведения терапии.

Результаты исследования PALOMA-1 послужили поводом для регистрации палбоциклиба в США в рамках ускоренной процедуры FDA, которая одобрила применение нового препарата в комбинации с летрозолом в качестве первой линии системной терапии распространенного или метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе уже в феврале 2015 г.

Добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ в менопаузе достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни, частоту объективного ответа у пациенток с измеряемыми очагами, продолжительность объективного ответа и частоту клинической пользы

На последнем конгрессе ASCO в 2016 г. были доложены первые результаты аналогичного по дизайну и популяции пациенток многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы PALOMA-2, в котором оценили эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии лечения ЭР+HER2- мРМЖ [35]. В исследование включено 666 больных, которые рандомизированы 2:1 на палбоциклиб + летрозол или плацебо + летрозол. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), клинический выигрыш (КВ), который оценивался как объективный ответ + стабилизация ≥ 24 нед. и безопасность. Представленные результаты соответствовали полученным ранее данным: медиана ВБП была достоверно больше на комбинированной терапии и составила 24,8 мес. vs 14,5 мес. одного летрозола (ОР = 0,58; $p < 0,000001$), ЧОО достигла 42,1% vs 34,7% ($p = 0,031$) для всей популяции пациенток

и 55,3% vs 44,4% ($p = 0,013$) для больных с измеряемыми очагами. Клинический выигрыш также регистрировался чаще в комбинированной группе: 84,9% vs 70,3%, $p < 0,0001$. Основным нежелательным явлением 3 степени была нейтропения, частота которой на терапии с палбоциклибом составила 56,1%, однако фебрильная нейтропения зарегистрирована только в 1,8% случаев.

Результаты проведенных исследований позволяют говорить о комбинации палбоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы как о новом варианте выбора 1-й линии терапии HER2-негативного мРМЖ с положительными эстрогеновыми рецепторами

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют говорить о комбинации палбоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы как о новом варианте выбора 1-й линии терапии HER2-негативного мРМЖ с положительными эстрогеновыми рецепторами.

ПАЛБОЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ФУЛВЕСТРАНТОМ ВО 2-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ ЭР+ мРМЖ

Еще одним перспективным партнером для назначения в комбинации с палбоциклибом является антиэстроген фулвестрант, который широко используется в лечении ЭР+ HER2- мРМЖ. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 оценили эффективность и переносимость комбинации палбоциклиба и фулвестранта по сравнению с одним фулвестрантом у больных ЭР+ HER2- мРМЖ с прогрессированием на предшествующей эндокринной терапии ($n = 521$) [36–38]. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – общая выживаемость (ОВ), частота

Таблица 3. Палбоциклиб + фулвестрант vs плацебо + фулвестрант в терапии ЭР+HER2- мРМЖ с прогрессированием на предшествующей эндокринной терапии: результаты рандомизированного исследования III фазы (эффективность)

	Палбоциклиб + фулвестрант (n = 347)	Плацебо/ фулвестрант (n = 174)	ОР Р
ВБП медиана (мес.), 95% ДИ			
Оценка исследователей (окончательный анализ)	9,5 9,2–11	4,6 3,5–5,6	ОР* = 0,46 $p < 0,001$
Независимая оценка (первый анализ)	Не достигнута	3,7 3,4–7,2	ОР* = 0,27 $p < 0,001$
ЧОО у больных с измеряемыми очагами, %	24,6	10,9	$p = 0,0012$
Клинический выигрыш, %	64,0	36,0	$p < 0,0001$

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

постменопаузе (ОР 0,44 и 0,41 соответственно), что поддерживает применение указанной стратегии в широкой популяции больных ЭР+ мПМЖ. Кроме того, подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество комбинации палбоциклиб/фулвестрант у пациенток с висцеральными и невисцеральными метастазами независимо от чувствительности к предшествующей эндокринной терапии, статуса прогестероновых рецепторов, характера и числа линий предшествующего лечения (на рисунке 5 представлен выигрыш от добавления палбоциклиба к фулвестранту у пациенток, ранее получивших ≥ 1 линии системного лечения по поводу мПМЖ).

Проведенный в исследовании анализ биомаркеров касался оценки мутаций PIK3CA в циркулирующей опухолевой ДНК, а также уровней экспрессии гормональных рецепторов. Ни один из этих показателей не влиял на эффективность комбинации палбоциклиба с фулвестрантом [37]. Кроме того, при анализе циркулирующей опухолевой ДНК изучили мутации ESR1, которые являются одним из механизмов приобретенной гормонорезистентности ЭР+ мПМЖ. Мутации ESR1 были обнаружены в 106 (26,8%) из 395 образцов плазмы (D538G 14,1%, E380Q 8,1%, Y537S 7,3%, Y537N 4,5% и др.), поликлональные мутации – в 10,1% случаев. Интересно, что все 106 пациенток с мутациями ESR1 были предлечены ингибиторами ароматазы, тогда как у больных, получавших только тамоксифен, мутаций не обнаружено. Статус ESR1 оказался фактором неблагоприятного прогноза: медиана ВБП при наличии мутации была меньше по сравнению с диким типом ESR1 (5,7 мес. vs 9,2 мес. соответственно; ОР+1,33; $p = 0,0572$), однако на эффективность палбоциклиба это влияния не оказало: добавление палбоциклиба к фулвестранту обеспечивало достоверный выигрыш в медиане ВБП независимо от наличия или отсутствия мутаций ESR1 [39].

Профиль безопасности палбоциклиба в исследовании PALOMA-3 полностью соответствовал полученным ранее данным. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 251/345 (73%) пациенток комбинированной группы и у 38/172 (22%) пациенток, получающих фулвестрант + плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 или 4 степени были нейтропения (65% vs 1%), анемия (3% vs 2%) и лейкопения (28% vs 1%). При этом частота фебрильной нейтропии оказалась схожей в обеих группах (1% и 1%), а серьезные нежелательные явления при применении палбоциклиба с фулвестрантом регистрировались даже несколько реже (13%) по сравнению с плацебо/фулвестрантом (17%). Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, не отмечено.

Оценка показателей качества жизни, проведенная в исследовании, показала достоверные преимущества комбинации палбоциклиба с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом, особенно в отношении уменьшения болевого синдрома [40]. Авторы делают вывод о том, что включение палбоциклиба увеличивает эффективность лечения и позволяет поддерживать хорошее качество жизни больных соответствующей популяции.

Последующий углубленный анализ безопасности показал, что редукция дозы палбоциклиба в связи с развитием нейтропии 3–4-й степени не приводит к снижению эффективности, а контроль за показателями крови перед началом каждого цикла позволяет безопасно продолжать проводимое лечение [41]. Консолидированные данные по безопасности подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном применении палбоциклиба [42].

Применение комбинации палбоциклиба с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом статистически достоверно и клинически значимо увеличивает ВБП больных ЭР+HER2- мПМЖ с прогрессированием на предшествующей эндокринной терапии

Таким образом, применение комбинации палбоциклиба с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом статистически достоверно и клинически значимо увеличивает ВБП больных ЭР+HER2- мПМЖ с прогрессированием на предшествующей эндокринной терапии. Выигрыш регистрируется во всех подгруппах и не зависит от гормонорезистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов и статуса биомаркеров. По итогам исследования комбинацию палбоциклиба и фулвестранта следует рассматривать в качестве терапевтической опции у указанной категории больных.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что палбоциклиб является первым одобренным для клинического применения представителем нового класса препаратов – ингибиторов CDK 4/6. Как показали проведенные рандомизированные клинические исследования, включение палбоциклиба в различные режимы гормонотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы с экспрессией эстрогеновых рецепторов позволило существенно улучшить клинические исходы и повысить показатели выживаемости, частоту объективного ответа, его продолжительность и частоту «клинической пользы». Выигрыш в отношении выживаемости без прогрессирования болезни при добавлении палбоциклиба к летрозолу в первой линии гормонотерапии или к фулвестранту у пациенток с прогрессированием на/ после предшествующей эндокринной терапии отмечался во всех подгруппах, независимо от клинических характеристик, особенностей течения опухолевого процесса, а также экспрессии молекулярных маркеров, опосредующих развитие гормонорезистентности. Основными нежелательными явлениями, связанными с палбоциклибом, были нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения, однако в целом гематологическая токсичность была управляемой, а сама терапия – безопасной.

Палбоциклиб зарегистрирован в Российской Федерации: в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе и в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М., 2017. 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М., 2016. 236 с.
3. Pan H, Gray R & G, Davies Ch et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). ASCO 2016, *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): abstr 505.
4. Saad E, Katz A, Machado K and Buyse M. Post-Progression Survival (PPS) and Overall Survival (OS) According to Treatment Type in Contemporary Phase III Trials in Advanced Breast Cancer (ABC). SABCS 2009, Abstr 5116.
5. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al: Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4891-4898.
6. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>.
7. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8th ed Philadelphia. J.B. Lippincott, 2008. P. 1634.
8. Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, 2011, 16(suppl 1): 61-70.
9. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *JCO*, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
10. Wilcken N et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD002747.
11. Llombart-Cussac A, Pivot XB, Biganzoli L et al. A prognostic factor (PF) index for overall survival in a HER2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer (MBC) population: Analysis from the ATHENA trial. ASCO 2013. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): abstr 555.
12. Cardoso F et al. *Ann Oncol*, 2014 Oct, 25(10): 1871-88.
13. Mauri D, Pavlidis N, Polysos NP and Ioannidis JPI. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. *JNCI*, 2006, 98(18): 1285-1291.
14. Bonnetterre J. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *JCO*, 2000, 18: 3748-3757.
15. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *JCO*, 2001, 19(10): 2596-2606.
16. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *JCO*, 2003, 21(16): 2101-2109.
17. Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A et al. A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: follow-up analysis from the «FIRST» study. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 8-12, 2010, San Antonio, TX, abstr. S1-3.
18. Osborne CK, Pippen J, Jones SE et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *JCO*, 2002, 20(16): 3386-3395.
19. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Clin Oncol*, 2002, 20(16): 3396-3403.
20. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1664-1670.
21. Steele N, Zekri J, Coleman R et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure. *Breast*, 2006, 15: 430-436.
22. Carlini P, Michelotti A, Ferretti G et al. Clinical Evaluation of the Use of Exemestane as Further Hormonal Therapy after Nonsteroidal Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancer Investigation*, 2007, 25: 102-105.
23. Lønning PE, Bajetta E, Murray R et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2234-2244.
24. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 520-29.
25. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/google_referrer=mail.ru.
26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74.
27. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012, 490: 61-70.
28. Hirama T and H. Phillip Koeffler. Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in the Development of Cancer. *Blood*, 1995, 86: 841-854.
29. Fry D et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2004, 3: 1427-1437.
30. Choi YI, Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*, 2014, 33: 1890-903.
31. Finn RS et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5): R77.
32. Lamb R, Lehn S, Rogerson L, Clarke RB, Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle*, 2013, 12(15): 2384-2394.
33. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.
34. Finn RS, Crown JP, Ettl J et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Research*, 2016, 18: 67. DOI 10.1186/s13058-016-0721-5.
35. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *JCO*, 2016, 34(suppl): abstr. 507.
36. Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
37. Cristofanilli M, Turner NC et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 425-39.
38. Cristofanilli M, Bondarenko I, Ro J et al. PALOMA3: Phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – confirmed efficacy and safety. Presented at SABCS 2015, San Antonio, Texas, USA (Poster 4-13-01).
39. Turner NC, Jiang Y, O'Leary B et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and *ESR1* mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): abstr 512.
40. Harbeck N, Iyer S, Cristofanilli M et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann. Oncol.*, 2016, 27: 1047-1054.
41. Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*, 2016, 21: 1-11.
42. Diéras V, Rugo HS S, Gelmon K, et al. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated women with HR+ HER2- advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Poster presented at SABCS 2016 (Abstract P4-22-07).