

Палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией при люминальном HER2-негативном метастатическом раке молочной железы: новая высокоэффективная стратегия лекарственного лечения

Е.В. Артамонова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Обзор посвящен новому пероральному таргетному препарату палбоциклибу и его месту в терапии люминального (эстроген-рецептор-позитивного) HER2– метастатического рака молочной железы (РМЖ). Как показали результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, включение палбоциклиба в различные режимы гормонотерапии HER2– метастатического РМЖ с экспрессией рецепторов эстрогенов позволило существенно улучшить клинические исходы и повысить показатели выживаемости, частоту объективного ответа, его продолжительность и частоту «клинической пользы» (КП). Выигрыш в отношении выживаемости без прогрессирования болезни при добавлении палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии гормонотерапии или к фулвестранту у пациенток с прогрессированием на фоне и после предшествующей эндокринной терапии отмечался во всех подгруппах независимо от клинических характеристик, особенностей течения опухолевого процесса, а также экспрессии молекулярных маркеров, опосредующих развитие гормонорезистентности. Основными нежелательными явлениями, связанными с палбоциклибом, были нейтро-, лейко- и тромбоцитопения, но в целом гематологическая токсичность была управляемой, а сама терапия безопасной. Эта стратегия, названная экспертами «терапией прорыва», сочетает в себе доказанную эффективность, хорошую переносимость, позволяет поддерживать высокое качество жизни и должна использоваться у больных эстроген-рецептор-позитивным HER2– метастатическим РМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-28-41

Palbociclib in combination with hormone therapy for luminal HER2-negative metastatic breast cancer: new highly effective strategy of drug treatment

E. V. Artamonova

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashira Highway, Moscow 115478, Russia

The review considers a new oral targeted drug palbociclib and its place in treatment of luminal (estrogen receptor-positive) HER2– metastatic breast cancer. The results of randomized clinical trials have shown that inclusion of palbociclib in various hormone therapy regimens for treatment of HER2– metastatic breast cancer with expression of estrogen receptors allows to significantly improve clinical outcomes and increase survival, objective response rate and its duration, as well as clinical benefit rate (CBR). Addition of palbociclib to letrozole in the 1st line hormone therapy or to fulvestrant in patients with progression at/after previous endocrine therapy increased progression-free survival in all groups irrespective of clinical characteristics, tumor progression, or expression of molecular markers mediating development of hormone resistance. The main adverse events associated with palbociclib were neutropenia, leukopenia and thrombocytopenia, but overall hematological toxicity was manageable, and the therapy itself was safe. This strategy received a “breakthrough therapy designation” from the experts and combines proven effectiveness and satisfactory tolerability, allows to maintain high quality of life, and should be prescribed to patients with luminal HER2– metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, hormone therapy, palbociclib

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей онкологической патологией среди женского населения России: в 2015 г. число вновь выявленных случаев достигло 66 621, а прирост заболеваемости за 10 лет составил 31,76 % [1, 2]. Как известно, прогноз при РМЖ определяется степенью распространенности процесса и принадлежностью опухоли к тому или иному молекулярному подтипу. К сожалению, результаты

лечения даже самых ранних стадий относительно благоприятного гормонозависимого РМЖ, на долю которого приходится 60–65 %, далеки от идеала. Так, длительное наблюдение за 46 138 больными ранним РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов (ЭР+) показало, что проблема прогрессирования после окончания стандартной 5-летней адъювантной гормонотерапии (ГТ) является весьма существенной. При

T1N0M0 стадии риск развития отдаленных метастазов в период от 5 до 14 лет после операции для опухолей 1-й, 2-й и 3-й степеней злокачественности составляет соответственно 5; 8 и 10 %, а риск любого (местного или отдаленного) рецидива — 12; 15 и 17 % [3]. В целом около 8 % больных РМЖ исходно имеют IV стадию заболевания, и примерно в половине случаев «раннего» РМЖ после окончания первичного лечения в различные сроки возникают отдаленные метастазы.

К сожалению, метастатический РМЖ (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. Именно поэтому важнейшей целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости (ОВ) больных мРМЖ от начала ГТ 1-й линии составляет 31,1 мес [4], от начала химиотерапии 1-й линии — 20,7 мес [4]. По данным популяционных исследований, только около 20–27 % пациенток с мРМЖ живут более 5 лет [5, 6].

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

Считается, что клиническое течение ЭР+ мРМЖ является относительно благоприятным, однако это не всегда верно. Так, A. Llombart-Cussac и соавт. в своем исследовании оценили течение ЭР+HER2– мРМЖ в зависимости от наличия факторов риска, к которым относили безрецидивный интервал менее 24 мес, метастазы в печени или поражение 3 и более органов, а также предшествующую нео- и/или адъювантную терапию таксанами/антрациклинами [11]. Оказалось, что у 37 % пациенток с положительным по гормональным рецепторам (ГР+) мРМЖ имеется не менее 2 факторов неблагоприятного прогноза, коррелирующих с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, принято считать, что тройной негативный мРМЖ характеризуется наименьшей продолжительностью жизни, однако показатели ОВ при люминальном и тройном негативном подвариантах мРМЖ в подгруппах с одинаковым количеством факторов риска оказались

сопоставимыми: медиана ОВ при наличии 3 факторов риска составила соответственно 15,9 и 13,7 мес, а при наличии 2 факторов — 22,1 и 24,8 мес [11]. Таким образом, по заключению авторов, более 1/3 пациентов с ГР+ мРМЖ имеют агрессивное течение заболевания, сравнимое с течением тройного негативного мРМЖ.

Основной причиной прогрессирования ЭР+ РМЖ считается гормонорезистентность. В зависимости от сроков прогрессирования выделяют гормонорезистентность первичную (прогрессирование в течение первых двух лет проведения адъювантной ГТ или в течение 6 мес любой линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ) и вторичную (прогрессирование в течение следующих после первых двух лет адъювантной гормонотерапии и до 1 года после ее окончания, а также прогрессирование после первых 6 мес какой-либо линии гормонотерапии мРМЖ) [12].

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

I. Клеточный цикл, циклин-зависимые киназы и механизм действия палбоциклиба

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

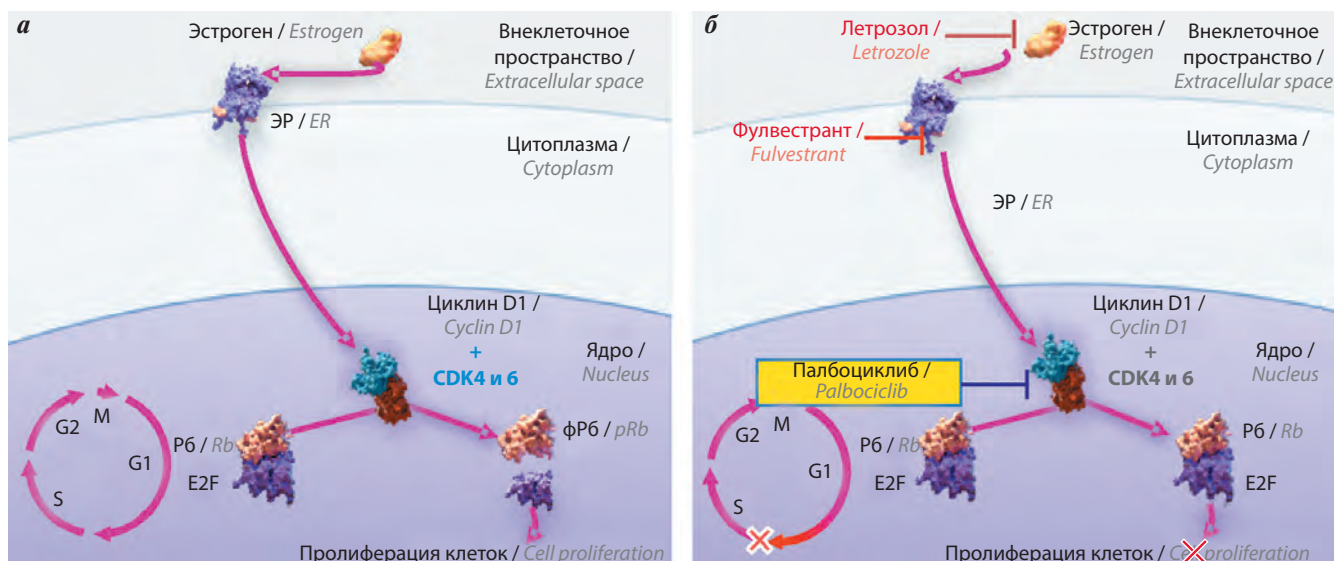


Рис. 1. Механизм действия палбоциклиба: CDK4 и 6 запускают клеточный цикл путем перехода из G1-фазы в S-фазу: а — передача сигнала от эстрогенового рецептора происходит через белки и дальнейшее взаимодействие циклина D1 с CDK4 и 6 в ядре, в результате происходит накопление митотических сигналов, достаточное для преодоления контрольной точки перехода; б — палбоциклиб селективно подавляет CDK4 и 6 и обладает синергизмом с препаратами для гормонотерапии, селективное подавление CDK4 и 6 и арест цикла в G1-фазе эффективно контролируют деление и клеточную пролиферацию. CDK — циклин-зависимые киназы, ЭР — рецептор эстрогена; E2F — транскрипционный фактор; G — фаза роста; M — митоз; фР6 — гиперфосфорилирование белка ретинобластомы; Р6 — белок ретинобластомы; S — фаза синтеза

Fig. 1. Palbociclib's mechanism of action: CDK4/6 start the cell cycle via transition from the G1-phase to the S-phase: а — signal transfer from the estrogen receptor through proteins and subsequent interaction between cyclin D1 and CDK4/6 in the nucleus leading to accumulation of mitotic signals sufficient for progression thorough the checkpoint; б — palbociclib selectively inhibits CDK4/6 and synergistically interacts with hormone therapy drugs, selective inhibition of CDK4/6 and cycle arrest in the G1-phase effectively control cell division and proliferation. CDK stand for cyclin-dependent kinase; ER — estrogen receptor; E2F — transcription factor; G — gap; M — mitosis; pRb — phosphorylated retinoblastoma protein; Rb — retinoblastoma protein; S — synthesis

Ключевыми регуляторами клеточного цикла являются CDK — большое семейство серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Гиперактивация CDK 4-го и 6-го типов (CDK4 и 6) приводит к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы (retinoblastoma protein, pRB) с последующим высвобождением ранее блокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации (S) ДНК и итоговой клеточной прогрессии [28–30]. При РМЖ с экспрессией ЭР потеря контроля над CDK4 и 6 является ключевым механизмом эстроген-независимой активации нижележащих сигнальных путей, поэтому совместная блокада ГР и CDK4 и 6 представлялась весьма многообещающей [31, 32] (рис. 1). В исследованиях на клеточных линиях ЭР+ РМЖ был подтвержден синергизм двойного ингибирования CDK4 и 6 и ЭР [31, 32].

Первым представителем нового класса онкологических препаратов — ингибиторов CDK стал палбоциклиб, который представляет собой малую молекулу — обратимый пероральный ингибитор CDK4 и 6. При доклиническом тестировании на широкой панели клеточных линий РМЖ препарат ингибировал рост подвариантов с экспрессией ЭР, в том числе с амплификацией HER2 [31]. Активность палбоциклиба кор-

релировала с выраженной блокадой гиперфосфорилирования pRb и последующим арестом чувствительных клеток в G1-фазе. В комбинации с тамоксифеном палбоциклиб продемонстрировал не только синергизм, но и эффективность в отношении тамоксифен-резистентных линий РМЖ, что позволяет говорить о возможности преодоления гормонорезистентности [31]. Проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность палбоциклиба в комбинациях с нестероидным ингибитором ароматазы — летрозолом, а также с антиэстрогеном фулвестрантом в 1-й и 2-й линиях ГТ при ЭР+ мРМЖ.

II. Палбоциклиб в комбинации с летрозолом в 1-й линии терапии ЭР+ мРМЖ

До последнего времени стандартом 1-й линии ГТ при ЭР+HER2– мРМЖ в менопаузе были нестероидные ингибиторы ароматазы — летрозол или анастрозол. Поэтому в двух рандомизированных исследованиях II и III фазы оценили эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии лечения этой популяции пациенток.

В открытое рандомизированное исследование II фазы PALOMA-1/TRIO-18 [33] были включены 165 больных ЭР+HER2– мРМЖ в менопаузе, которые ранее не получали никаких видов лечения по поводу метастатической формы болезни. Больные были

стратифицированы по длительности безрецидивного интервала и локализации метастазов. В когорту 1 включались пациентки с данными только иммуногистохимического исследования (PЭ+HER2–), в когорту 2, созданную для оценки влияния биомаркеров, – случаи с амплификацией циклина D1 и/или потерей p16 (INK4A или CDKN2A).

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

Необходимо отметить, что во всей популяции данного исследования монотерапия летрозолом обеспечила сравнимую с предыдущими исследованиями медиану ВБП, а вот результаты применения комбинированного лечения оказались весьма впечатляющими. Добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ЭР+HER2– мРМЖ привело к двукратному увеличению выживаемости без прогрессирования болезни: во всей популяции данного исследования медианы ВБП составили 20,2 и 10,2 мес для комбинации

палбоциклиб + летрозол и одного летрозола соответственно, $p = 0,0004$ (табл. 1, рис. 2). Выигрыш не зависел от экспрессии биомаркеров и реализовывался как в когорте 1 (набрана только по результатам стандартного иммуногистохимического исследования), так и в когорте 2 (набрана после определения биомаркеров) (см. табл. 1).

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

ЧОО была выше на фоне терапии с палбоциклибом по сравнению с одним летрозолом и для всей популяции составила 43 % против 33 % ($p = 0,13$), а для популяции с измеряемыми очагами – 55 % против 39 % ($p = 0,047$). Добавление палбоциклиба привело к достоверному увеличению пропорции пациенток с КВ от проводимой терапии (81 % против 58 %, $p = 0,0009$) (см. табл. 1). При достижении полного или частичного ОО его длительность в группе «палбоциклиб + летрозол» была в 2 раза больше, чем при назначении одного

Таблица 1. Результаты рандомизированного исследования II фазы PALOMA-1/TRIO-18 по сравнению эффективности комбинированного лечения палбоциклибом и летрозолом с одним летрозолом в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2– мРМЖ в менопаузе

Table 1. Results of the PALOMA-1/TRIO-18 phase II randomized study compared the effectiveness of combined treatment with palbociclib and letrozole versus letrozole in the 1st line therapy of estrogen receptor-positive HER– metastatic breast cancer during menopause

Критерии	Палбоциклиб + летрозол, $n = 84$	Летрозол, $n = 81$	Отношение рисков	Значение p
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес (95 % ДИ) Median progression-free survival, months (95 % CI)				
Вся популяция Total population	22,2 (13,8–27,5)	10,2 (5,7–12,6)	0,488	0,0004
Когорта 1 (ЭР+HER2–), $n = 66$ Cohort 1 (ER+HER–), $n = 66$	26,1 (11,2 – не достигнута) 26,1 (11,2 – not reached)	5,7 (2,6–10,5)	0,299	<0,0001
Когорта 2 (ЭР+HER2– INK4A или CDKN2A), $n = 99$ Cohort 2 (ER+HER– INK4A or CDKN2A), $n = 99$	18,1 (13,1–27,5)	11,1 (7,1–16,4)	0,508	0,0046
Клинический выигрыш (ОО + стабилизация не менее 24 нед), % (95 % ДИ) Clinical benefit (OR + stabilization for at least 24 weeks), % (95 % CI)				
Вся популяция Total population	81 (71–88)	58 (47–69)		0,0009

Примечание. ДИ – доверительный интервал, мРМЖ – метастатический рак молочной железы, ОО – объективный ответ, p – статистическая достоверность.

Note. CI stands for confidence interval, OR – objective response, p – statistical significance.

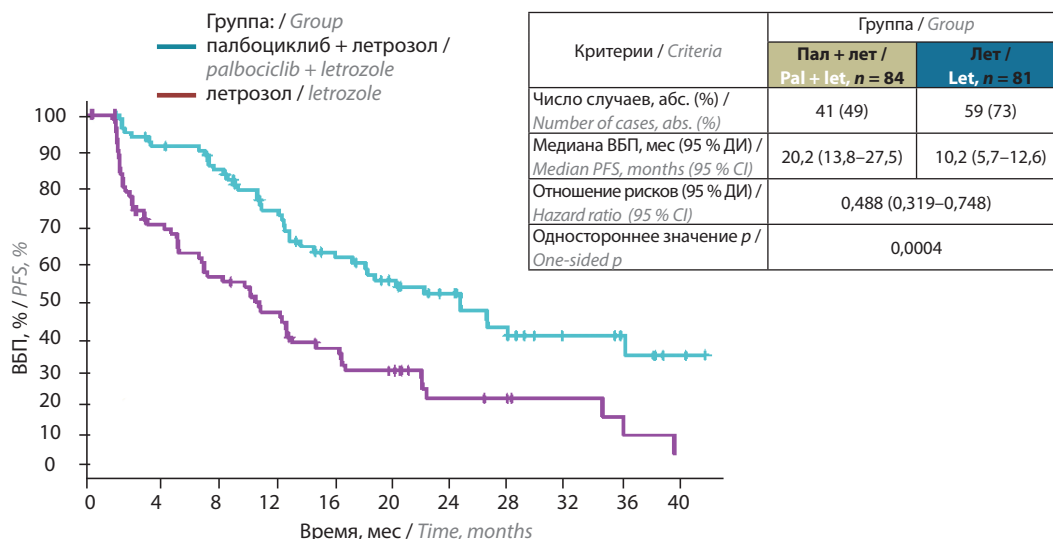


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в исследовании PALOMA-1 (палбоциклиб + летрозол против летрозола) в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2–метастатического рака молочной железы в менопаузе во всей популяции. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал, пал – палбоциклиб, лет – летрозол, p – статистическая достоверность

Fig. 2. Progression-free survival in the PALOMA-1 study (palbociclib + letrozole versus letrozole) in the 1st line therapy of estrogen receptor-positive HER2–metastatic breast cancer during menopause in the total population. PFS stands for progression-free survival, CI – confidence interval, pal – palbociclib, let – letrozole, p – statistical significance

летрозола (медиана ДОО – 20,3 мес против 11,1 мес). Финальные результаты по ОВ были доложены на последнем конгрессе ASCO 2017 [35], где была отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни в группе комбинированной терапии с абсолютной прибавкой в медиане ОВ (4,2 мес) и то, что различия не достигли статистической значимости (медианы ОВ – 37,5 мес против 34,5 мес, ОР = 0,813; $p = 0,42$). Возможно, это обусловлено различиями в последующем лечении: после выхода из исследования в группе летрозола, по сравнению с группой «палбоциклиб + летрозол», большее число пациенток получали любую системную терапию (86,4 % против 78,6 %), а также 3 и более линии лечения (37 % против 18 %).

Необходимо отметить, что палбоциклиб значительно увеличивал время от рандомизации до начала последующей химиотерапии (медианы 26,7 мес против 17,7 мес, ОР = 0,662; 95 % ДИ 0,445–0,989), а максимальная длительность приема палбоциклиба в исследовании составляет в настоящее время 76⁺ мес [35]. Важно, что такое продолжительное лечение не сопровождалось кумулятивной токсичностью, подавляющее большинство нежелательных явлений регистрировалось в течение 1-го года, в дальнейшем появления новых нежелательных явлений не отмечено.

Основными нежелательными явлениями, связанными с палбоциклибом, были нейтро-, лейко- и тромбоцитопения, однако случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано (табл. 2). Тем не менее в связи с нежелательными явлениями в группе «палбоциклиб + летрозол» лечение прерывалось у 33 % пациенток (против 4 % в группе летрозола), у 45 % па-

циенток откладывалось начало очередного цикла и в 40 % случаев потребовалась редукция дозы. В комбинированной группе зарегистрировано также несколько серьезных нежелательных явлений: эмболия (3 пациентки), боль в спине (2) и диарея (2).

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

Результаты исследования PALOMA-1 позволили форсировать регистрацию палбоциклиба в США в рамках ускоренной процедуры в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), которое дало одобрение на применение нового препарата в комбинации с летрозолом в качестве 1-й линии системной терапии распространенного или метастатического РМЖ у женщин в постменопаузе уже в феврале 2015 г.

В 2016 г. были представлены первые результаты аналогичного по дизайну и популяции пациенток многоцентрового рандомизированного плацебо-конт-

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в исследовании PALOMA-1 (палбоциклиб + летрозол против летрозолола) в 1-й линии терапии ЭР+HER2– метастатического рака молочной железы в менопаузе, %Table 2. Rate of adverse events in the PALOMA-1 study (palbociclib + letrozole versus letrozole) in the 1st line therapy of estrogen receptor-positive HER2– metastatic breast cancer during menopause, %

Нежелательные явления	Палбоциклиб + летрозол, n = 83		Летрозол, n = 77	
	Степень тяжести		Степень тяжести	
	3-я	4-я	3-я	4-я
Нейтропения Neutropenia	48	17	21	1
Лейкопения Leukopenia	19	0	1	0
Общее недомогание Malaise	2	2	1	0
Анемия Anemia	5	1	5	1
Тошнота Nausea	2	0	1	1
Артралгия Arthralgia	1	0	3	0
Алоpecia 1–2-й степени тяжести Grade 1–2 alopecia areata	22		3	
Диарея Diarrhea	4	0	10	0
Приливы 1–2-й степени тяжести Grade 1–2 hot flashes	21		12	
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2	0	1	0
Одышка Dyspnea	2	0	1	0
Астения Asthenia	2	0	0	0
Инфекции верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	1	0	0	0

ролируемого исследования III фазы PALOMA-2, в котором оценили эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии лечения ЭР+HER2– мРМЖ [36, 37]. В исследование вошли 666 больных, которые в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу «палбоциклиб + летрозол» и группу «плацебо + летрозол». Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными точками – ОВ, ЧОО, КВ (оценивался как ОО + стабилизация ≥ 24 нед) и безопасность. Представленные результаты соответствовали полученным ранее данным: медиана ВБП была достоверно больше при комбинированной тера-

пии и составила 24,8 мес против 14,5 мес для одного летрозолола (ОР 0,58; $p < 0,000001$), ЧОО достигла 42,1 % против 34,7 % ($p = 0,031$) во всей популяции пациентов и 55,3 % против 44,4 % ($p = 0,013$) для больных с измеряемыми очагами (рис. 3). Клинический выигрыш также регистрировался чаще в комбинированной группе: 84,9 % против 70,3 %, $p < 0,0001$. Данные по ОВ являются пока незрелыми. Основным нежелательным явлением 3-й степени была нейтропения, частота которой на фоне терапии с палбоциклибом составила 56,1 %, однако фебрильная нейтропения зарегистрирована только в 1,8 % случаев.

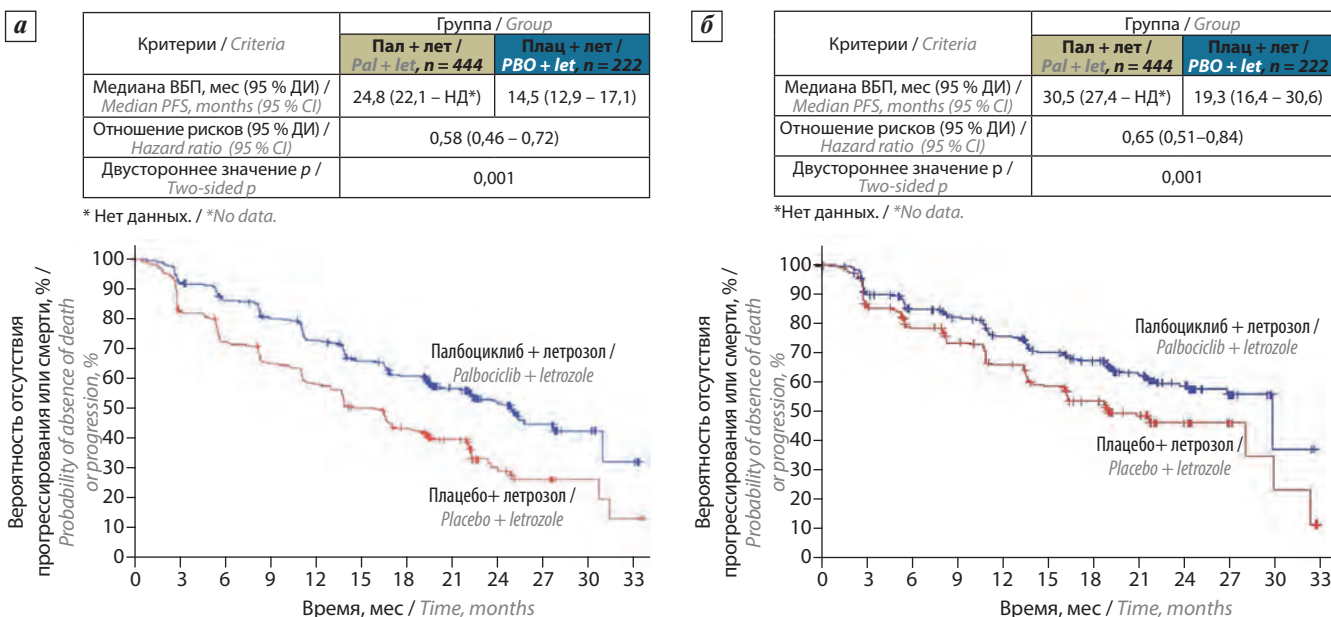


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в исследовании PALOMA-2 (палбоциклиб + летрозол против плацебо + летрозола) в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2– метастатического рака молочной железы в менопаузе во всей популяции: а – по оценке исследователей, б – по результатам централизованной оценки. ДИ – доверительный интервал, р – статистическая достоверность, пал – палбоциклиб, лет – летрозол, плац – плацебо

Fig. 3. Progression-free survival in the PALOMA-2 study (palbociclib + letrozole versus placebo + letrozole) in the 1st line therapy of estrogen receptor-positive HER2– metastatic breast cancer during menopause in the total population: а – researchers' estimate, б – centralized estimate. CI stands for confidence interval, p – statistical significance, pal – palbociclib, let – letrozole, pbo – placebo

Данные подгруппового анализа исследования III фазы PALOMA-2 были представлены на последнем конгрессе ASCO 2017, эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии ГТ мРМЖ оценивалась в зависимости от локализации метастазов (висцеральные/невисцеральные, в печени/легких/костях), статуса по шкале ECOG – ВОЗ (0/1 или 2 балла), безрецидивного интервала (менее или более 12 мес), предшествующей химио- или гормонотерапии [38]. Показано, что палбоциклиб достоверно и существенно увеличивал ВБП во всех указанных подгруппах пациенток, относительное снижение риска прогрессирования колебалось от 37 до 64 %, все различия были статистически достоверны (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют говорить о комбинации палбоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы как о новом оптимальном варианте выбора 1-й линии терапии HER2– гормонозависимого мРМЖ.

III. Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом во 2-й линии терапии ЭР+ мРМЖ

Еще одним перспективным партнером для назначения в комбинации с палбоциклибом является антиэстроген фулвестрант, который широко используется в лечении ЭР+HER2– мРМЖ. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 оценили эффективность

и переносимость комбинации палбоциклиб + фулвестрант по сравнению с одним фулвестрантом у больных ЭР+ HER2– мРМЖ с прогрессированием на фоне предшествующей эндокринной терапии (N = 521) [39, 40, 41]. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – ОВ, ЧОО, КВ (который оценивался как ОО + стабилизация ≥ 24 нед), а также качество жизни и безопасность. Включались пациентки независимо от менопаузального статуса, больным в пременопаузе дополнительно назначали гозерелин. Прогрессированием на фоне предшествующей эндокринной терапии считали рецидив болезни во время проведения адъювантной терапии или в срок до 12 мес после ее окончания, а также прогрессирование на фоне 1-й линии эндокринной терапии, проводимой по поводу метастатической формы заболевания. Также больные ранее могли получать не более 1 режима химиотерапии по поводу мРМЖ.

В группу «палбоциклиб + фулвестрант» было рандомизировано 347 пациенток, в группу «плацебо + фулвестрант» – 174, до начала лечения в пременопаузе были соответственно 20,7 и 20,7 % больных, ранее получали: ингибиторы ароматазы (+/– овариальная супрессия) – 85,3 и 86,8 %, тамоксифен – 60,8 и 59,8 %, предшествующую нео-/адъювантную химиотерапию – 41,5 и 43,1 %, предшествующую химиотерапию по поводу метастатической формы болезни – 30,8 и 36,2 % больных соответственно.

Таблица 3. Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования в исследовании PALOMA-1/TRIO-18 (палбоциклиб + летрозол против летрозола) в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-позитивного HER2- мРМЖ в менопаузе, месTable 3. Subgroup analysis of progression-free survival in the PALOMA-1/TRIO-18 study (palbociclib + letrozole versus letrozole) in the 1st line therapy of estrogen receptor-positive HER2- metastatic breast cancer during menopause, months

Критерии	Группа		Отношение рисков	Значение <i>p</i>
	Палбоциклиб + летрозол	Летрозол		
Висцеральные метастазы: Visceral metastases:	19,3	12,9	0,63	0,0011
в печени in the liver	13,7	8,4	0,62	0,255
в легких in the lungs	22,2	13,6	0,59	0,0025
0/1 или 2 балла по шкале ECOG–ВОЗ 0/1 or 2 points per the ECOG– WHO performance scale	16,8	11,0	0,48	0,0002
Невисцеральные метастазы: Non-visceral metastases:	Не достигнута Not reached	16,8	0,50	<0,0001
только в костях Bones only	Не достигнута Not reached	11,2	0,36	<0,0001
БРВ > 12 мес RFS > 12 months	25,4	13,8	0,52	<0,0001
БРВ ≤ 12 мес RFS ≤ 12 months	16,5	11,0	0,50	0,0005
Без предшествующей ГТ Without previous HT	25,7	19,6	0,63	0,0050
Предшествующая ГТ With previous HT	22,2	11,3	0,53	<0,0001
Без предшествующей ХТ Without previous CT	25,6	17,0	0,61	0,0012
Предшествующая ХТ With previous CT	22,4	13,7	0,53	<0,0001

Примечание. ECOG – шкала Eastern Cooperative Oncology Group (Восточной объединенной группы онкологов), БРВ – безрецидивная выживаемость, ГТ и ХТ – гормон- и химиотерапия соответственно, *p* – статистическая достоверность.**Note.** ECOG–WHO – stands for Eastern Cooperative Oncology Group – World Health Organization, RFS – recurrence-free survival, HT and CT – hormone and chemo-therapy, respectively, *p* – statistical significance.

В целом по поводу мРМЖ одну любую линию лечения получили 38,0 и 40,2 % пациенток, 2 линии – 25,9 и 24,7 %, 3 и более линии – 11,8 и 9,2% пациенток соответственно. Таким образом, контингент включенных в исследование пациенток был достаточно предлеченным.

Окончательный анализ результатов применения комбинации палбоциклиб + фулвестрант у больных с прогрессированием на фоне предшествующей эндокринной терапии оказался весьма впечатляющим [40]: в группе с палбоциклибом медиана ВБП достигла 9,5 мес по сравнению с 4,6 мес на одном фулвестранте (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$), клинический выигрыш отмечен у 34 и 19 % пациенток соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4 и 5, см. табл. 3.). Около 40 %

пациенток при первичной оценке были отобраны для независимого слепого центрального контроля эффективности [36]. В этой когорте медиана ВБП для комбинации палбоциклиб + фулвестрант на момент первичного анализа не была достигнута, для монотерапии фулвестрантом соответствовала таковой по оценке исследователей (3,7 мес, ОР 0,27, $p < 0,001$). Обновленные результаты независимого слепого центрального контроля эффективности подтвердили статистически достоверное и клинически значимое увеличение ВБП при добавлении палбоциклиба к фулвестранту по сравнению с одной ГТ (табл. 4, рис. 5) [41].

Очень важно, что исходный менопаузальный статус не влиял на эффективность лечения: выигрыш от добавления палбоциклиба в отношении медианы

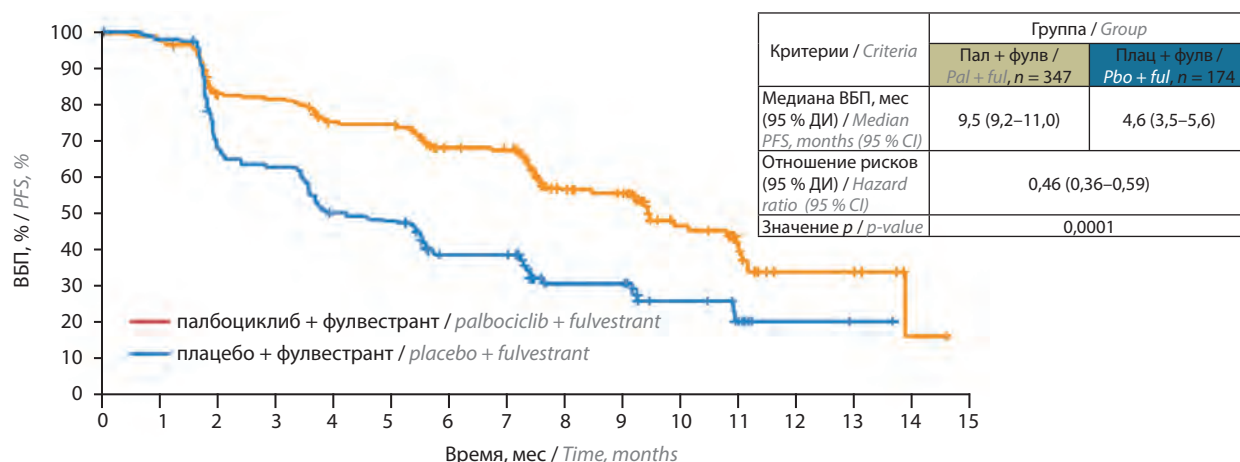


Рис. 4. Окончательный анализ выживаемости без прогрессирования в исследовании PALOMA-3 (палбоциклиб + фулвестрант против плацебо + фулвестранта у больных эстроген-рецептор-позитивным HER2–метастатическим раком молочной железы с прогрессированием на фоне предшествующей эндокринной терапии) по оценке исследователей [37]. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал, p – статистическая достоверность, пал – палбоциклиб, фульв – фулвестрант, плац – плацебо

Fig. 4. Final analysis of progression-free survival in the PALOMA-3 study (palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant in patients with estrogen receptor-positive HER2–metastatic breast cancer with progression at previous endocrine therapy) per researchers' estimate [37]. PFS stands for progression-free survival, CI – confidence interval, p – statistical significance, pal – palbociclib, ful – fulvestrant, pbo – placebo

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

Проведенный в исследовании PALOMA-3 анализ биомаркеров касался оценки мутаций *PIK3CA* в циркулирующей опухолевой ДНК, а также уровней экспрессии гормональных рецепторов. Ни один из этих показателей не влиял на эффективность комбинации палбоциклиба с фулвестрантом [40]. Кроме того, при анализе циркулирующей опухолевой ДНК изучили мутации *ESR1*, которые являются одним из механизмов приобретенной гормонорезистентности ЭР+ мРМЖ. Мутации *ESR1* были обнаружены в 106 (26,8 %) из 395 образцов плазмы (*D538G* – 14,1 %, *E380Q* – 8,1 %, *Y537S* – 7,3 %, *Y537N* – 4,5 % и др.), поликлональные мутации – в 10,1 % случаев. Интересно, что все 106 пациенток с мутациями *ESR1* были предлечены ингибиторами ароматазы, тогда как у больных, получавших только тамоксифен, мутаций не обнаружено. Статус *ESR1* оказался фактором неблагоприятного прогноза: медиана ВБП при наличии мутации была меньше по сравнению с диким типом

ESR1 (5,7 мес против 9,2 мес соответственно; ОР 1,33; $p = 0,0572$), однако на эффективность терапии палбоциклибом это влияния не оказало: добавление палбоциклиба к фулвестранту обеспечивало достоверный выигрыш в медиане ВБП независимо от наличия или отсутствия мутаций *ESR1* [42].

Профиль безопасности палбоциклиба в исследовании PALOMA-3 полностью соответствовал полученным ранее данным. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 73 % (251/345) пациенток комбинированной группы и у 22 % (38/172) пациенток, получающих плацебо + фулвестрант. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени были нейтропения (65 % против 1 %), анемия (3 % против 2 %) и лейкопения (28 % против 1 %). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1 %), а серьезные нежелательные явления при применении палбоциклиба с фулвестрантом регистрировались даже несколько реже (13 %) по сравнению с комбинацией плацебо + фулвестрант (17 %). В общей популяции пациенток в исследованиях PALOMA-1–3 (более 1300 женщин) частота фебрильной нейтропении составила 1,6 % и не требовала введения КСФ (колониестимулирующего фактора). Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием данного лечения, не отмечено [38, 40].

Оценка показателей качества жизни, проведенная в исследовании, показала достоверные преимущества комбинации палбоциклиб + фулвестрант по сравнению с одним фулвестрантом, особенно в отношении уменьшения болевого синдрома [40]. Авторы делают вывод о том, что включение палбоциклиба увеличива-

Таблица 4. Эффективность комбинированного лечения палбоциклибом и фулвестрантом против лечения плацебо и фулвестрантом эстроген-рецептор-позитивного HER2– мРМЖ с прогрессированием на предшествующей эндокринной терапии по результатам рандомизированного исследования III фазы PALOMA-3

Table 4. Effectiveness of combined treatment with palbociclib and fulvestrant versus treatment with placebo and fulvestrant of estrogen receptor-positive HER– metastatic breast cancer with progression after previous endocrine therapy (results of the PALOMA-3 phase III randomized study)

Критерии	Группа		Отношение рисков	Значение <i>p</i>
	Палбоциклиб + фулвестрант, <i>n</i> = 347	Плацебо + фулвестрант, <i>n</i> = 174		
ВБП медиана, мес (95 % ДИ) Median PFS, months (95 % CI)				
Окончательный анализ: Final analysis:				
оценка исследователей researchers' estimate	9,5 (9,2–11,0)	4,6 (3,5–5,6)	0,46	<0,001
независимая оценка independent estimate	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,4–9,3)	0,50	<0,001
ЧОО у больных с измеряемыми очагами, % ORR in patients with measurable lesions, %	24,6	10,9	—	0,0012
Клинический выигрыш, % Clinical benefit, %	64,0	36,0	—	<0,0001

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, *p* – статистическая достоверность.

Note. PFS stand for progression-free survival, CI – confidence interval, ORR – objective response rate, *p* – statistical significance.

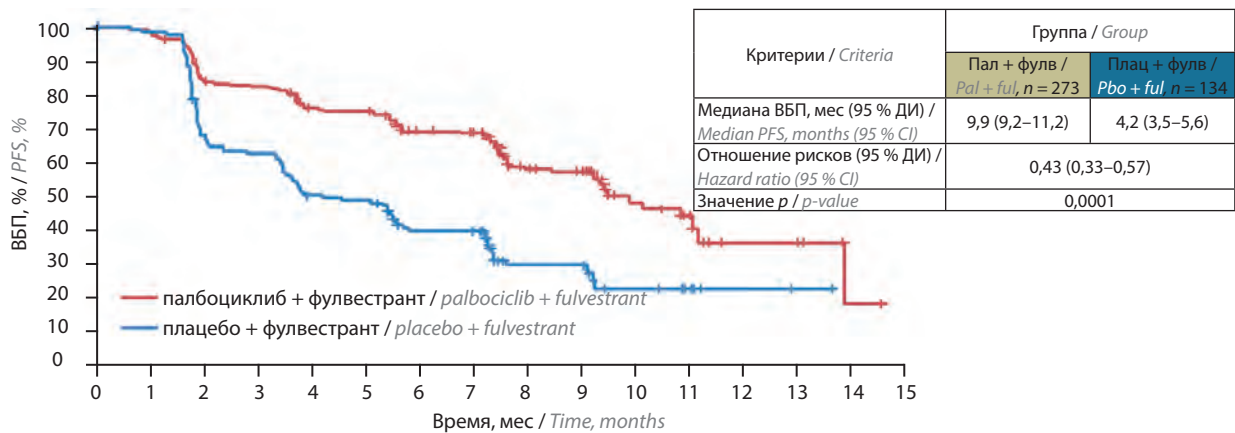


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в подгруппе пациенток, ранее получивших не менее 1 предшествующей линии системного лечения по поводу метастатического рака молочной железы, в исследовании PALOMA-3 (палбоциклиб + фулвестрант против плацебо + фулвестранта) у больных эстроген-рецептор-позитивным HER2– метастатическим раком молочной железы с прогрессированием на фоне предшествующей эндокринной терапии [37]. ВБП – выживаемость без прогрессирования, *p* – статистическая достоверность, пал – палбоциклиб, фулв – фулвестрант, плац – плацебо

Fig. 5. Progression-free survival in the patient subgroup which previously received at least 1 line of systemic treatment for metastatic breast cancer in the PALOMA-3 study (palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant) in patients with estrogen receptor-positive HER2– metastatic breast cancer with progression at previous endocrine therapy [37]. PFS stands for progression-free survival, *p* – statistical significance, pal – palbociclib, ful – fulvestrant, pbo – placebo

ет эффективность лечения и позволяет поддерживать хорошее качество жизни больных соответствующей популяции.

Последующий углубленный анализ безопасности показал, что редукция дозы палбоциклиба в связи с развитием нейтропении 3–4-й степени не приводит к снижению эффективности, а контроль за показате-

лями крови перед началом каждого цикла лечения позволяет безопасно его продолжать [44]. Стоит отметить, что контроль показателей общего анализа крови является единственным обязательным видом мониторинга на фоне терапии палбоциклибом. Консолидированные данные по безопасности подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном

применении палбоциклиба [45]. Отмена терапии в связи с развитием нежелательных явлений наблюдалась в 4,1 % случаев [38, 40].

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

IV. Определение оптимальной последовательности назначения эверолимуса и палбоциклиба при ЭР+ мРМЖ

Одной из возможных лечебных опций для больных ЭР+ мРМЖ с прогрессированием на нестероидных ингибиторах ароматазы является назначение стероидного ингибитора ароматазы эксеместана в комбинации с эверолимусом. Так как другим эффективным вариантом выбора в данной клинической ситуации является комбинация фулвестранта с палбоциклибом, поиск оптимальной последовательности лечения является важной задачей. Попытка разрешить эту проблему был сделана А. Dhakal и соавт., которые на прошедшем конгрессе ASCO 2017 представили анализ результатов назначения палбоциклиба после предшествующей терапии эверолимусом [46]. В ретроспективный анализ были включены 23 пациентки с ЭР+ мРМЖ в возрасте от 42 лет до 81 года. Большинство (83 %) из них имели висцеральные метастазы, а в анамнезе — более 2 линий ГТ (95 %) или химиотерапии (82 %). Медиана ВБП составила 2,9 мес, что было существенно ниже, чем в когорте больных из исследования PALOMA-3 (9,5 мес, ранее эти пациентки эверолимус не получали). Точный тест Фишера показал, что ЧОО и КП при назначении палбоциклиба после эверолимуса были достоверно ниже, чем без него (ЧОО 0 % против 19 %, $p = 0,02$; КП 17,4 % против 66,5 %; $p = 0,001$). Авторы делают вывод о том, что применение эверолимуса может приводить к развитию резистентности к ингибиторам CDK. В то же время существующий анализ данных исследования PALOMA-3 показал, что эффективность комбинации палбоциклиб + фулвестрант сохраняет терапевтические возможности последующих линий терапии, включая таргетную терапию, тем самым закрепляя выигрыш в ВБП (рис. 6) [41]. Дальнейшие исследования помогут определить оптимальную последовательность назначения препаратов.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что последовательная эндокринотерапия является основным видом лечения пациенток с ЭР+HER2–

Оценка по Каплану–Майеру продолжительности лечения пациенток с прогрессией заболевания после исследования / Kaplan–Meier Estimates of treatment durations for patients on poststudy therapy for disease progression



Рис. 6. Ожидаемая длительность последующей линии терапии у пациенток после прогрессии на комбинации палбоциклиб + фулвестрант в исследовании PALOMA-3. ДИ — доверительный интервал; ХТ, ГТ и ТТ — химио-, гормональная и таргетная терапия соответственно; пл — плацебо; фул — фулвестрант; пал — палбоциклиб

Fig. 6. Expected duration of subsequent follow-up therapy in patients after progression during treatment with palbociclib and fulvestrant in the PALOMA-3 study. CI stands for confidence interval; CT, HT and TT — chemo-, hormone and targeted therapy; respectively, pbo — placebo; ful — fulvestrant; pal — palbociclib

мРМЖ. Она существенно улучшает клинические исходы заболевания, однако в подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса. Открытие роли CDK в регуляции клеточного цикла и активации пролиферации опухоли и последующее создание 1-го ингибитора CDK4 и 6 палбоциклиба позволило принципиально изменить сложившуюся ситуацию: результаты клинического изучения комбинаций палбоциклиб + летрозол в первой линии ГТ или с фулвестрантом в последующей линии ГТ продемонстрировали двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования болезни по сравнению с одной ГТ. Выигрыш в отношении выживаемости, а также частоты объективного ответа, его длительности и частоты клинической пользы регистрировался в различных подгруппах и не зависел от статуса биомаркеров. Стратегия комбинированного назначения ингибитора CDK и эндокринной терапии при мРМЖ, названная экспертами «терапией прорыва»

ва», сочетает в себе доказанную эффективность, хорошую переносимость, позволяет поддерживать высокое качество жизни и должна использоваться у больных с ЭР+HER2– мРМЖ.

Палбоциклиб является первым одобренным для клинического применения представителем нового

класса препаратов — ингибиторов CDK CDK4 и 6. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе и в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

Author declare no conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. М. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. M. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P. A. Hertzena, 2017. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. [State of oncological care in Russia in 2015. Editors: A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P. A. Hertzena — filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.)].
3. Pan H., Gray R.G., Davies C. et al. Predictors of recurrence during years 5–14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). ASCO 2016. J Clin Oncol 2016;34(suppl):abstr 505.
4. Saad E., Katz A., Machado K., Buyse M. Post-Progression Survival (PPS) and Overall Survival (OS) According to Treatment Type in Contemporary Phase III Trials in Advanced Breast Cancer (ABC). SABCS 2009. Abstr 5116.
5. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo AM. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4891–98. <http://www.cancer.org/acs/groups/con->
6. De Vita V., Lawrence T., Rosenberg S. et al. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008. P.1634.
7. Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer. The Oncologist 2011;16(suppl 1):61–70. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61. PMID: 21278442.
8. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. J Clin Oncol 2016;34(25):3069–103. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
9. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;2:CD002747.
10. Llombart-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor (PF) index for overall survival in a HER2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer (MBC) population: Analysis from the ATHENA trial. ASCO 2013. J Clin Oncol 2013;31(suppl):abstr 555.
11. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25(10):1871–88. DOI: 10.1093/annonc/mdl385. PMID: 25234545.
12. Mauri D., Pavlidis N., Polysos NP., Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and in-activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006;98(18):1285–91. DOI: 10.1093/jnci/djj357. PMID: 16985247.
13. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson JF. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. J Clin Oncol 2000;18:3748–57. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748. PMID: 11078487.
14. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International letrozole breast cancer group. J Clin Oncol 2001;19(10):2596–606. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596. PMID: 11352951.
15. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International letrozole breast cancer group. J Clin Oncol 2003;21(16):2101–2109. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.194. PMID: 12775735.
16. Robertson J.F.R., Lindemann J.P.O., Llombart-Cussac A. et al. A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: follow-up analysis from the «FIRST» study. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 8–12; 2010; San Antonio, TX, abstr. S1–3.
17. Osborne C.K., Phippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on

- prior endocrine therapy: results of a North American Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386–95. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.058. PMID: 12177098.
18. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396–403. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.057. PMID: 12177099.
 19. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664–70. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5822. PMID: 18316794.
 20. Steele N., Zekri J., Coleman R., et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure. *Breast* 2006;15:430–6. DOI: 10.1016/j.breast.2005.08.032. PMID: 16236514.
 21. Carlini P., Michelotti A., Ferretti G. et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. *Cancer Invest* 2007;25(2):102–5. DOI: 10.1080/07357900701224789. PMID: 17453821.
 22. Lonning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234–44. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.11.2234. PMID: 10829043.
 23. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653. PMID: 22149876.
 24. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. Available at: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/?google_referrer=mail.ru.
 25. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
 26. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70. DOI: 10.1038/nature11412. PMID: 23000897.
 27. Hirama T., Koeffler H.P. Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in the Development of Cancer. *Blood* 1995;86:841–54. PMID: 7620180.
 28. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated anti-tumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1427–1437. PMID: 15542782.
 29. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene* 2014;33:1890–903. DOI: 10.1038/onc.2013.137. PMID: 23644662.
 30. 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. PMID: 19874578.
 31. Lamb R., Lehn S., Rogerson L., Clarke R.B., Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle* 2013;12(15):2384–94. DOI: 10.4161/cc.25403. PMID: 23839043.
 32. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3. PMID: 25524798.
 33. 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 randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18:67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5. PMID: 27349747.
 34. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+ / HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):abstr.1001.
 35. 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):abstr. 507.
 36. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
 37. Finn R.S., Dieras V., Rugo H.S. et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):abstr.1039.
 38. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(3):209–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1505270.
 39. 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 multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. PMID: 26947331.
 40. Turner NC C., André F, Cristofanilli M. et al. Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. Presented at SABCs 2016; San Antonio, Texas, USA (Poster 4-22-06).
 41. Turner N.C., Jiang Y., O'Leary B. et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr.512.
 42. Harbeck N., Iyer S., Cristofanilli M. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047–54. DOI: 10.1093/annonc/mdw139. PMID: 27029704.
 43. Verma S., Bartlett C.H., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016;21(10):1165–75. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0097. PMID: 27368881.
 44. Diéras V., Rugo H.S., Gelmon K. et al. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated women with HR+ HER2- advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Poster presented at SABCs 2016 [abstract no. P4–22-07 plus poster]. *Cancer Res* 2017;77(4 Suppl).
 45. Dhakal A., Matthews Ch., Zhang F. et al. Outcome of palbociclib based therapy in hormone receptor positive metastatic breast cancer patients after treatment with everolimus. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):abstr.1054.