

Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Л.Г. ЖУКОВА¹, Е.И. ХАТЬКОВА², П.С. ФЕОКТИСТОВА¹, К.С. ГРЕЧУХИНА¹, С.А. СМОЛИН¹, Э.А. АРУТЮНЯН¹, Е.М. КОЛЯГО²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы: 111123, Россия, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: +7(495) 304-30-35; e-mail: lzjukova@mknc.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Хатькова Евгения Игоревна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khatkova@gmail.com

Феоктистова Полина Сергеевна – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: paolaf@mail.ru

Гречухина Катерина Сергеевна – клинический ординатор отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: kbardovskaya@gmail.com

Смолин Сергей Алексеевич – клинический ординатор отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский кли-

нический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Арутюнян Эрмине Андраниковна – врач-онколог отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: erminesh@mail.ru

Коляго Елена Максимовна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: elenakolyago@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Палбоциклиб – первый препарат группы CDK4/6-ингибиторов. Применение палбоциклиба в комбинации с эндокринотерапией (ЭТ) открывает новые возможности лечения метастатического гормон-положительного (ГР+) HER2-негативного (HER2-) рака молочной железы (мРМЖ). Палбоциклиб уже имеет широкий опыт применения во всем мире и входит во все клинические рекомендации, как международные, так и отечественные, как новый стандарт первой и второй линии терапии ГР+HER2- мРМЖ. В статье представлены обновленные результаты исследований PALOMA-2 и PALOMA-3, а также результаты применения комбинации палбоциклиба с ЭТ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: палбоциклиб, рак молочной железы, эндокринотерапия

Для цитирования: Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Феоктистова П.С., Гречухина К.С., Смолин С.А., Арутюнян Э.А., Коляго Е.М. Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Медицинский совет.* 2019; 10: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-56-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer

GENERALIZING RESULTS OF RANDOMIZED TRIALS AND REAL CLINICAL PRACTICE

Lyudmila G. ZHUKOVA¹, Evgenia I. KHATKOVA², Polina S. FEOKTISTOVA¹, Katerina S. GRECHUKHINA¹, Sergei A. SMOLIN¹, Ermine A. ARUTYUNYAN¹, Elena M. KOLYAGO²

¹ State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health: 111123, Russia, Moscow, Shosse Entuziastov, 86

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Samory Mashela St., 1

Author credentials:

Zhukova Lyudmila Grigorievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7(495) 304-30-35; e-mail: l.zhukova@mknc.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Khatkova Evgenia Igorevna – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: khatkovaev@gmail.com

Feoklistova Polina Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: paolaf@mail.ru

Grechukhina Katerina Sergeevna – Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: kbardovskaya@gmail.com

Smolin Sergei Alekseevich – Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov

Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: hsfid-aeah@gmail.com

Arutyunyan Ermine Andranikovna – Oncologist, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: erminesh@mail.ru

Kolyago Elena Maksimovna – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: elenakolyago@yandex.ru

ABSTRACT

Palbociclib is the first-in-class drug of CDK 4/6 inhibitors group. The use of palbociclib in combination with endocrinotherapy (ET) opens up new possibilities for the treatment of metastatic hormone receptor-positive (HRP+) HER2-negative (HER2-) breast cancer (mBC). Palbociclib has gained world attention and is included in all clinical guidelines, both international and domestic, as a new standard of first- and second-line therapy of HRP+ HER2- mBC. The article presents the updated results of PALOMA-2 and PALOMA-3 studies and the results of use of palbociclib in combination with ET in real clinical practice.

Keywords: palbociclib, breast cancer, endocrinotherapy

For citing: Zhukova L.G., Khatkova E.I., Feoklistova P.S., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Arutyunyan E.A., Kolyago E.M. Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. Generalizing results of randomized trials and real clinical practice. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-56-62>.

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

На сегодняшний день рак молочной железы составляет около 30% от всех случаев впервые выявленных злокачественных опухолей у женщин и по-прежнему является самой частой причиной смерти от рака среди заболевших в возрасте от 20 до 59 лет [1]. Несмотря на то что на момент установления диагноза первично метастатический процесс встречается не так часто (в 6–8% всех случаев), отдаленные метастазы после ранее проведенного «радикального» лечения по поводу ранних форм заболевания развиваются практически у каждой третьей больной. К сожалению, метастатический рак молочной железы по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, требующим применения на всем периоде болезни тех или иных лекарственных противоопухолевых препаратов. Современные подходы к выбору оптимальной тактики лечения при метастатическом раке молочной железы основываются на молекулярно-биологических характеристиках опухоли (экспрессии в опухолевой клетке рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, HER2-статусе), распространенности болезни, локализации метастазов, сроках безрецидивного промежутка, варианте предшествующей терапии и ряде других клинических характеристик.

Для больных, имеющих гормон-позитивную опухоль (70% от всех случаев РМЖ), эндокринотерапия (ЭТ) по-прежнему является основным, а зачастую и наиболее эффективным вариантом терапии. Эндокринотерапия, характеризующаяся хорошей переносимостью, позволя-

ет длительное время контролировать болезнь, сохраняя при этом больным удовлетворительное качество жизни. Однако эндокринотерапия не является излечивающим вариантом терапии, и у большинства больных рано или поздно развивается резистентность к проводимому лечению.

Изучение механизмов активации опухоли позволило определить ключевую роль циклин-зависимых киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла. Было установлено, что взаимодействие CDK4 и CDK6 с циклинами D-типа приводит к стимуляции фосфорилирования белка-супрессора ретинобластомы (Rb) и перехода клеточного цикла из G1 в S-фазу [2]. При раке молочной железы имеется патологическая экспрессия регуляторов циклина D, а для гормон-положительного (ГР+) наиболее распространенным путем активации опухолевой прогрессии является именно CDK4/6:Rb-путь. Более того, установлено, что повышение активности CDK4/6 посредством других сигнальных путей ассоциировано с резистентностью к эндокринной терапии. Возможность использовать CDK4 и CDK6 как потенциальные мишени для противоопухолевых препаратов позволила создать ряд препаратов нового поколения – ингибиторов CDK4/6, которые изменили судьбу больных ГР+-раком молочной железы.

Палбоциклиб – пероральный селективный ингибитор CDK4 и CDK6, нарушающий синтез ДНК за счет препятствия перехода клеточного цикла из G1 в S-фазу [3].

Доклиническая фаза исследования палбоциклиба на клетках рака молочной железы *in vitro* показала, что препарат работает синергично с ЭТ и способен избирательно воздействовать на ГР+-клетки, обеспечивая двойную блокаду на пути передачи сигнала в опухолевых клетках. Успех препарата на доклинической фазе положил начало поиску оптимального места палбоциклиба в лечении именно ГР+HER2-негативного мРМЖ.

Первым клиническим исследованием, доказавшим необходимость добавления палбоциклиба к стандартным схемам ЭТ, стало PALOMA-1. В этом исследовании 2-й фазы проводилось сравнение комбинации палбоциклиба и препарата группы ингибиторов ароматазы летрозолола с монотерапией летрозололом в качестве 1-й линии терапии ГР+HER2- мРМЖ у женщин в постменопаузе. Комбинация показала беспрецедентное для того времени увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании комбинации палбоциклиба с летрозололом: 20,2 мес. в сравнении с 10,2 мес. в группе летрозолола, ОР – 0,488 (95% ДИ: 0,319 до 0,748; $p = 0,0004$) [4]. На основании исследования PALOMA-1 уже в феврале 2015 года палбоциклиб в комбинации с летрозололом был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для применения в первой линии терапии ГР+HER2- мРМЖ у больных в постменопаузе и включен в клинические рекомендации.

Подтвердить полученные данные было призвано большое интернациональное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3-й фазы PALOMA-2. В этом исследовании первичной целью являлись ВБП и переносимость комбинации палбоциклиба и летрозолола в качестве терапии первой линии лечения ГР+HER2- мРМЖ. В исследование было включено 666 пациенток в постменопаузе, ранее не получавших терапию по поводу метастатической болезни. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1. Первая группа больных ($n = 444$) получала пероральную комбинацию палбоциклиба (по 125 мг/сут, на протяжении 3 недель с последующим 1-недельным перерывом) с летрозололом (2,5 мг/сут, непрерывно), вторая ($n = 222$) – комбинацию плацебо с летрозололом в той же дозировке. По результатам первого анализа ВБП в группе пациентов, получивших комбинацию препаратов, составила 24,8 мес. против 14,5 мес. в группе с летрозололом. Объективный ответ был достигнут в 42,1% случаев при применении палбоциклиба с летрозололом против 34,7% при применении только летрозолола. Подгрупповой анализ показал, что риск прогрессирования заболевания оставался ниже при использовании комбинации вне зависимости от висцерального статуса и/или использования ЭТ в адьюванте.

Среди нежелательных явлений наиболее часто отмечалось развитие гематологической токсичности: в ходе исследования нейтропения 3-й и 4-й степени возникла у 66,4% пациентов при использовании комбинации с палбоциклибом против 1,4% при приеме плацебо и летрозолола. Лейкопения отмечалась у 24,8% больных в группе с палбоциклибом против 0% в группе только с летрозололом, еще реже отмечалась анемия (5,4% против 1,8%) и тромбоцитопения (1,6% против 0%). Фебрильная

нейтропения 3-й и 4-й степени была зарегистрирована у 8 пациентов (1,8%) и отмечалась только при применении палбоциклиба. Среди негематологических нежелательных явлений отмечалась усталость (37,4% против 27,5%), тошнота (33,5% против 26,1%) и артралгии (33,3% против 33,8%) [5].

Последующее наблюдение за больными показало, что и при медиане наблюдения уже 38 мес. сохраняются существенные различия во времени до прогрессирования: медиана ВБП в группе с палбоциклибом и летрозололом составляет 27,6 мес. и 14,5 мес. в группе с плацебо (ОР – 0,563; $p < 0,0001$). Наибольший выигрыш получила подгруппа пациентов с низкой опухолевой нагрузкой (без признаков висцерального криза, при наличии очагов, не поддающихся измерению, с изолированным поражением костей или единственным очагом поражения), для таких пациентов ВБП превысила 3 года. Применение комбинации препаратов позволило не только взять заболевание под контроль, но и значительно отложить начало химиотерапии (ХТ): медиана до начала 1-й линии ХТ составила 40,4 мес. в группе с палбоциклибом и летрозололом против 29,9 мес. в группе с плацебо и летрозололом [6].

Примечательно, что в течение дополнительных 15 месяцев не наблюдалось развития дополнительной токсичности: отмена препаратов потребовалась всего в 12,2% случаев при использовании палбоциклиба против 5,9% при использовании только летрозолола. Наиболее часто отмечалась нейтропения 3-й и 4-й степени (81,8% против 6,3%), однако ее появление привело к отмене терапии всего в 3,8% случаев. Наиболее серьезными нежелательными явлениями, повлекшими за собой прекращение лечения, были инфекционные осложнения (5,2% против 4,1%).

Длительность наблюдения за пациентами, включенными в исследование PALOMA-2, управляемый профиль токсичности, возможность длительного контроля заболевания без потери качества жизни и увеличение времени до необходимости начала ХТ позволили комбинации палбоциклиба и летрозолола стать новым стандартом лечения первой линии ГР+HER2- мРМЖ.

В 2018 г. на ESMO были представлены заключительные результаты 3-й фазы двойного слепого рандомизированного исследования PALOMA-3, в котором оценивалась эффективность применения палбоциклиба в комбинации с препаратом группы антиэстрогенов фулвестрантом для лечения пациентов после рецидива или прогрессирования болезни на фоне эндокринотерапии. Исследование включило в себя 521 пациентку с ГР+HER2- мРМЖ с различным менопаузальным статусом (допускалось включение больных в пре- и перименопаузе при обязательном назначении им гозерелина). По результатам первого запланированного анализа, представленного в 2016 г., было показано, что применение комбинация фулвестрант + палбоциклиб сопровождалось существенным увеличением частоты объективного ответа, клинической пользы и безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования

составила 9,5 мес. в группе палбоциклиб + фулвестрант и 4,6 мес. в группе фулвестрант + плацебо (ОР 0,46; 95% ДИ 0,036 до 0,59, $p < 0,0001$). Среди пациентов с измеряемыми проявлениями болезни у 66 (24,6%, 95% ДИ 19,6–30,2) в группе фулвестрант + палбоциклиб наблюдался объективный эффект. Объективный эффект в группе плацебо наблюдался только у 15 больных (10,9%, 95% ДИ 6,2–17,3). Эффективность палбоциклиба не зависела от количества линий эндокринотерапии в анамнезе, чувствительности к предыдущей эндокринотерапии, биомаркеров, влияющих на эффективность лечения (таких как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона). Кроме того, комбинация оказалась эффективной у больных с двумя неэффективными линиями эндокринотерапии в анамнезе [7].

Заключительный анализ выживаемости был проведен в апреле 2018 г. (после фиксации смертей у 60% больных, включенных в исследование). Медиана наблюдения за больными на дату анализа составила 44,8 мес. Обновленные данные еще раз подтвердили, что использование комбинации палбоциклиба с фулвестрантом после прогрессирования на эндокринотерапии позволяет значимо (на 6,6 мес.) увеличить медиану времени до прогрессирования: ВБП составила 11,2 мес. (95%ДИ 9,5–12,9) против 4,6 мес. (95%ДИ 3,5–5,6) в группе плацебо и фулвестранта (ОР для прогрессирования или смерти составило 0,50; 95%ДИ 0,40–0,62). В группе пациентов, получивших комбинацию палбоциклиба и фулвестранта, ОВ составила 34,9 мес. (95%ДИ 28,8–40,0) против 28,0 мес. (95%ДИ 23,6–34,6) при монотерапии фулвестрантом; абсолютная разница составила 6,9 мес. (ОР-0,81; 95% ДИ 0,64–1,03; $p = 0,09$). [8].

Отдельного внимания заслуживает предусмотренный исследователями подгрупповой анализ. Стратификация по подгруппам осуществлялась в зависимости от наличия или отсутствия чувствительности к предыдущим линиям ЭТ, висцеральных метастазов и менопаузального статуса. Медиана общей выживаемости в группе пациенток, чувствительных к предыдущим линиям ЭТ ($n = 410$), составила 39,7 мес. (95%ДИ 34,8–45,7) при применении комбинации против 29,7 мес. (95%ДИ 23,8–37,9) в плацебо-контролируемой группе. Абсолютное различие в медианах ОВ составило 10 мес. (ОР-0,72; 95%ДИ 0,55–0,94). Первый запланированный анализ показал, что в подгруппе нечувствительных к ранее проводимой ЭТ больных ($n = 111$) медиана ОВ составила 20,2 мес. (95%ДИ 17,2–26,4) при использовании палбоциклиба и фулвестранта против 26,2 мес. (95%ДИ 17,5–31,8) при монотерапии фулвестрантом (ОР-1,14; 95%ДИ 0,71–1,84; $p = 0,12$). Однако обновленный анализ исследования опроверг эти данные. Было показано, что при использовании комбинации препаратов в первично-резистентной подгруппе медиана ВБП оказалась на 2,3 месяца больше (ОР-0,69; 95%ДИ 0,43–1,09). В подгруппе чувствительных к ЭТ пациенток различия в медиане ВБП в пользу применения комбинации палбоциклиба с фулвестрантом оказались еще более существенными – 7,8 мес. (ОР-0,46; 95%ДИ 0,36–0,59).

Среди 311 пациенток с висцеральными метастазами медиана ОВ составила 27,6 мес. в группе с палбоциклибом и фулвестрантом и 24,7 мес. в группе с плацебо и фулвестрантом (ОР-0,85; 95%ДИ 0,64–1,13). В подгруппе пациентов без висцеральных метастазов ($n = 210$), получавших комбинацию препаратов, медиана ОВ была наибольшей и составила 46,9 мес. против 35,4 мес. в плацебо-контролируемой группе, хотя различия и не имели статистической достоверности (ОР-0,69; 95%ДИ 0,46–1,04; $p = 0,44$). Большей, но без статистической достоверности была и медиана ОВ при использовании палбоциклиба с фулвестрантом у больных в постменопаузе. Критериями постменопаузы являлись: возраст старше 60 лет, менопауза на протяжении более 12 мес. и предшествующая овариэктомия. У 413 постменопаузальных пациенток медиана ОВ составила 34,8 мес. в группе с палбоциклибом и фулвестрантом против 27,1 мес. в группе с плацебо и фулвестрантом (ОР-0,73; 95%ДИ 0,57–0,95). В подгруппе пациенток в пре- или перименопаузе ($n = 108$) добавление палбоциклиба не транслировалось в увеличение медианы ОВ: в обеих группах ОВ составила 38,0 мес. как при применении комбинации препаратов, так и при применении только фулвестранта.

Медиана числа циклов комбинированной терапии составила 12 (от 4 до 21) и только 5 (от 2 до 12) – в группе плацебо. Спустя 24 мес. участие в исследовании продолжали 23% пациентов, получающих комбинацию, и 10% – в группе монотерапии фулвестрантом. Спустя 36 месяцев участие в исследовании продолжили 14% пациентов в группе с палбоциклибом и 5% в группе с фулвестрантом. На момент последнего анализа 35 пациентов (10%), получающих палбоциклиб с фулвестрантом, продолжали лечение уже на протяжении 45,5 мес., в группе плацебо только 6 пациентов (3%) продолжали терапию на протяжении 44,7 мес.

Увеличение времени до прогрессирования является отражением возможности достижения еще одной из задач при лечении больных мРМЖ – отсрочке в необходимости начала химиотерапии, которая в большинстве случаев, имея иной спектр нежелательных явлений, в большей степени влияет на качество жизни. Так, в исследовании PALOMA-3 время до начала использования ХТ составило 17,6 мес. в группе пациентов, получивших комбинацию палбоциклиба и фулвестранта против 8,8 мес. в группе пациентов, получивших только фулвестрант.

Побочные явления, зарегистрированные в ходе исследования, были схожи с наблюдавшимися в исследовании PALOMA-2. Нейтропения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 70% пациентов в группе с палбоциклибом и фулвестрантом, при этом фебрильная нейтропения развилась только у 1% пациентов. Закономерно, что в группе с плацебо и фулвестрантом в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая нейтропении 3–4-й степени. Развитие анемии, тромбоцитопении и негематологической токсичности 3-й и 4-й степени было нехарактерно для обеих групп.

Таким образом, добавление палбоциклиба к фулвестранту при лечении больных ГР+HER2- мРМЖ при про-

грессировании на предшествующей эндокринотерапии продемонстрировало увеличение ВБП на 6,6 мес., что в дальнейшем транслировалось в увеличение и общей выживаемости на 6,9 мес. во всей группе, и на 10 мес. – у больных, чувствительных к предшествующей эндокринотерапии. У 14% пациентов применение комбинации препаратов позволило контролировать заболевание более 3 лет.

Учитывая, что палбоциклиб был одобрен к применению в начале 2015 г., мы имеем возможность оценить его эффективность и в реальной клинической практике. Большинство доступных публикаций посвящены переносимости препарата. Ниже мы приводим результаты, представленные Varella L. с соавт. [9], по применению комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией (преимущественно с фулвострантом или летрозолом) в клинике Кливленда (США) у 411 больных, получавших этот вид терапии с момента одобрения применения препарата в феврале 2015 по декабрь 2017 года. Медиана возраста в анализируемой популяции составила 53,5 лет (17–83), что существенно меньше, чем в рандомизированных исследованиях. В первой линии комбинацию палбоциклиба с эндокринотерапией получило 147 больных (35,8%), во второй – 107 человек (26%), в третьей – 53 (12,9%). Следует отметить, что сразу после появления препарата в доступе значительное число больных ($n = 104$, 25,3%) получили палбоциклиб в четвертой и последующих линиях терапии. Комбинация с летрозолом была назначена 54,9% ($n = 226$) больных, 158 больным (38,4%) – с фулвострантом, 27 больных (6,6%) в качестве варианта эндокринотерапии получали эксеместан, тамоксифен или анастрозол. Первично метастатический РМЖ был установлен в 23,3% ($n = 96$) случаев, висцеральные метастазы имелись у 151 больной (36,7%). На момент проведения анализа в январе 2018 года было зарегистрировано 95 смертей (23,1%), у 186 больных (45,2%) зафиксировано прогрессирование болезни, 48% больных продолжали терапию палбоциклибом с эндокринотерапией. Медиана наблюдения составила 10,2 мес.

Полученные данные о медиане времени до прогрессирования у больных, получавших комбинацию палбоциклиба с эндокринотерапией в первой линии, отличались от результатов рандомизированных исследований: медиана ВБП при комбинации с летрозолом составила только 15,1 мес., что может быть объяснено более «агрессивной» популяцией больных, получающих терапию в рутинной практике. В то же время медиана ВБП у больных, получавших палбоциклиб с фулвострантом во второй линии, была сопоставима с данными из исследования PALOMA-3 и составила 12,3 мес. Интересными представляются данные о ВБП у больных, получавших, например, комбинацию палбоциклиба с летрозолом не в первой линии: 10,5 мес. при назначении во второй линии и 4,2 мес. – в третьей и более. Медиана времени до прогрессирования у больных, которым был назначен фулвострант с палбоциклибом в третьей и более линиях, составила 6,4 мес. Принимая во внимание медиану наблюдения за больными и малое число смертей, зарегистрированное к моменту анализа, представлены дан-

ные только ожидаемой медианы общей выживаемости у больных из группы терапии палбоциклибом с фулвострантом, и эти цифры сопоставимы с уже известными нам по результатам рандомизированных исследований – 24,5 мес. В группе терапии палбоциклибом с летрозолом медиана ОВ не достигнута.

Переносимость комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией в реальной клинической практике подтверждает результаты рандомизированных исследований. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована у 57,7% больных. Редукция дозы палбоциклиба потребовалась у 11 больных (27%), а прекращение терапии вследствие нежелательных явлений – только у 31 больной (7,6%).

Несмотря на накопленный опыт применения палбоциклиба в комбинации с эндокринотерапией, остается много вопросов. Результаты PALOMA-2 и PALOMA-3 продемонстрировали наибольшую эффективность комбинации палбоциклиба и эндокринотерапии в первых двух линиях лечения ГР+HER2-негативного мРМЖ, при этом сохраняя высокое качество жизни больных [6]. Ответ на вопрос индивидуального выбора в первой или второй линии терапии, возможно, будет получен в рандомизированном исследовании 3-й фазы SONIA (NCT03425838) [10]. Исследование предполагает две группы: в первой из них больные получают CDK4/6-ингибитор в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы и при прогрессировании – фулвострант; во второй группе – ингибитор ароматазы в качестве первой линии и комбинацию CDK4/6-ингибитора с фулвострантом во второй линии. Первичной целью этого исследования является выживаемость без прогрессирования на 2 линиях исследуемой терапии (ВБП2), вторичными целями – общая выживаемость, качество жизни, безопасность терапии и анализ биомаркеров. Набор в исследование был начат в ноябре 2017 года, предполагается включить 1050 больных. С учетом имеющихся данных уже проведенных рандомизированных исследований ожидается продемонстрировать увеличение медианы ВБП2 в группе 1 до 32,6 мес., при медиане ВБП2 во второй группе – 27,4 мес. Первые результаты ожидаются к 2021 г.

Учитывая высокую непосредственную эффективность комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией (частота объективного ответа – 55% и частота контроля над болезнью – 81–85% по результатам PALOMA-1 и PALOMA-2) [11], скорость наступления эффекта менее 3 мес. [12], перспективным является более широкое применение этого варианта терапии в ситуациях, когда обычно используется химиотерапия, например при значимом висцеральном поражении, в молодом возрасте и других клинических характеристиках, определяющих более агрессивное течение заболевания. В ближайшее время мы ожидаем и зрелые результаты исследований PENELOPE-B PALLAS, в которых исследуется целесообразность добавления палбоциклиба к стандартным схемам ЭТ в адьювантном режиме.



Поступила/Received 27.05.2019

СТАНДАРТ ТЕРАПИИ HR+ HER2- МРМЖ¹⁻⁶

ПРЕ-/ПЕРИ-[†]
И ПОСТМЕНОПАУЗА⁷

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ
ЛИНИИ⁷⁻⁹

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ⁷

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ
ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК⁷

PALOMA-2⁸

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=666)

ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы
у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии⁸

27,6 месяца мВБП¹⁰

PALOMA-3⁹

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=521)

ИБРАНСА® + фулвестрант
после прогрессии на предшествующей терапии⁹
**в 2 раза снижает риск прогрессирования,⁹ улучшая
продолжительность¹¹ и качество жизни¹²**

ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

[†]Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ⁷

Список литературы: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf 2. Hope S, Ruco et al. J Clin Oncol 34:3069-3103. 3. F. Cardoso et al. Annals of Oncology 29: 1634-1657, 2018. 4. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семилазова Т. Ю., Тюлядин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 113-144 <https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2018-08.pdf>. 5. Рекомендации Российского общества Онкомаммологов <http://breastcancersociety.ru/ruk/vrem/289>. 6. Рекомендации Ассоциации Онкологов России <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата Ибранса (палбоциклиб) для медицинского применения, ЛП-003878 от 25.07.2018. 8. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 9. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 10. Ruco H.S, et al. Breast Cancer Research and Treatment <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>. 11. Turner, et al. N Engl J Med 2018 DOI:10.1056/NEJMoal810527 12. Harbeck N, et al. Annals of Oncology 27: 1047-1054, 2016.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: **Активное вещество:** палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения метастазированного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональному рецептору (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получающих предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема

приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). **Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения, Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; сыпь; alopecia; утомляемость часто - нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антidot палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 5.10.2016).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
2. Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell.* 1999 Sep 17;98(6):859–69. PMID: 10499802.
3. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R., Elliott W.L., Meade M., Trachet E., Albassam M., Zheng X., Leopold W.R., Pryer N.K., Toogood P.L. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2004;11(3):1427–1438. PMID: 15542782.
4. Slamon DJ., Crown J., Lang I., Kulyk S.O., Schmidt M., Thummala R. P-A., Voytko N.L., Randolph S., Kim S., Huang X., Bartlett C.H., Schnell P., Finn R.S. Long-term safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment for postmenopausal patients with ER+ and HER2- advanced breast cancer (ABC) (PALOMA-1/TRIO-18). *Journal of Clinical Oncology.* 2015 May 20;33(15 suppl):570–570. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.570.
5. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Seock-Ah Im, Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2016;375:1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
6. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Harbeck N., Castrellon A., Iyer S., Lu D.R., Mori A., Gauthier E.R., Huang Bartlett C., Gelmon K.A., Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
7. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K.P., Jiang Y., Bartlett C.H., Koehler M., Slamon D. 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. *The Lancet Oncology.* 2016 Apr;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
8. Turner N.C., Slamon DJ., Ro J., Bondarenko I., Im S.-A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., André F., Puyana Theall K., Huang X., Giorgetti C., Huang Bartlett C., and Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:1926–36. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
9. Varella L., Eziokwu A.S., Jia X., Kruse M., Moore H.C., Budd G.T., Abraham J., Montero, A.J. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast cancer research and treatment* 2019;1-6. doi: org/10.1007/s10549-019-05176-1.
10. Trial registration: <http://clinicaltrials.gov>: NCT03425838 (8 February 2018). EudraCT-number: 2017-002334-23 (29 September 2017).
11. McShane T.M., Wolfe T.A. and Ryan J.C. Updates on managing advanced breast cancer with palbociclib combination therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2018;10:1-17. doi: 10.1177/1758835918793849.
12. Turner N.C., Finn R.S., Martin M., Im S-A DeMichele, Ettl A.J., Die ras V., Moulder S., Lipatov O., Colleoni M., Cristofanilli M., Lu D.R., Mori A., Giorgetti C., Iyer S., Huang Bartlett C., Gelmon K.A. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Annals of Oncology.* 2018;29:669-680. doi:10.1093/annonc/mdx797.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru