

Опыт применения палбоциклиба в реальной клинической практике в Российской Федерации

М.А. Фролова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

М.Б. Стенина, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Современные стандарты лечения метастатического гормонозависимого Her2-негативного рака молочной железы (РМЖ) включают применение комбинации ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (ЦЗК 4/6) с гормонотерапией. Этот вид терапии продемонстрировал впечатляющую эффективность в ранних линиях лечения по сравнению с гормонотерапией в монорежиме в рандомизированных клинических исследованиях. Большой интерес представляют исследования реальной клинической практики (РКП) применения ингибиторов ЦЗК 4/6. Данное исследование является первым исследованием РКП использования палбоциклиба в Российской Федерации с большим количеством участников.

Цель. Провести анализ паттернов назначения палбоциклиба в РКП онкологов РФ.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациентов из 12 регионов РФ, которые получали палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией с 2017 по 2020 г. Медиана возраста составила 57 (29–75) лет; 29,5% (31/105) больных были моложе 50 лет. У 16 (15,2%) больных был *de novo* метастатический РМЖ, у 89 больных отмечено прогрессирование болезни в разные сроки после радикального лечения. Наличие висцеральных метастазов на момент начала терапии палбоциклибом отмечено у 61/105 (58,1%) больных.

Результаты. Только 22/105 (21%) больных получали палбоциклиб в первой линии лечения метастатического РМЖ. Большинство больных получали палбоциклиб во второй и третьей линиях лечения (28,5 и 30,5% соответственно). У 26/105 (24,8%) больных палбоциклиб назначался в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА), в остальных случаях – с фулвестрантом. Медиана времени наблюдения составила 6,5 (1,1–31,9) мес., медиана времени до прогрессирования – 6,0 (1,0–28,0) мес. Наиболее частыми побочными явлениями были лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. Отмена препарата в связи с токсичностью потребовалась 3 больным.

Выводы. Полученные нами результаты говорят о необходимости перемещения палбоциклиба в первые линии лечения, в т. ч. более широко использовать препарат у молодых женщин для получения максимального выигрыша в выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, гормонотерапия, палбоциклиб, ингибиторы ароматазы, фулвестрант

Для цитирования: Фролова М.А., Стенина М.Б. Опыт применения палбоциклиба в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2022;16(22):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-4>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Real clinical practice patterns of palbociclib usage in Russian Federation

Mona A. Frolova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Current treatment of metastatic luminal Her2-negative breast cancer includes combination of endocrine therapy (ET) with CDK4/6 inhibitors. This type of therapy demonstrated impressive efficacy over mono ET in early lines of treatment in phase III randomized clinical trials. Treatment patterns in real clinical practice (RCP) are of great interest. We represent the first available local data for all CDK 4/6 inhibitors in RCP in Russian Federation in accordance with the number of patients (pts).

Aim. Analysis of the patterns of palbociclib administration in RCP.

Materials and methods. One hundred and 5 pts from 12 regions of Russian Federation were included in this analysis and received palbociclib in combination with ET from 2017 to 2020. Median age was 57 years (29–75), 31/105 (29.5%) of pts were < 50. *De novo* metastatic disease was observed in 16 (15.2%) pts, 89 pts progressed after radical treatment. Visceral metastases (mts) at palbociclib initiation had 61/105 (58.1%) of pts.

Results. Only 22/105 (21%) of pts received palbociclib as 1st line treatment of metastatic disease. The majority of pts was treated with palbociclib in 2nd and 3rd lines (28.5% and 30.5% respectively). In 26/105 (24.8%) pts palbociclib was combined with aromatase inhibitors, in other cases – with fulvestrant. Median follow-up time was 6.5 (1.1–31.9) months, median pro-

gression free survival – 6.0 (1.0–28.0) months. Most common adverse events (AE) were leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia. Only in 3 cases palbociclib was completely stopped due to toxicity.

Conclusions. Our data indicates that there is a need to move palbociclib initiation in first two lines of treatment to get maximal improvement in survival and to increase its usage in young women.

Keywords: breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, hormone therapy, palbociclib, aromatase inhibitors, fulvestrant

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Real clinical practice patterns of palbociclib usage in Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-4>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированная гормонотерапия с ингибиторами ЦЗК 4/6 считается стандартом первых линий лечения метастатического гормонозависимого РМЖ в отсутствие висцерального криза [1–3]. К настоящему моменту известны результаты многочисленных исследований, изучавших различные ингибиторы ЦЗК 4/6 в разных клинических ситуациях. В Российской Федерации зарегистрированы 3 препарата этой группы: палбocиклиб, рибocиклиб и абемациклиб. В исследованиях PALOMA-2 [4], MONALEESA-2 [5], MONARCH-3 [6] изучалась эффективность комбинации ингибиторов ароматазы с палбocиклибом, рибocиклибом и абемациклибом соответственно в первой линии лечения метастатического гормонозависимого РМЖ. Во всех исследованиях получено практически двукратное увеличение медианы времени без прогрессирования (ВБП), которая достигла 25–28 мес. с ОР 0,54–0,57. Подобные показатели ВБП ранее не были достигнуты ни в одном исследовании с применением различных режимов химиотерапии [7, 8]. Частота объективного ответа в данных исследованиях колебалась от 42 до 49%, что говорит о возможности применения комбинации ИА с ингибиторами ЦЗК 4/6 у больных с симптомами метастазами. У больных с висцеральными метастазами выигрыш от добавления ингибиторов ЦЗК 4/6 к гормонотерапии был пропорционален выигрышу во всей группе больных [9–11]. Во всех исследованиях показано также поддержание удовлетворительного качества жизни при добавлении ингибиторов ЦЗК 4/6 к ИА [12–14], что позволяет пациентам вести привычный, полноценный образ жизни, находясь на удобной таблетированной терапии, позволяющей длительно контролировать болезнь. Кроме того, уже известны результаты этих исследований по общей выживаемости. В исследовании MONALEESA-2 было показано, что добавление рибocиклиба к летрозолу обеспечивает статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни с 51,4 до 63,9 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,58–0,97; $p = 0,0301$) [15]. В сентябре 2022 г. на ESMO были доложены предварительные данные по общей выживаемости (ОВ) в исследовании MONARCH-3 [16]. Медиана продолжительности жизни в группе абемациклиба составила 67,1 мес. против 54,5 мес. в контрольной группе (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,63–0,93, $p = 0,004$). Выигрыш очевиден, хотя,

согласно статистической гипотезе, является погранично статистически незначимым при данном промежуточном анализе. Ждем, что покажет окончательный анализ. В исследовании PALOMA-2 добавление палбocиклиба к летрозолу не привело к достоверному увеличению медианы продолжительности жизни. При медиане времени наблюдения 90 мес. медиана продолжительности жизни в группе палбocиклиба составила 53,9 мес. против 51,2 мес. в группе плацебо ($p = 0,3378$) [17]. Надо отметить, что в исследование PALOMA-2 могли включаться больные с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, т. е. с прогрессированием в процессе адьювантной гормонотерапии или в сроки менее 12 мес. после ее окончания. Доля таких больных в исследовании составила 21%. Напротив, в исследования MONALEESA-2 и MONARCH-3 включались только больные с эндокриночувствительными опухолями, т. е. с прогрессированием в сроки более 12 мес. после окончания адьювантной гормонотерапии. Возможно, наличие больных с ранним прогрессированием, которые, как известно, имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с поздним рецидивом, повлияло на результаты исследования в отношении ОВ. Так, при подгрупповом анализе исследования PALOMA-2 медиана ВБП в группе палбocиклиба у больных с ранними рецидивами составила 16,6 мес. против 30,3 мес. при поздних рецидивах, а медиана продолжительности жизни – 45,7 и 66,3 мес. соответственно. Таким образом, интерпретация данных по ОВ в исследовании PALOMA-2 требует осторожности в связи с особенностями популяции пациентов, диспропорции между группами терапии в отношении пациентов, информация по которым не доступна на момент проведения финального анализа, и статистической гипотезы.

Особенностью рандомизированных клинических исследований является то, что в них обычно принимает участие когорта тщательно отобранных больных, которая существенно отличается от той популяции пациентов, которые лечатся в рамках общей клинической практики. Участники клинических исследований, как правило, отличаются более молодым возрастом, отсутствием значимой сопутствующей патологии, длительной ожидаемой продолжительностью жизни, удовлетворительным общим состоянием (по ECOG – 0–1 балл), отсутствием других злокачественных новообразований. В связи с этим закономерно возникает вопрос, насколько данные клинических

испытаний могут быть экстраполированы на всю популяцию больных, получающих лечение в рамках реальной клинической практики, как с точки зрения эффективности, так и переносимости лечения. На этот вопрос могут ответить исследования реальной клинической практики, которые становятся все более популярными в последнее время [18]. Одним из них является исследование P-Reality, основанное на анализе медицинских записей электронной базы данных FLATIRON (США). Это единая база данных, которая содержит более 3 млн медицинских записей из 280 общих и 7 крупных медицинских центров США и использует единый систематизированный подход к внесению и выгрузке данных. В основе исследования P-REALITY – ретроспективный анализ эффективности комбинации палбоциклиба и летрозолола по сравнению с летрозололом в монорежиме в первой линии лечения метастатического гормонозависимого Her2-негативного РМЖ [19]. Поскольку исследования реальной клинической практики анализируют гетерогенную популяцию пациентов с несбалансированными демографическими и клиническими характеристиками, которые могут повлиять на результаты, очень важно скорректировать их для дальнейшей возможности проведения адекватного сравнения. Для этого в рамках исследования были применены два особых статистических метода: sIPTW (stabilized inverse probability treatment weighting) и PSM (propensity score matching). В рамках первичного анализа, в который вошли 1 430 больных, было показано статистически значимое увеличение ОВ в группе палбоциклиба как во всей популяции (ОР 0,63; 95%ДИ: 0,54–0,75; $p < 0,0001$), так и в когортах sIPTW и PSM. Далее исследование было расширено до 2 888 больных, которые получали либо любые ИА, либо ИА в сочетании с палбоциклибом [20]. Первичной конечной точкой исследования являлись медиана продолжительности жизни и реальная БРВ. Было показано статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни в общей популяции до 53,4 мес. в группе палбоциклиба по сравнению с 40,4 мес. в группе монотерапии ИА (ОР 0,67; 95%ДИ: 0,60–0,76; $p < 0,0001$). Как и в предыдущем анализе, достоверные различия были показаны также в группах sIPTW и PSM. Преимущество комбинации палбоциклиба и ИА в сравнении с ИА в увеличении ОВ было отмечено в большинстве оцениваемых подгрупп. Таким образом, данные реальной клинической практики на широкой популяции пациентов подтверждают и даже превосходят результаты рандомизированных клинических исследований.

Цель исследования – провести анализ паттернов назначения палбоциклиба в реальной клинической практике в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 105 больных метастатическим гормонозависимым Her2-негативным РМЖ из 12 регионов России, которым палбоциклиб назначался с 2017 по 2020 г. Медиана возраста составила 57 (29–75) лет, около 30% пациенток (31/105) были моложе

50 лет (табл.). Предшествующую неоадьювантную и/или адьювантную ХТ получили 69 (65,7%) больных. Адьювантная гормонотерапия тамоксифеном проводилась у 57 больных, из них у 15 больных – с овариальной супрессией, ингибиторы ароматазы получали 12 больных (из них с овариальной супрессией – 4 больных), у остальных больных адьювантная ГТ либо не проводилась, либо данные о ее проведении отсутствуют. Безрецидивный интервал > 12 мес. после окончания адьювантной терапии наблюдался у 29,2% больных (эндокриночувствительные опухоли), у 67,4% больных прогрессирование наступило в сроки < 12 мес. после окончания адьювантной терапии. Прогрессирование в первые 2 года адьювантной ГТ (первичная эндокринорезистентность) наблюдалось у 25,8% больных. У 3 больных сроки наступления рецидива неизвестны. *De novo* метастатический РМЖ имели 16 (15,2%) больных.

Висцеральные метастазы на момент начала терапии палбоциклибом имели 58,1% больных, изолированное поражение костей – 24,8% пациентов, остальные больные имели смешанные метастазы в костях и невисцеральные метастазы. В качестве первой линии терапии метастатической болезни палбоциклиб получили 22 (20,8%) пациента, в качестве второй линии – 30 (28,3%) больных, в качестве третьей – 32 (30,2%) пациента, в качестве четвертой и последующих линий – 20,2% больных. Комбинация с ИА была использована у 28,1% больных, с фулвестрантом – у 71,9% пациентов.

Медиана времени наблюдения составила 6,5 (1,1–31,9) мес., медиана ВБП – 6,0 (1,0–28,0) мес. На момент анализа результатов лечения 65 больных продолжали терапию палбоциклибом. Частота объективных ответов

● **Таблица.** Характеристика пациентов, принявших участие в наблюдательном исследовании реальной клинической практики

● **Table .** Characteristics of patients of the observational study of real clinical practice

Характеристики пациентов	n (%)
Возраст (медиана), лет	57 (29–75)
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>De novo</i> метастатический рак ● Прогрессирование после первичного лечения 	16/105 (15,2%) 89/105 (84,8%)
Эндокринорезистентность* <ul style="list-style-type: none"> ● первичная ● вторичная Эндокриночувствительность	23/89 (25,8%) 37/89 (41,6%) 26/89 (29,2%)
Локализация метастазов <ul style="list-style-type: none"> ● - висцеральные ● - только метастазы в костях 	61/105 (58,1%) 26/105 (24,8%)
Линия гормонотерапии с палбоциклибом <ul style="list-style-type: none"> ● первая ● вторая ● третья ● четвертая и последующие 	22/105 (20,8%) 30/105 (28,3%) 32/105 (30,2%) 21/105 (20,7%)
Комбинаторный партнер <ul style="list-style-type: none"> ● ингибиторы ароматазы ● фулвестрант 	26/105 (24,5%) 79/105 (74,5%)

*У 3 больных сроки наступления рецидива неизвестны.

составила 25,7%, клинический выигрыш (полный ответ + частичный ответ + стабилизация) наблюдался у 79% больных. Самой частой причиной отмены препарата было прогрессирование (34 пациента); 3 больных в связи с отсутствием препарата были переведены на рибозиклиб. Редукция дозы по причине токсичности потребовалась 10 из 73 больных (у остальных информация о токсичности отсутствует). Чаще всего причиной редукции дозы была гематологическая токсичность (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и гепатотоксичность в одном случае). Отмена препарата из-за токсичности потребовалась 3 пациентам (причины – панцитопения, гепатотоксичность, нейтропения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали особенности назначения палбоциклиба при различных вариантах клинического течения РМЖ. Так, при *de novo* метастатическом РМЖ палбоциклиб в первой линии получили 3/16 (18,7%) больных, во второй линии – также 18,7%, в третьей линии – 18,7%. Надо отметить, что к моменту назначения палбоциклиба большинство пациентов уже получили многочисленные линии химиотерапии, включая антрациклины, таксаны, капецитабин и др. Комбинацию с ИА получили 43,7% больных, остальные получили комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов у больных с *de novo* метастатическим РМЖ составила 25%, клинический выигрыш (полный ответ + частичный ответ + стабилизация) – 81,3%.

У пациентов с первичной эндокринорезистентностью в качестве первой линии лечения палбоциклиб получили 6/23 (26%) человека, во второй линии – также 26% больных, в третьей линии – 5/23 (21,7%) пациента. Комбинацию с ИА получили 21,7% больных, остальные – комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 30,4%, клинического выигрыша – 87%.

При вторичной эндокринорезистентности палбоциклиб в качестве первой линии получили 6/37 (16,2%) больных, во второй линии – 14/37 (37,8%) пациентов, в третьей линии – 12/37 (32,4%) человек. Комбинацию с ИА получили 21,6% больных, остальные получали комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 24,3%, клинического выигрыша – 77,8%.

Больные с эндокриночувствительными опухолями палбоциклиб в первой линии лечения получили в 26,9% случаев (7/26 пациентов), во второй линии – также в 26,9% случаев, в третьей линии – в 42,3% случаев (11/26 больных). Комбинацию с ИА получили 13% пациентов, остальные получали комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 15,3%, клинического выигрыша – 80,8%.

Мы проанализировали также характеристики больных, получавших палбоциклиб в первой и второй линиях лечения. Оказалось, что только 13,6% пациентов, получивших палбоциклиб в первой линии лечения, имели *de novo* метастатический РМЖ. Комбинацию с ИА в первой линии получили 41,0% больных. Остальные получали комбинацию с фулвестрантом, в основном это были

пациенты с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, однако в большинстве случаев (71,4% больных) прогрессирование наступило на фоне терапии тамоксифеном. Кроме того, фулвестрант получили 4 пациентки, имевшие прогрессирование в сроки более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. Только 36,4% больных, получавших палбоциклиб в первой линии, имели висцеральные метастазы. Частота объективных ответов у пациентов, получавших палбоциклиб в первой линии лечения, составила 36,4%, клинический выигрыш наблюдался в 86,4% случаев.

Во второй линии лечения палбоциклиб получили 30 больных, из них большинство (73,3%) получили комбинацию с фулвестрантом. Висцеральные метастазы имели 66,7% человек. Частота объективных ответов у больных, получавших палбоциклиб во второй линии лечения, составила 20%, частота клинического выигрыша – 80%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим исследованиям и данным реальной клинической практики, применение ингибиторов ЦЗК 4/6 в первых линиях лечения увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ. Это диктует необходимость менять устоявшиеся стереотипы назначения различных вариантов терапии, особенно химиотерапии, что было актуальным в начале появления ингибиторов ЦЗК 4/6 в клинической практике.

Мы проанализировали паттерны назначения первого из ингибиторов ЦЗК 4/6, палбоциклиба, зарегистрированного в Российской Федерации в 2017–2020 гг. Только 30% больных в нашем исследовании были моложе 50 лет, хотя, согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с гормонозависимым РМЖ пременопаузального возраста должна на первом этапе выполняться овариальная супрессия с последующим назначением различных вариантов гормонотерапии по стандартам лечения больных в менопаузе. Именно для пациенток молодого, социально активного возраста чрезвычайно важно назначение лечения, которое обеспечивает максимальную продолжительность жизни и сохраняет ее высокое качество.

Далее мы отметили, что только 20% больных в нашем исследовании получили палбоциклиб в первой линии лечения и 28% – во второй линии. При этом в целом в исследовании 15% пациентов имели *de novo* метастатический РМЖ и около 30% – эндокриночувствительные опухоли, при которых в первую очередь необходимо думать о назначении гормонотерапии вообще и комбинированной гормонотерапии с ингибиторами ЦЗК 4/6 в частности. При этом только 18% больных с *de novo* метастатическим РМЖ и 27% больных с эндокриночувствительными опухолями получили палбоциклиб в первой линии лечения. При опухолях с признаками эндокринорезистентности, которых в нашем исследовании было 66%, палбоциклиб в первой линии получили менее половины больных (42%). Это особенно печально, поскольку предпочтительность назначения в такой ситуации комбинированной гормонотерапии с ингибиторами ЦЗК

4/6 была убедительно продемонстрирована в исследованиях PALOMA-3 [21], MONALEESA-3 [22], MONARCH-2 [23], где комбинации палбоциклиба с фулвестрантом, рибоциклиба с фулвестрантом, абемациклиба с фулвестрантом соответственно были более эффективны, чем фулвестрант в монорежиме. Отталкиваясь от этих данных, мы делаем важный вывод: комбинация ингибиторов ЦЗК 4/6 с фулвестрантом должна быть стандартом гормонотерапии первой линии при прогрессировании на адъювантной терапии ингибиторами ароматазы и стандартом второй линии при прогрессировании на ингибиторах ароматазы, назначенных по поводу метастатического рака. Во всех остальных случаях, а именно при *de novo* метастатическом РМЖ, при прогрессировании в сроки более 12 мес. после окончания адъювантной гормонотерапии в первой линии лечения предпочтительнее назначать комбинацию ингибиторов ЦЗК 4/6 с ингибиторами ароматазы. В исследовании PARSIFAL сравнивалась эффективность комбинации палбоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с фулвестрантом в качестве первой линии лечения метастатического РМЖ [24]. Не было продемонстрировано преимущества комбинации «палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению с комбинацией «ингибитор ароматазы + фулвестрант», медиана ВБП в группе с ИА составила 32,8 мес., в группе фулвестранта – 27,9 мес. (ОР 1,13; 95%ДИ: 0,89–1,45). Относительное преимущество комбинации с ИА в первой линии терапии было продемонстрировано во всех подгруппах больных, в т. ч. при *de novo* метастатическом раке, при висцеральных метастазах. Исключение составили больные, которые уже получали ИА ранее, т. е. именно те, кому, на наш взгляд, показано назначение фулвестранта. Кроме того, сегодня необходимость резервирования фулвестранта для второй линии лечения диктуется появлением ингибитора PI3K, а именно алпелисиба. В исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом над фулвестрантом в монорежиме у больных с мутацией PIK3CA в опухоли при прогрессировании на предшествующих линиях гормонотерапии [25]. К сожалению, принцип очередности назначения различных линий гормонотерапии в повседневной клинической практике часто не соблюдается, что и продемонстрировало наше исследование. Так, комбинацию с ИА (+ палбоциклиб) в первой линии получили только 41% пациентов. Остальные получали комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом. Конечно, в основном это были больные с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, однако в большинстве случаев прогрессирование у них наступило на фоне терапии тамоксифеном

(71,4% больных), когда логичнее было бы назначить ИА. Кроме того, фулвестрант получили 4 пациентки, имевшие прогрессирование в сроки более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии, т. е. с эндокриночувствительными опухолями.

Частота объективных ответов в нашем анализе была ниже, чем в клинических исследованиях, что объясняется выраженной неоднородностью больных, но в первую очередь – назначением палбоциклиба в поздних линиях лечения. При анализе подгруппы больных, которым палбоциклиб назначался в первой линии лечения, оказалось, что частота объективных эффектов составила 36%, что сопоставимо с данными исследования PALOMA-2, в котором этот показатель составил 42%. Эти данные в очередной раз говорят о необходимости назначения ингибиторов ЦЗК 4/6 на ранних этапах лечения.

Медиана времени наблюдения в нашем исследовании составила 6,5 мес., что не позволяет адекватно оценить медиану ВБП для сравнения с результатами клинических исследований.

Выводы

Данный анализ является первым исследованием использования ингибиторов ЦЗК 4/6 в реальной клинической практике в Российской Федерации с большим числом участников. В нем приняли участие более 100 больных из 12 регионов России, которые получали лечение палбоциклибом в 2017–2020 гг. Комбинация палбоциклиба с гормонотерапией в основном назначалась больным в постменопаузе с первичной и вторичной эндокринорезистентностью. Палбоциклиб чаще применялся во второй и последующих линиях лечения, чаще всего – в комбинации с фулвестрантом. Не было отмечено новых сигналов по токсичности. Наши первичные данные говорят о необходимости перемещения палбоциклиба в ранние (первая и вторая) линии лечения для получения максимального выигрыша в выживаемости и увеличения частоты его использования у молодых женщин. Данные выводы согласуются с результатами исследований реальной клинической практики P-Reality 2021 г. и P-Reality X 2022 г. в отношении предпочтительности назначения ингибиторов ЦЗК 4/6 в первой линии лечения.



Поступила / Received 05.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022
Принята в печать / Accepted 20.10.2022

Компания Пфайзер
предоставила независимый научный грант
для проведения исследования

Список литературы / References

- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2021;(3s2–1):119–157. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>.
- Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors.* 2021;(3s2–1):119–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>.

3. Gennari A., André F., Barrios C.H., Cortés J., de Azambuja E., DeMichele A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
4. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
5. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.
6. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPI Breast Cancer.* 2019;5:1–5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
7. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
8. Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(1):167–177. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4404-4>.
9. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ett J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. *Cancer Res.* 2018;78(4 Suppl.):P5-21-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-21-03>.
10. Di Leo A., Dickler M., Sledge G.W., Toi M., Forrester T., Nanda S. et al. Efficacy and safety of abemaciclib in patients with liver metastases in the MONARCH 1, 2, and 3 studies. *Cancer Res.* 2018;78(Suppl.4):P5-21-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-21-02>.
11. Sanó M.V., Martorana F., Lavenia G., Rossello R., Prestifilippo A., Sava S. et al. Ribociclib efficacy in special populations and analysis of patient-reported outcomes in the MONALEESA trials. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(4):343–351. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2052277>.
12. Verma S., O'Shaughnessy J., Burris H.A., Campone M., Alba E., Chandiwana D. et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):535–545. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z>.
13. Rugo H.S., Diéras V., Gelmon K.A., Finn R.S., Slamon D.J., Martin M. et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* 2018;29(4):888–894. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012>.
14. Goetz M.P., Martin M., Tokunaga E., Park I.H., Huober J., Toi M. et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2020;25(9):e1346–e1354. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0084>.
15. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>.
16. Goetz M., Toi M., Huober J., Sohn J., Tredan O., Park I.H. et al. MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7 Suppl.):S808–S869. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1089>.
17. Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022;40(17). https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
18. Corrigan-Curay J., Sacks L., Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA.* 2018;320(9):867–868. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10136>.
19. Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Layman R.M. Real-World Effectiveness of Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for Metastatic Breast Cancer With Lung or Liver Metastases: Flatiron Database Analysis. *Front Oncol.* 2022;4:12:865292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865292>.
20. Rugo H.S., Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Chen C. et al. Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. *Ann Oncol.* 2022;33(3 Suppl.):S194–S223.
21. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. 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(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
22. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
23. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
24. Lombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., Dalenc F., Gil-Gil M., Ruiz-Borrego M. et al. PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1791–1799. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301>.
25. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Rugo H.S., Iwata H. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mstenina@mail.ru