

Эволюция системного лечения гормонозависимого рака молочной железы: от чередования препаратов к комбинированной терапии

Е. Н. Имянитов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Евгений Наумович Имянитов evgeny@imyanitov.spb.ru

Современные стандарты лечения гормонозависимых опухолей — рака молочной железы (РМЖ) и рака предстательной железы — подразумевают последовательное назначение эндокринной терапии и цитостатических препаратов: подобная практика основывается на представлениях о том, что применение антагонистов сигнального каскада стероидных гормонов останавливает деление опухолевых клеток и делает их нечувствительными к другим разновидностям терапии. Следует понимать, что многие концептуальные исследования по данной проблеме были выполнены десятки лет назад, при этом зачастую в них использовались недостаточно эффективные лекарственные препараты, лабораторные тесты и т. д. В настоящее время стали появляться примеры сочетанного применения эндокринной терапии и других лекарственных средств. Клиническое исследование, в котором доцетаксел (6 циклов) назначался одновременно с андрогенной абляцией, продемонстрировало значительное увеличение продолжительности жизни мужчин с метастатическим раком предстательной железы. Сочетанное использование эверолимуса и экземестана привело к достоверному улучшению результатов лечения пациенток с РМЖ. В настоящее время проводятся активные исследования ингибиторов циклинзависимых киназ. Назначение препаратов этого класса в самом начале эндокринной терапии РМЖ может заметно задерживать формирование резистентности к антагонистам сигнального каскада эстрогенов.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак предстательной железы, эндокринная терапия, ингибиторы циклинзависимых киназ, CDK, mTOR

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-46-51

Evolution of systemic treatment for hormone-sensitive breast cancer: from sequential use of single agents to the upfront administration of drug combinations

E. N. Imyanitov

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradsкая St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Current standards of treatment of endocrine-dependent cancers (breast cancer (BC), prostate cancer) imply sequential use of endocrine therapy and cytotoxic agents: it is believed, that steroid hormone antagonists cease the division of transformed cells and therefore make them resistant to other therapeutic modalities. It is important to recognize that conceptual investigations in this field were carried out dozens of years ago, and often involved relatively non-efficient drugs, imperfect laboratory tests, etc. There are several recent examples of combined use of endocrine therapy and other compounds. The addition of docetaxel (6 cycles) to androgen deprivation resulted in significant improvement of overall survival in men with metastatic prostate cancer. Clinical trial involving the combined use of exemestane and everolimus demonstrated promising results. There are ongoing studies on inhibitors of cyclin-dependent kinases. Use of these drugs in the beginning of endocrine therapy may significantly delay resistance to the antagonists of estrogen signaling.

Key words: breast cancer, prostate cancer, endocrine therapy, inhibitors of cyclin-dependent kinases, CDK, mTOR

Истина рождается как ересь,
а умирает как предрассудок.
Г. Гегель

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является исключительно частым заболеванием — в развитых странах жертвой РМЖ становится каждая 10-я женщина,

а по некоторым расчетам риск этой патологии достигает даже более высоких показателей (1:8, т. е. примерно 12 %). Примерно 2/3 карцином молочной железы не в полной мере отвечают критериям злокачественности: они сохраняют определенную зависимость от гормональной стимуляции, т. е. не обладают абсолютной способностью к автономному росту. Таким образом, гормонозависимые опухоли молочной желе-

зы сохраняют, с определенными оговорками, отдельные признаки доброкачественных новообразований. Подобная аналогия согласуется с их клиническим течением: хорошо известно, что те опухоли молочной железы, которые экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), отличаются относительно медленными темпами прогрессирования заболевания [1, 2].

Примечательно, что существует определенная параллель между клиничко-биологическими характеристиками ER/PR-позитивного РМЖ и рака предстательной железы: оба заболевания являются лидерами в структуре онкологической заболеваемости (у женщин и мужчин соответственно), отличаются умеренной степенью агрессивности, хорошим ответом на эндокринную абляцию и невысокой чувствительностью к цитостатической терапии. Основные принципы лечения гормоночувствительных опухолей были сформулированы много десятилетий назад и сыграли ключевую роль в развитии клинической онкологии. В подавляющем большинстве случаев лечение гормонозависимого рака начинается с эндокринной терапии, которая зачастую позволяет добиться стойких и длительных ремиссий, а также максимально отсрочить назначение токсической цитостатической терапии. Современный арсенал антигормональных лекарственных субстанций достаточно широк — он предоставляет возможность избежать применения цитостатиков в течение достаточно длительных промежутков времени. Таким образом, последовательное применение противоопухолевых препаратов, начинающееся с нескольких линий эндокринной монотерапии и подразумевающее использование других лекарственных средств лишь на поздних этапах лечения, длительное время являлось основным подходом к терапии гормонозависимых опухолей [3–6]. В настоящий момент мы являемся свидетелями пересмотра некоторых догм клинической онкологии: за последние несколько лет стали накапливаться свидетельства в пользу того, что комбинирование эндокринной терапии с другими лекарственными препаратами на самых ранних этапах лечения заболевания может быть ассоциировано со значительным улучшением безрецидивной и общей продолжительности жизни онкологических пациентов.

История комбинирования эндокринной терапии с другими лекарственными препаратами

Появление эндокринной терапии принято ассоциировать с именем британского хирурга G. T. Beatson, который впервые выполнил удаление яичников у пациентки с РМЖ и достиг ремиссии заболевания. К сожалению, подобные эффекты почти всегда носили неполный и непродолжительный характер [7, 8]. Первые послевоенные десятилетия были отмечены разработкой нескольких цитостатических препаратов,

показавших многообещающие результаты при лечении РМЖ; опять же, в подавляющем большинстве случаев выраженность ответа опухоли на лечение была умеренной, при этом комбинирование нескольких цитостатиков зачастую приводило к значительному увеличению эффектов [9]. Неудивительно, что сразу после появления лекарственных способов эндокринной абляции опухоли, в частности тамоксифена [10], появились ожидания, что сочетанное назначение антагониста ER и химиопрепаратов приведет к многократному усилению противоопухолевого воздействия. Можно с уверенностью сказать, что эти надежды не оправдались: ни в одном из исследований не было зафиксировано явного, очевидного превосходства химиогормональной терапии по сравнению с последовательным применением цитостатиков и тамоксифена. Отсутствие клинически значимого синергизма принято объяснять тем, что тамоксифен сдерживает деление клеток РМЖ, — считается, что клеточная пролиферация является условием для действия цитостатических препаратов [11].

Следует заметить, что работы по химиогормональной терапии РМЖ были прекращены еще в 1980-х гг., поэтому их ограничения представляются абсолютно очевидными. Во-первых, в то время арсенал эндокринной терапии РМЖ исчерпывался тамоксифеном и овариэктомией; считается, что препараты нового поколения, в частности ингибиторы ароматазы или фулвестрант, обладают значительно большей эффективностью в отношении угнетения сигнального каскада стероидных гормонов. Во-вторых, многие из ранних исследований по химиогормональной терапии планировались без достаточной статистической проработки, поэтому они включали небольшое число пациенток. В-третьих, способы прогнозирования гормональной чувствительности опухоли, применявшиеся 30 лет назад, с позиций сегодняшнего дня представляются весьма неточными: соответствующие клинические исследования проводились до внедрения иммуногистохимического тестирования на статус ER и PR, а также до идентификации онкогена HER-2. В-четвертых, ни одно из исследований не предусматривало единственно правильную постановку вопроса, а именно анализ общей продолжительности жизни у пациенток, которые получали тамоксифен и цитостатическую терапию одновременно, по сравнению с женщинами, получавшими абсолютно те же препараты не в комбинации, а последовательно.

Выполнение подобных исследований в отношении похожей по патогенезу опухоли — рака предстательной железы — представляется еще более затруднительным. В частности, в отношении многих заболевших мужчин применяется хирургический метод кастрации, что делает эндокринную абляцию необратимой. Помимо этого, арсенал химиопрепаратов, применяющихся

для лечения карцином предстательной железы, несопоставимо меньше по сравнению со спектром РМЖ-специфических цитостатиков [3]. Еще одна трудность заключается в характере прогрессии карцином предстательной железы, при которой зачастую отсутствуют видимые опухолевые очаги и вся оценка эффекта сводится к мониторингу уровня простатспецифического антигена. Тем больший интерес вызывает исследование, данные которого опубликованы в 2015 г. С. Sweeney и соавт. [12]. В этой работе контрольная группа мужчин с метастатическим раком предстательной железы получала стандартное лечение, а именно андрогенную депривацию с момента постановки диагноза, с последующей возможностью назначения доцетаксела после исчерпания эффекта эндокринной абляции. В экспериментальной группе пациентов доцетаксел (6 циклов) применялся в самом начале лечения вместе с эндокринной депривацией. Различия в общей продолжительности жизни больных оказались колоссальными: лишь 44,0 мес в контрольной группе по сравнению с 57,6 мес у мужчин, получавших химиогормональную терапию.

Таким образом, концепция неприемлемости сочетания эндокринной терапии с другими лекарственными воздействиями начинает постепенно подвергаться пересмотру. Примечательно, что уже сейчас стандарты лечения РМЖ предусматривают комбинированное применение эндокринных препаратов с другими лекарственными субстанциями.

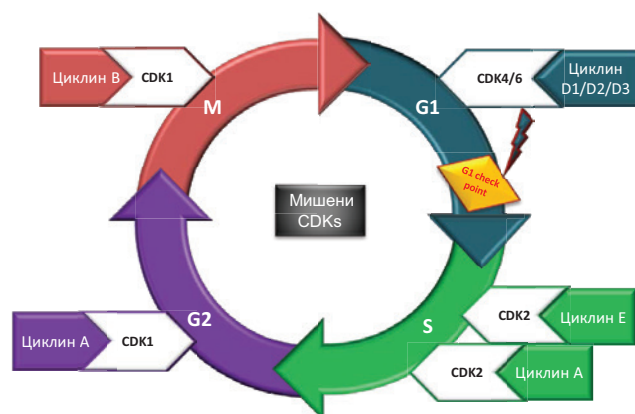
Сочетание эндокринной терапии с ингибиторами киназы mTOR

Фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) относится к семейству серин-треониновых киназ. Считается, что mTOR участвует в поддержании жизнеспособности клеток. В неблагоприятных физиологических условиях — при недостатке питательных веществ, нарушении баланса регуляторных сигналов, воздействии вредных факторов — клетки запускают программу самоуничтожения. mTOR выступает в качестве противовеса процессам клеточной гибели, поддерживая жизнеспособность клетки даже в стрессовых обстоятельствах [13]. Патогенез злокачественной трансформации напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, поэтому применение ингибиторов mTOR зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом. Существенно, что активация mTOR вовлечена в формирование резистентности клеток РМЖ к эндокринной терапии [14]. В рамках клинических испытаний ингибитора mTOR эверолимуса было выполнено несколько исследований, в которых данный препарат назначался совместно с ингибитором ароматазы экземестаном. В исследованиях включались пациентки, которые ранее получали нестероидные ингибиторы ароматазы. Было установлено, что сочетание

эндокринной и mTOR-специфической терапии приводит к достоверному улучшению результатов лечения, в частности увеличению времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни пациенток [15–17].

Клеточный цикл: перспективная мишень для противоопухолевой терапии

Термин «клеточный цикл» многими воспринимается как синоним понятия «клеточное деление». На самом деле непосредственно клеточное деление приходится только на одну из фаз клеточного цикла, которая называется митотической (М) и включает в себя митоз и цитокинез. Под митозом понимают процесс удвоения хромосом, а под цитокинезом — непосредственное разделение клетки на два дочерних организма (см. рисунок).



Клеточный цикл

Деление клетки — это кульминация целого ряда подготовительных процессов. Период, когда клетка находится вне митоза, называется интерфазой. Интерфаза состоит из 3 фаз: G1, S и G2 (см. рисунок). Фаза G1, лингвистически отражающая 2 английских слова: gap — промежуток, а также growth — рост, используется для подготовки клетки к синтезу (удвоению) ДНК. В ходе фазы G1 активизируются биосинтетические процессы, увеличивается количество ряда органелл, возрастают размеры клетки. Фаза G1 не всегда заканчивается продолжением клеточного цикла — при поступлении соответствующих регуляторных сигналов клетка может переходить в состояние «покоя», т.е. выходить из процесса деления, — эту фазу называют G0. Фаза G0 может носить как обратимый, так и необратимый характер. Центральным звеном клеточного цикла является фаза S (synthesis), во время которой происходит репликация генетического материала. Следующая фаза клеточного цикла — G2 — заключается в непосредственной подготовке к митозу [18, 19].

В норме каждый компонент клеточного цикла прецизионно регулируется сигналами, поступающими

извне. Помимо этого, в ходе клеточного цикла постоянно осуществляется «контроль качества»: в случае наступления неблагоприятных условий, появления ошибок синтеза биомолекул, накопления поврежденных ДНК и т. д. процесс деления клетки останавливается. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками, которые называются циклинами, — именно увеличение их экспрессии, вызванное внешними пролиферативными сигналами, является пусковым механизмом для прохождения клеткой очередной фазы клеточного цикла. Биологическая роль белков-циклинов заключается в активации ферментов, которые получили название «циклинзависимые киназы» (cyclin-dependent kinases, CDKs). CDKs выполняют свою функцию посредством фосфорилирования белков, напрямую вовлеченных в прохождение клеткой различных фаз клеточного цикла [18, 19].

Нормальная клетка не имеет «встроенной» программы деления. Любой многоклеточный организм обладает целым комплексом механизмов, обеспечивающих контроль количества клеток. Клеточная пролиферация может стимулироваться самыми различными воздействиями, в частности гормонами, паракринными факторами, нейротрофическими сигналами и т. д. При наличии неблагоприятных условий — недостатка питательных веществ, гипоксии, избытка вредных химических или физических воздействий — нормальные клетки обычно запускают защитные программы, приостанавливающие клеточный цикл. В опухолевых клетках, в отличие от нормальных, эти свойства значительно видоизменены. Во-первых, трансформированные клетки делятся вне зависимости от поступления внешних стимулов, т. е. организм теряет возможность контролировать пролиферацию опухолевого клона. Во-вторых, опухолевые клетки утрачивают способность к блокировке клеточного цикла в ответ на неблагоприятные воздействия [20].

В регуляции клеточного цикла участвуют десятки молекул, при этом нарушения многих из них могут играть существенную роль в процессах злокачественной трансформации. Например, некоторые опухоли характеризуются увеличением экспрессии циклина D1, который является кофактором CDK4/6 и стимулирует переход клетки из фазы G1 в фазу S. В карциномах молочной железы, особенно ER-положительных новообразованиях, зачастую наблюдается амплификация генов *CDK*. Для CDKs существуют не только физиологические активаторы, но и физиологические ингибиторы. Например, белок p16INK4A (CDKN2A) в норме сдерживает прохождение клетки по клеточному циклу. В опухолях человека может наблюдаться инактивация гена *p16INK4A*, приводящая к бесконтрольному делению клеток. Белок RB1 получил свое название от редкого онкологического заболевания — ретинобластомы; действительно, он был

идентифицирован в ходе изучения этой необычной разновидности опухолей. Оказалось, что белок RB1 способен сдерживать вход клетки в фазу синтеза ДНК. В случае фосфорилирования CDK4/6 белок RB1 теряет свои супрессорные свойства, и клетка приобретает способность к делению. Такой же эффект отмечается и при мутационной инактивации белка RB1, наблюдаемой во многих разновидностях новообразований [21, 22].

Представления о причастности CDKs к процессам злокачественной трансформации подтверждаются модельными экспериментами. Мыши, у которых посредством генно-инженерных манипуляций нокаутирован ген *CDK4*, становятся менее чувствительными к воздействию канцерогенов. Применение различных ингибиторов CDKs замедляет деление опухолевых клеток в условиях *in vitro*, а также приводит к регрессии новообразований у экспериментальных животных [21, 22].

Разработка ингибиторов циклинзависимых киназ

Первые экспериментальные ингибиторы CDKs стали появляться примерно четверть века назад, однако они не отличались достаточной специфичностью и угнетали ферментативную активность целого ряда CDKs. Это приводило к значительным побочным эффектам и препятствовало успешному использованию подобных препаратов для лечения онкологических заболеваний. Еще в начале 1990-х гг. совокупность экспериментальных данных указывала на то, что среди CDKs именно CDK4/6 представляются наиболее перспективными мишенями для таргетной терапии рака. Первый CDK4/6-специфический ингибитор был разработан в рамках исследований компании Parke-Davis, являющейся филиалом Pfizer, и получил название палбоциклиб [23–27]. Данная субстанция показала заметный противоопухолевый эффект в опытах на культурах клеток и в исследованиях на животных. Примечательно, что в экспериментах с клетками РМЖ палбоциклиб демонстрировал предпочтительную активность по отношению к карциномам люминального типа (ER+/HER-2-); по-видимому, это связано с тем, что в люминальных опухолях молочной железы, как правило, сохраняется присутствие белка RB1, и, следовательно, применение ингибитора CDK4/6 позволяет задействовать этот белок для остановки деления опухолевых клеток [28].

Примечательной особенностью испытаний палбоциклиба для лечения РМЖ являлось то, что экспериментальное применение этого препарата предусматривалось уже в 1-й линии терапии. Исследование относилось к категории II фазы и включало пациенток с метастатическим РМЖ, опухоли которых экспрессировали ER, но при этом были негативны в отношении активации гена *HER-2*. Больные экспериментальной группы получали комбинированную

терапию — палбоциклиб (циклы по 28 дней, состоящие из 3-недельного приема препарата (125 мг/день) и 7-дневного перерыва) в сочетании с непрерывным приемом летрозолола (2,5 мг/день); пациентки контрольной группы принимали только летрозол. Изначально исследование предусматривало работу с 2 категориями больных — 1-я включала все случаи метастатического РМЖ с фенотипом ER+/HER-2-, а вторая подразумевала «обогащение» пациенток по потенциальным маркерам чувствительности к ингибиторам CDK4/6 (амплификация циклина D1 и/или утрата p16). Промежуточный анализ выявил, что селекция случаев РМЖ на основе молекулярных маркеров не принесла ожидаемых результатов, поэтому набор данной группы больных был прекращен. В 2015 г. были опубликованы первые результаты этого исследования: время до прогрессирования заболевания составило 20,2 мес в экспериментальной группе пациенток по сравнению с 10,2 мес в группе контроля [29]. Аналогичные результаты были получены в исследовании III фазы, результаты которого были недавно представлены на ежегодной конференции ASCO: в экспериментальной группе время до прогрессирования достигло 24,8 мес по сравнению с 14,5 мес в группе контроля [30]. Помимо этого, палбоциклиб испытывается в комбинации с фулвестрантом на тех женщинах, заболевание которых прогрессирует на фоне предшествующей эндокринной терапии. В рамках исследования III фазы уже получены промежуточные результаты: при комбинированной терапии время до прогрессирования достигло 9,5 мес, а при изолированном применении фулвестранта этот показатель составил всего 4,6 мес [31].

В настоящее время на разных стадиях разработки и клинических испытаний находится несколько экспериментальных ингибиторов CDKs [18, 21, 22, 25, 27].

Спектр их потенциального применения не ограничивается РМЖ и подразумевает достаточно широкий перечень опухолей. В целом CDKs представляются очень перспективной мишенью для противоопухолевой терапии, поэтому к работам в этой области привлечено большое внимание специалистов.

Заключение

Успех клинических испытаний палбоциклиба может оказаться поворотной точкой в разработке стратегии эндокринной терапии РМЖ. До появления палбоциклиба многие пациентки с ER+/HER-2- РМЖ получали эндокринную монотерапию (тамоксифен или ингибиторы ароматазы) в качестве лечения 1-й линии; считалось, что подобная стратегия позволяет контролировать течение заболевания на протяжении длительного промежутка времени, при этом сохраняя в резерве достаточно большой арсенал дальнейших терапевтических опций. Появление палбоциклиба предлагает совершенно иной подход, при котором эндокринная терапия «интенсифицируется» в самом начале лечения.

Разумеется, следует понимать, что многие вопросы, сопряженные с использованием ингибиторов CDKs, пока находятся на стадии изучения. В какой степени их применение в сочетании с эндокринной терапией увеличивает общую продолжительность жизни пациенток? Как отражается комбинирование эндокринной терапии с ингибиторами CDKs на качестве жизни пациенток в течение всего периода лечения РМЖ? Как влияет применение палбоциклиба при лечении ER+/HER-2- РМЖ на эффективность последующих линий терапии? Каковы перспективы использования ингибиторов CDKs в адъювантной терапии? Ожидается, что ответы на эти вопросы будут получены в самое ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2014. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2014. (In Russ.).]
2. Imyaninov E.N., Hanson K.P. Mechanisms of breast cancer. Drug Discovery Today Dis Mech 2004;1:235–45.
3. Vaishampayan U.N. Sequences and combinations of multifaceted therapy in advanced prostate cancer. Curr Opin Oncol 2015;27(3):201–8. DOI: 10.1097/CCO.000000000000187.
4. Martin M., Lopez-Tarruella S., Gilarranz Y.J. Endocrine therapy for hormone treatment-naïve advanced breast cancer. Breast 2016;28:161–6. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.015.
5. Recine F., Sternberg C.N. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naïve and castration resistant prostate cancer. Transl Androl Urol 2015;4(3):355–64. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.11.
6. Sini V., Cinieri S., Conte P. et al. Endocrine therapy in post-menopausal women with metastatic breast cancer: from literature and guidelines to clinical practice. Crit Rev Oncol Hematol 2016;100:57–68. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.008.
7. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 1896;2:104.
8. Clarke M.J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. BMJ 1998;317(7167):1246–8.
9. Canellos G.P., Devita V.T., Gold G.L. et al. Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. Br Med J 1974;1(5901):218–20.
10. Cole M.P., Jones C.T., Todd I.D. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. Br J Cancer 1971;25(2):270–5.
11. Pritchard K.I. Combining endocrine agents with chemotherapy: which patients and what sequence? Cancer 2008;112(3 Suppl):718–22. DOI: 10.1002/cncr.23189.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al.

- Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
13. Chong Z.Z. mTOR: a novel therapeutic target for diseases of multiple systems. *Curr Drug Targets* 2015;16(10):1107–32.
14. Nicolini A., Ferrari P., Kotlarova L. et al. The PI3K-Akt-mTOR pathway and new tools to prevent acquired hormone resistance in breast cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;16(9):804–15.
15. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
16. Beck J.T., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER-2– advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):459–67. DOI: 10.1007/s10549-013-2814-5.
17. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357–62. DOI: 10.1093/annonc/mdl456.
18. Santo L., Siu K.T., Raje N. Targeting cyclin-dependent kinases and cell cycle progression in human cancers. *Semin Oncol* 2015;42(6):788–800. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.024.
19. Poon R.Y. Cell cycle control: a system of interlinking oscillators. *Methods Mol Biol* 2016;1342:3–19. DOI: 10.1007/978-1-4939-2957-3_1.
20. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70.
21. VanArsdale T., Boshoff C., Arndt K.T., Abraham R.T. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):2905–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0816.
22. O’Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(7):417–30. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
23. Murphy C.G., Dickler M.N. The role of CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Oncologist* 2015;20(5):483–90. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0443.
24. Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A. et al. Palbociclib (PD0332991) – a selective and potent cyclin-dependent kinase inhibitor: a review of pharmacodynamics and clinical development. *JAMA Oncol* 2016;2(2):253–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4701.
25. DiPippo A.J., Patel N.K., Barnett C.M. Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of breast cancer: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2016;36(6):652–67. DOI: 10.1002/phar.1756.
26. Ettl J. Palbociclib: first CDK4/6 inhibitor in clinical practice for the treatment of advanced HR-positive breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2016;11(3):174–6. DOI: 10.1159/000447417.
27. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy. *Cancer Discov* 2016;6(4):353–67. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.
28. Finn R.S., Dering J., Conklin D. 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. DOI: 10.1186/bcr2419.
29. Finn R.S., Crown J.P., 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 the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
30. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. 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). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl). Abstract 507.
31. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. 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 multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.