

Ингибитор циклинзависимых киназ палбоциклиб – новый препарат для лечения метастатического рака молочной железы

Е.Н. Имянитов^{1–3}, Т.Ю. Семиглазова^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Евгений Наумович Имянитов evgeny@imyanitov.spb.ru; Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

Последовательное применение нескольких линий гормональной терапии считается стандартом лечения метастатического рака молочной железы, экспрессирующего рецепторы эстрогенов или прогестерона. Исследования PALOMA-1, -2 и -3 показали, что сочетание ингибитора CDK4/6 палбоциклиба с гормональной терапией значительно увеличивает время до прогрессирования по сравнению с монотерапией антагонистами сигнального каскада эстрогенов.

Ключевые слова: метастатический ER-положительный рак молочной железы, факторы неблагоприятного прогноза, резистентность, гормональная терапия, палбоциклиб

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-34-43

Cyclin-dependent kinase inhibitor, palbociclib – a new drug for the treatment of metastatic breast cancer

E.N. Imyaninov^{1–3}, T.Yu. Semiglazova^{1, 2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

The sequential use of several lines of endocrine therapy is considered the standard for the treatment of metastatic breast cancer, expressing estrogen or progesterone receptors. PALOMA-1, -2 and -3 studies showed that the combination of the inhibitor of CDK4/6, palbociclib, with endocrine therapy significantly increases the time to progression compared to the use of monotherapy with antagonists of the estrogen signaling cascade.

Key words: metastatic ER-positive breast cancer, factors of poor prognosis, resistance, hormonal therapy, palbociclib

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) обычно подразделяют на биологические подтипы в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER), прогестерона (progesterone receptors, PR) и HER2. При этом принято считать, что ER/PR-положительные опухоли характеризуются относительно благоприятным прогнозом. Следует понимать, что само понятие о благоприятном течении онкологического заболевания является достаточно условным. Если мы говорим об опухолях молочной железы, рост которых зависит от воздействия эстрогенов, то в условиях своей естественной прогрессии они имеют тенденцию поражать лимфатические узлы и костную ткань, но при этом относительно редко метастазировать в печень, легкие, мозг. Таким образом, даже при отсутствии или неэф-

фективности терапии женщины с эстроген-зависимым РМЖ живут в целом несколько дольше по сравнению с больными трижды негативным или HER2-положительным РМЖ. Если же пациентка получает после операции специфическую адъювантную терапию (например, тамоксифен), риск рецидива заметно снижается. Но при всем этом утверждение о благоприятном течении РМЖ, экспрессирующего ER, имеет колоссальные ограничения.

Во-первых, далеко не все карциномы, экспрессирующие ER, действительно отвечают на терапию тамоксифеном, ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. У значительного числа пациенток ER действительно присутствуют в опухолевых клетках, но ответа на специфическую терапию не происходит — либо за счет того, что прогрессия опухолевого клона

de facto не зависит от активности сигнального каскада эстрогенов, либо вследствие неэффективности инактивации данного рецептора.

Во-вторых, даже если применение гормональной терапии (ГТ) имеет определенный эффект, его длительность ограничена во времени, а сам ответ опухоли на такое лечение, как правило, является неполным. Более того, ER-положительные клетки РМЖ, обладая невысоким пролиферативным потенциалом и низким уровнем геномной нестабильности, отличаются лишь умеренной чувствительностью к химиотерапии (ХТ). Получается, что диапазон возможных действий врача в отношении ER-положительного РМЖ достаточно ограничен, так как после приобретения опухолью резистентности к ГТ остается не так много вариантов эффективного лечения.

В настоящее время имеется немало маркеров, которые позволяют выделить особые подгруппы среди ER-положительного РМЖ. Наиболее интересным представляется статус PR. До недавнего момента считалось, что рецептор прогестерона является не более чем звеном сигнального каскада эстрогенов. Соответственно, некоторые специалисты ставили под сомнение целесообразность определения экспрессии PR в условиях повседневной клинической практики. Однако в последнее время стали появляться сведения, несомненно, носящие сенсационный характер. Так, исследования показали, что в определенном клеточном контексте рецептор прогестерона может не провоцировать клеточное деление, а, наоборот, сдерживать его. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями: отсутствие экспрессии PR в клетках РМЖ коррелирует с агрессивным течением заболевания, а также с плохим ответом на ГТ [1].

Другим интересным аспектом данной проблемы является существование различных сплайсинговых изоформ ER. Сплайсингом называется процесс сборки зрелой рибонуклеиновой кислоты (РНК) из различных экзонов транскрибируемого гена. Существование изоформ подразумевает, что в состав РНК могут входить не все кодирующие участки гена, а только их часть. Соответственно, подобные изоформы будут характеризоваться измененной функциональной активностью. Так, установлено, что резистентность к терапии антагонистами сигнального каскада эстрогенов по крайней мере отчасти может быть сопряжена с продукцией сплайс-вариантов ER [2].

Среди всех случаев ER-положительного РМЖ определенную долю составляют опухоли, возникшие у носительниц мутаций в гене *BRCA2*. Эти опухоли характеризуются выраженной геномной нестабильностью и достаточно агрессивным течением. *BRCA2*-ассоциированные карциномы демонстрируют избирательную чувствительность к производным платины и ингибиторам фермента PARP [3].

Важно помнить следующее:

- согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) от 2016 г., больным метастатическим РМЖ (мРМЖ) ГТ назначают при любом уровне экспрессии рецепторов гормонов [4];
- согласно консенсусу Панели экспертов (St. Gallen, 2017), низкий уровень экспрессии ER ставит под сомнение эффективность ГТ и в таких случаях, по крайней мере пациентам с операбельным РМЖ, рекомендуется включать в схему адъювантного лечения цитостатическую терапию [5].

Выбор адекватного лечения ER-положительного мРМЖ основывается на факторах, характеризующих опухоль и состояние организма пациентки. В отношении опухоли важны такие характеристики, как статус экспрессии рецепторов стероидных гормонов (hormone receptors, HR) и тирозинкиназы HER2, пролиферативная активность клеток и анатомическое распространение заболевания. Факторы, характеризующие пациентку, включают ее менопаузальный статус, возраст, сопутствующие заболевания и личные предпочтения в отношении тактики лечения [6].

Ответ на лечение мРМЖ, экспрессирующего HR (HR-положительного РМЖ), зависит от наличия ряда маркеров неблагоприятного течения заболевания: высокого или промежуточного геномного риска, высокой степени гистологической злокачественности, высокой пролиферативной активности (индекс Ki-67), низкого уровня ER и PR (табл. 1).

A. Llombart-Cussac и соавт. (2013) показали, что в более 30 % случаев HR-положительного распространенного РМЖ наблюдается агрессивное течение заболевания, сопоставимое с течением трижды негативного распространенного РМЖ. В данном исследовании была оценена общая выживаемость (ОВ) больных распространенным РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска: безрецидивного периода менее 2 лет после проведенного адъювантного лечения, метастазов в печени или поражения трех и более органов, предшествующей нео- и/или адъювантной терапии таксанами или антрациклиновыми антибиотиками, а также статуса 2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и/или предшествующего лечения кортикостероидами и/или анальгетиками [7, 8]. В популяции пациенток с трижды негативным распространенным РМЖ была идентифицирована небольшая подгруппа с хорошим прогнозом, не имеющая дополнительных факторов риска. На прогноз влиял не столько статус рецепторов, сколько число неблагоприятных прогностических признаков. Для пациенток с 2, 3 или 4 неблагоприятными прогностическими факторами медиана ОВ в группе

Таблица 1. Факторы, влияющие на прогноз у пациенток с ER-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы [5]

Table 1. Factors affecting prognosis in patients with ER-positive HER2-negative breast cancer [5]

Факторы неблагоприятного прогноза Factors of poor prognosis	Факторы промежуточного прогноза Factors of intermediate prognosis	Факторы благоприятного прогноза Factors of good prognosis
Высокая степень злокачественности (grade III), высокий или промежуточный геномный риск High malignancy grade (grade III), high or intermediate genomic risk	Промежуточная степень злокачественности (grade II), промежуточный геномный риск Intermediate malignancy grade (grade II), intermediate genomic risk	Низкая степень злокачественности (grade I), низкий геномный риск Low malignancy grade (grade I), low genomic risk
Высокий индекс Ki-67 High Ki-67 index	Промежуточный индекс Ki-67 Intermediate Ki-67 index	Низкий индекс Ki-67 Low Ki-67 index
Низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона Low level of estrogen and progesterone receptors expression	Промежуточный уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и/или низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона Intermediate level of estrogen receptors expression and/or low level of progesterone receptors expression	Высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона High level of estrogen and progesterone receptors expression

трижды негативного РМЖ составила 24,8; 18,3 и 11,2 мес соответственно против 23,9; 18,5 и 14,6 мес в группе пациенток с HR-положительным РМЖ [7, 8].

Роль возраста

Молодой возраст больных HR-положительным РМЖ может являться существенным фактором неблагоприятного прогноза в отношении риска рецидива и общей продолжительности жизни [9]. Во многих исследованиях показано, что риск рецидива РМЖ у молодых женщин ассоциируется с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками опухоли (крупным размером, наличием поражения регионарных лимфатических узлов, высокой степенью злокачественности, отрицательным статусом HR, наличием гиперэкспрессии HER2 и т.д.) [10, 11]. Все это обуславливает учет возраста пациентки при выборе тактики лечения заболевания [12, 13].

Так, алгоритмы лекарственной терапии больных ER-положительным мРМЖ с сохраненной функцией яичников обязательно включают овариальную супрессию: обратимую (лекарственную) или необратимую (хирургическую). Обратимая овариальная супрессия достигается при назначении агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (ГРГ): диферелина, бусерелина, лейпрорелина или гозерелина. Такой подход значительно расширяет возможности ГТ у молодых больных ER-положительным мРМЖ и позволяет включить в лекарственную линейку таблетированные нестероидные (анастрозол или летрозол) и стероидные (эксеместан) ингибиторы ароматазы, а также инактиватор рецепторов эстрогенов (фулвестрант).

Важно помнить:

- аменорея, возникшая после нескольких циклов ХТ у молодых женщин с ER-положитель-

ным мРМЖ, не является достаточным признаком достижения менопаузы;

- перед назначением агонистов ГРГ необходимо определить состояние овариальной функции пациентки посредством анализа сыворотки крови на уровень эстрадиола;
- для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе (ингибиторы ароматазы и фулвестрант), необходимо проведение хирургического выключения функции яичников или лекарственной овариальной супрессии с регулярным определением уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола;
- прием ингибиторов ароматазы или внутримышечное введение фулвестранта следует начинать через 6–8 нед после 1-го введения аналогов ГРГ;
- определение уровня ФСГ в период лечения аналогами ГРГ не является информативным тестом [14].

Выбор между гормональной и цитостатической терапией

Считается, что лечение больных HR-положительным HER2-отрицательным мРМЖ предпочтительно начинать с ГТ. Например, в исследовании D.J. Lobbezoo и соавт. (2016) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациенток с HR-положительным мРМЖ, лекарственное лечение которых начиналось с ГТ, составила 13,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 11,3–15,5) по сравнению с 5,3 мес (95 % ДИ 4,2–6,2) в группе ХТ, $p < 0,0001$. Более того, медиана ОВ среди женщин, у которых ГТ предшествовала ХТ, составила 36,9 мес (95 % ДИ 30,6–43,9)

против 16,1 мес (95 % ДИ 13,7–19,7) соответственно, $p < 0,0001$ [15].

Противопоказанием для назначения ГТ является висцеральный криз. Под висцеральным кризом понимают множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функций, представляющее угрозу для жизни пациентки. Даже в случае наличия признаков чувствительности ER-положительного мРМЖ к ГТ больным с висцеральным кризом в начале лечения назначаются цитостатические препараты, так как за короткий срок необходимо значительно уменьшить размер опухоли и купировать угрожающие жизни симптомы заболевания. После купирования висцерального криза начатая линия ХТ применяется до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В случае прогрессирования РМЖ на фоне ХТ и эффективности предшествующей ГТ не исключается возможность возврата к ГТ [16].

Эти подходы обобщены в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) от 2017 г., согласно которым использование гормональных препаратов, обладающих минимальной токсичностью, является предпочтительным по сравнению с цитотоксической терапией, если позволяет ситуация. ГТ, а не ХТ должна назначаться пациенткам с HR-положительным РМЖ в качестве стандартного лечения в 1-й и последующих линиях, за исключением случаев, когда имеется высокий риск стремительного развития угрожающих жизни состояний [17].

Новые подходы к лечению ER-положительного рака молочной железы

Представления о физиологии клеток ER-положительного РМЖ и возможных путях воздействия на них значительно расширились за последние годы. Изначально сигнальный каскад эстрогенов рассматривался в достаточно упрощенной степени: считалось, что рецептор эстрогенов может быть активирован только своим лигандом, поэтому угнетение взаимодействия между этими молекулами представлялось достаточным для остановки роста клеток РМЖ. Увы, подобные воззрения не в полной мере согласовывались с результатами экспериментов: так, например, еще на заре изучения HER2-положительных опухолей было установлено, что они плохо реагируют на ГТ даже в случае высокой экспрессии ER и PR. С чем это связано? Оказывается, рецептор эстрогенов может быть активирован не только стероидными гормонами, но и сигнальными каскадами рецепторных тирозинкиназ. Следовательно, устранение взаимодействия ER с эстрогенами, достигаемое за счет назначения тамоксифена или ингибиторов ароматазы, не всегда оказывается достаточным

для угнетения активности данного рецептора. Появление нового препарата — фулвестранта, действие которого основано на разрушении ER, позволило увеличить эффективность ГТ за счет устранения возможности коллатеральной активации ER [18].

Следующий этап развития терапии ER-положительного РМЖ — изменение представлений о самих принципах лечения этой группы опухолей. Еще в 1980-х годах предпринимались попытки увеличить эффективность ГТ за счет ее комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами — на тот момент онкологи располагали только цитостатическими средствами. Эти испытания закончились неудачей, хотя следует подчеркнуть, что из средств ГТ в те годы был доступен только тамоксифен, а сами исследования включали очень небольшие группы пациенток. Комбинирование ГТ и химиопрепаратов не привело к улучшению результатов лечения — возникло представление, что тамоксифен останавливает деление опухолевых клеток и, следовательно, препятствует воздействию на них цитостатиков. Таким образом, на протяжении четверти века ГТ назначалась только самостоятельно, без комбинирования с другими лекарственными средствами [19].

Изменение этого подхода произошло после внедрения в клиническую онкологию ингибиторов киназы mTOR. Киназа mTOR отвечает за свойство клетки, которое можно назвать жизнеспособностью (survival). Ее активация в опухолевых клетках приводит к тому, что они продолжают свою жизнедеятельность вопреки нехватке питательных веществ, кислорода, ростовых факторов и т.д. В частности, именно mTOR обеспечивает жизнеспособность клеток РМЖ в условиях эстрогенной депривации. Ингибиторы mTOR применялись в клинике довольно давно, в частности для управляемой иммуносупрессии при пересадках органов. Внедрение в схемы терапии ER-положительного РМЖ препарата эверолимус позволило значительно улучшить результаты лечения этого заболевания [20].

Следующий этап совершенствования лечения ER-положительного РМЖ — появление ингибиторов циклин-зависимых киназ. В ходе своей жизнедеятельности клетка может находиться в разных физиологических состояниях: функционировании вне контекста деления (фазе покоя), фазе подготовки к митозу, непосредственно в фазе митоза и в фазе выхода из митоза. Смена этих клеточных фаз называется клеточным циклом. Регуляция клеточного цикла осуществляется самыми различными сигнальными каскадами, включая каскад рецепторных тирозинкиназ. Главными «диспетчерами» смены фаз клеточного цикла являются циклинзависимые киназы — они фосфорилируют белок RB, который непосредственно запускает процесс деления. В ER-положительном РМЖ зачастую наблюдаются молекулярные изменения, которые ускоряют клеточный цикл.

Соответственно, применение ингибиторов клеточного цикла значительно улучшает эффективность ГТ. Отличительной особенностью ингибиторов клеточного цикла является тот факт, что они могут назначаться в комбинации с антагонистами сигнального каскада эстрогенов с самого начала лечения ER-положительно-го мРМЖ [21, 22].

Клинические испытания палбоциклиба – ингибитора циклинзависимых киназ

До последнего времени стандартом 1-й линии терапии ER-положительного HER2-отрицательного мРМЖ у пациенток в менопаузе были нестероидные ингибиторы ароматазы летрозол или анастрозол. Поэтому в открытом рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 оценили эффективность комбинирования палбоциклиба с летрозолом в 1-й линии терапии [21]. В исследование были включены 165 пациенток с ER-положительным HER2-отрицательным распространенным РМЖ, находящихся в менопаузе, которые ранее не получали никаких видов системной терапии по поводу распространенного заболевания. Пациенток разделили на 2 группы: в 1-ю группу были включены женщины с данными только иммуногистохимического исследования, а во 2-ю, созданную для оценки влияния биомаркеров, – с данными анализа потенциальных предиктивных биомаркеров (случаи с амплификацией циклина D1 и/или инактивацией p16 (INK4A или CDKN2A)). В обеих группах пациентки были стратифицированы по длительности безрецидивного периода и локализации метастазов. В экспериментальной группе ($n = 84$) назначали палбоциклиб в стандартном режиме по 125 мг 1 раз в день в течение 3 нед с последующим недельным перерывом на фоне ежедневного приема летрозола в дозе 2,5 мг, в группе контроля ($n = 81$) – только летрозол. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – ОВ, частота и длительность объективного ответа (ОО), клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед). Добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ER-положительного HER2-отрицательного распространенного РМЖ привело к 2-кратному увеличению ВБП: во всей когорте пациенток медиана ВБП составила 20,2 мес и 10,2 мес для комбинации палбоциклиба с летрозолом и одного летрозола соответственно ($p = 0,0004$). Клинический эффект не зависел от экспрессии биомаркеров и реализовывался как в 1-й группе, набранной только по результатам стандартного иммуногистохимического исследования, так и во 2-й, набранной по результатам анализа потенциальных предиктивных биомаркеров.

Анализ групп не выявил каких-либо характеристик заболевания, влияющих на вероятность эффекта от добавления палбоциклиба к летрозолу: сходные

тенденции наблюдались в группах пациенток независимо от возраста (моложе или старше 65 лет), статуса по шкале ECOG (0 или 1), локализации метастазов (висцеральные или только в костях), предшествующей ХТ (да/нет) или ГТ (да/нет), наличия или отсутствия коэкспрессии ER и PR, а также временного интервала между окончанием адъювантного лечения и прогрессированием заболевания [21–24]. Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинация палбоциклиба с летрозолом в 1-й линии терапии женщин с ER-положительным HER2-отрицательным распространенным РМЖ, находящихся в менопаузе, достоверно увеличивает ВБП, частоту и продолжительность ОО, а также частоту клинического эффекта.

Специфическим и наиболее частым нежелательным явлением в группе палбоциклиб + летрозол была нейтропения, связанная с влиянием ингибитора CDK4/6 на клетки-предшественники в костном мозге. Однако этот побочный эффект был предсказуемым, хорошо управляемым и не приводил к серьезным осложнениям в процессе терапии. Результаты исследования PALOMA-1 послужили поводом для регистрации палбоциклиба в США в феврале 2015 г. в рамках ускоренной процедуры. FDA (Food and Drug Administration) одобрила применение нового препарата в комбинации с летрозолом в качестве 1-й линии системной терапии мРМЖ или распространенного РМЖ у женщин в постменопаузе.

На конгрессе ASCO в 2016 г. были доложены первые результаты аналогичного по дизайну и характеристикам пациенток многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PALOMA-2, в котором оценивалась эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ER-положительного HER2-отрицательного мРМЖ [25]. В исследование были включены 666 пациенток, которых рандомизировали в соотношении 2 : 1 на группы палбоциклиб + летрозол или плацебо + летрозол. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными – ОВ, частота и длительность ОО, клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед), исходы, сообщаемые пациентками, безопасность, фармакокинетическая эффективность и оценка биомаркеров. Пациенток стратифицировали в соответствии с очагом поражения, длительностью безрецидивного периода после проведенной адъювантной или неоадъювантной терапии и статусом по отношению к проведенной ранее адъювантной или неоадъювантной противоопухолевой терапии. Представленные результаты соответствовали полученным ранее данным. Медиана ВБП была достоверно больше в группе палбоциклиб + летрозол и составила 24,8 мес против 14,5 мес в группе плацебо + летрозол (отношение рисков (OR) = 0,58; $p < 0,001$). Частота ОО в группе палбоциклиб +

летрозол составила 42,1 % против 34,7 % ($p = 0,06$) для всей когорты пациенток и 55,3 % против 44,4 % ($p = 0,03$) для больных с измеряемыми очагами. Клинический эффект также регистрировался чаще в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом: 84,9 % против 70,3 % в группе одного летрозолом, $p < 0,0001$.

На конгрессе ASCO в 2017 г. были представлены результаты подгруппового анализа исследования PALOMA-2. Они также не выявили предиктивных маркеров эффективности препарата: сопоставимые эффекты наблюдались во всех категориях проходивших лечение пациенток. Подгрупповой анализ включал женщин с метастазами внутренних органов — при этом медиана ВБП составила 19,3 мес в группе палбоциклиб + летрозол против 12,9 мес в группе плацебо + летрозол (OR = 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,85), а также женщин с метастазами не во внутренних органах — при этом медиана ВБП не была достигнута в группе палбоциклиб + летрозол по сравнению с 16,8 мес в группе плацебо + летрозол (OR = 0,50; 95 % ДИ 0,36–0,70) [22].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют говорить о комбинации палбоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы как о новом варианте выбора 1-й линии терапии больных ER-положительным HER2-отрицательным распространенным РМЖ.

Еще одним перспективным партнером для назначения в комбинации с палбоциклибом является необратимый антиэстроген фулвестрант, который широко используется в лечении ER-положительного HER2-отрицательного мРМЖ. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 оценивали эффективность и переносимость комбинации палбоциклиб + фулвестрант по сравнению с одним фулвестрантом у больных HR-положительным HER2-отрицательным мРМЖ с прогрессированием на предшествующей ГТ ($n = 521$) [26–28].

Первичной конечной точкой анализа в исследовании PALOMA-3 была ВБП, вторичными — ОВ, частота и длительность ОО, клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед), оценка биомаркеров опухолевой ткани, а также качество жизни пациенток, фармакокинетика и безопасность препарата. В испытание включались пациентки независимо от менопаузального статуса; больным в менопаузе или перименопаузе дополнительно назначали гозерелин не менее чем за 4 нед до рандомизации, прием гозерелина продолжался на протяжении всего периода терапии. Прогрессированием на предшествующей ГТ считали рецидив болезни во время проведения адъювантной терапии или в срок до 12 мес от ее окончания, а также прогрессирование

на 1-й линии ГТ, проводимой по поводу метастатической формы заболевания. Также по поводу мРМЖ больные ранее могли получать не более 1 режима ХТ. В группу палбоциклиб + фулвестрант были рандомизированы 347 пациенток, в группу плацебо + фулвестрант — 174, до начала лечения в перименопаузе находились 20,7 и 20,7 % соответственно. Ранее ингибиторы ароматазы (+/– овариальная супрессия) получали 85,3 и 86,8 %; тамоксифен — 60,8 и 59,8 %; предшествующую неоадъювантную/адъювантную ХТ — 41,5 и 43,1 %; предшествующую ХТ по поводу метастатической формы болезни — 30,8 и 36,2 % пациенток соответственно. В целом по поводу мРМЖ 1 любую линию лечения получили 38,0 и 40,2 % пациенток, 2 линии — 25,9 и 24,7 %, 3 и более линий — 11,8 и 9,2 % пациенток соответственно. Окончательный анализ результатов применения комбинации палбоциклиб + фулвестрант у больных с прогрессированием на предшествующей ГТ оказался весьма впечатляющим [27]. В группе палбоциклиб + фулвестрант медиана ВБП достигла 9,5 мес против 4,6 мес в группе плацебо + фулвестрант (OR = 0,46; 95 % ДИ 0,36–0,59, $p < 0,0001$), клинический эффект отмечен у 67 и 40 % пациенток соответственно ($p < 0,0001$). Около 40 % пациенток при первичной оценке были отобраны для независимого слепого центрального контроля эффективности [26]. 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, OR = 0,27; $p < 0,001$) [26]. 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 [28].

Очень важно то, что исходный менопаузальный статус пациенток не влиял на эффективность лечения: выигрыш от добавления палбоциклиба в отношении медианы ВБП был практически одинаковым у больных в перименопаузе/перименопаузе и постменопаузе (OR = 0,44 и 0,41 соответственно), что поддерживает применение указанной стратегии в широкой популяции больных HR-положительным мРМЖ. Кроме того, подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество комбинации палбоциклиб + фулвестрант у пациенток с висцеральными и невисцеральными метастазами независимо от чувствительности к предшествующей ГТ, статуса PR, характера и числа линий предшествующей терапии.

Обобщая результаты рандомизированных исследований PALOMA-1, -2 и -3, можно сделать вывод о появлении возможности увеличить эффективность лечения пациенток с ER-положительным HER2-отрицательным мРМЖ, применяя сочетание ингибитора CDK4/6 палбоциклиба с ГТ, независимо от статуса

Таблица 2. Результаты исследований PALOMA-1, -2 и -3

Table 2. Results of PALOMA-1, -2 and -3 studies

Показатель Parameter	PALOMA-1 (фаза II) (n = 165) PALOMA-1 (phase II) (n = 165)		PALOMA-2 (фаза III) (n = 666) PALOMA-2 (phase III) (n = 666)		PALOMA-3 (фаза III) (n = 521) PALOMA-3 (phase III) (n = 521)	
	Экспериментальная группа (палбоциклиб + летрозол) Experimental group (palbociclib + letrozole)	Группа контроля (плацебо + летрозол) Control group (placebo + letrozole)	Экспериментальная группа (палбоциклиб + летрозол) Experimental group (palbociclib + letrozole)	Группа контроля (плацебо + летрозол) Control group (placebo + letrozole)	Экспериментальная группа (палбоциклиб + фулвестрант) Experimental group (palbociclib + fulvestrant)	Группа контроля (плацебо + фулвестрант) Control group (placebo + fulvestrant)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	20,2	10,2	24,8	14,5	9,5	4,6
Отношение рисков Risk ratio	0,488		0,580		0,460	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	0,319–0,748		0,460–0,720		0,360–0,590	
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,0004		<0,0010		<0,0001	
Частота объективного ответа*, % Frequency of objective response*, %	43,0	33,0	42,1	34,7	19,0	9,0
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,1300		0,0600		0,0019	
Клинический эффект**, % Clinical effect**, %	81,0	58,0	84,9	70,3	67,0	40,0
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,0009		<0,0001		0,0001	
Прекращение лечения вследствие нежелательных явлений, % Discontinuation of the treatment due to adverse events, %	7,0	2,0	7,0	5,0	4,0	2,0

Примечание. Данные представлены по ИТТ (Intention-to-treat) популяции. *Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ,

**полный ответ + частичный ответ + стабилизация ≥ 24 нед.

Note. The data are presented for the ITT (Intention-to-treat) of population. *Objective response = complete response + partial response,

**complete response + partial response + stabilization ≥ 24 weeks.

менопаузы в 1-й и последующих линиях терапии (табл. 2).

Изменение профиля токсичности гормональной терапии в комбинации с палбоциклибом

В исследовании PALOMA-1 основными нежелательными явлениями, связанными с применением палбоциклиба, были нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения, однако случаев фебрильной

нейтропии не было зарегистрировано. Тем не менее в связи с нежелательными явлениями в группе палбоциклиб + летрозол лечение прерывалось у 33 % пациенток против 4 % в группе летрозол + плацебо, начало очередного цикла откладывалось у 45 % пациенток и у 40 % пациенток потребовалось снижение дозы. В группе палбоциклиб + летрозол зарегистрированы также несколько случаев серьезных нежелательных явлений (тромбоэмболия – 3 случая, боль в спине – 2,

диарея — 2 случая). Прекращение лечения по причине нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, было зарегистрировано в 7 % случаев в группе палбоциклиб + летрозол против 2 % в группе летрозол + плацебо [21].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PALOMA-2, в котором оценивали эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии ER-положительного HER2-отрицательного мРМЖ, основным нежелательным явлением III степени была нейтропения, частота которой на фоне терапии с палбоциклибом составила 56,1 %; однако фебрильная нейтропения была зарегистрирована только в 1,8 % случаев. Большинство негематологических нежелательных явлений в группе палбоциклиб + летрозол не превышали I–II степени и не требовали дополнительной терапии. Основной причиной снижения дозы в группе палбоциклиб + летрозол в 32 % случаев были гематологические нежелательные явления (включая лейкопению и фебрильную нейтропению), в 4 % случаев — негематологические. Прекращение исследуемого лечения, вызванное нежелательными явлениями, было отмечено у 7 % пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и у 5 % — в группе плацебо + летрозол. Летальные исходы, вызванные нежелательными явлениями, зарегистрированы у 2,3 % пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и у 1,8 % — в группе плацебо + летрозол [22].

Профиль безопасности палбоциклиба в исследовании PALOMA-3 полностью соответствовал полученным ранее данным. Нежелательные явления III или IV степени тяжести были зарегистрированы у 73 % пациенток в группе палбоциклиб + фулвестрант и у 22 % — в группе плацебо + фулвестрант. Наиболее частыми нежелательными явлениями III или IV степени тяжести были нейтропения (65 % пациенток против 1 %), анемия (3 % против 2 %) и лейкопения (28 % против 2 %). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1 % и 1 %), а серьезные нежелательные явления при применении палбоциклиба с фулвестрантом регистрировались даже несколько реже (13 % пациенток) по сравнению с группой плацебо + фулвестрант (17 % пациенток). Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, не отмечено. Последующий углубленный анализ безопасности показал, что редукция дозы палбоциклиба в связи с развитием нейтропении III–IV степени не приводит к снижению эффективно-

сти терапии, а контроль за показателями крови перед началом каждого цикла позволяет безопасно продолжать проводимое лечение [29]. Консолидированные данные по безопасности подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном применении палбоциклиба [30].

Влияние добавления палбоциклиба к гормональной терапии на качество жизни больных

Оценка качества жизни (quality of life, QOL) важна для более полного понимания эффектов новых режимов лекарственной терапии, особенно при наличии различий в преимуществах и рисках для пациенток. Необходимо лечение, которое не только увеличивает выживаемость пациенток с мРМЖ, но и улучшает или поддерживает их QOL. Оценка показателей QOL, проведенная в исследовании PALOMA-3, показала достоверные преимущества комбинации палбоциклиба с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом, особенно в отношении уменьшения болевого синдрома [31].

Авторы исследования PALOMA-3 сделали вывод о том, что добавление палбоциклиба увеличивает эффективность терапии и позволяет поддерживать хорошее QOL больных соответствующей популяции [31].

Влияние добавления палбоциклиба к гормональной терапии на показатели выживаемости

Данные по ОВ в настоящее время получены только в клиническом исследовании II фазы PALOMA-1, где оценка проводилась у сравнительно небольшой когорты пациенток. Показано численное преимущество использования комбинации палбоциклиба и летрозола по сравнению с монотерапией летрозолом без достижения статистической значимости. Так, при оценке ОВ в исследовании PALOMA-1 при назначении комбинации палбоциклиба и летрозола отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни на 4,2 мес (с 33,3 до 37,5 мес) (ОР = 0,813, $p = 0,42$). В рамках анализа исследования также было продемонстрировано значительное увеличение сроков до начала ХТ — на 9 мес при применении комбинации палбоциклиба с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом. Медиана времени от рандомизации до начала ХТ составила 26,7 мес в группе палбоциклиб + летрозол и 17,7 мес — в группе плацебо + летрозол (ОР = 0,662).

Показатели ОВ по результатам испытаний III фазы ожидаются [21, 32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mohammed H., Russell I.A., Stark R. et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature* 2015;523(7560):313–7. DOI: 10.1038/nature14583.
2. Groenendijk F.H., Zwart W., Floore A. et al. Estrogen receptor splice variants as a potential source of false-positive estrogen receptor status in breast cancer diagnostics. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):475–84. DOI: 10.1007/s10549-013-2648-1.
3. Iyevleva A.G., Imyanov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2.
4. 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.
5. Curigliano G., Burstein H., Winer E. et al. De-escalating end escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
6. Стуков А.Н., Бланк М.А., Семиглазова Т.Ю. и др. Фармакотерапия опухолей (Посвящается памяти М.Л. Гершановича). Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. СПб.: Вопросы онкологии, 2017. С. 238–69. [Stukov A.N., Blanc M.A., Semiglazova T.Y. et al. Pharmacotherapy of tumors (Dedicated to the memory of M.L. Gershanovich). Eds.: A.N. Stukov, M.A. Blanc, T.Y. Semiglazova, A.M. Belyaev. Spb.: Voprosy onkologii, 2017. P. 238–69. (In Russ.)].
7. 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):555.
8. Llombart-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. *Breast* 2014;23(5):656–62. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.017.
9. Theriault R.L., Litton J.K., Mittendorf E.A. et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011;11(5):225–231. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.05.002.
10. Colzani E., Liljegren A., Johansson A.L. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011;29(30):4014–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462.
11. Kim I.K., Park S., Hwang H. et al. Clinical significance of age at the time of diagnosis among young breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2011;14(4):314–21. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.314.
12. Van de Water W., Bastiaannet E., Hille E.T. et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone-receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 2012;17(1):55–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0037.
13. Gazet J.C., Sutcliffe R. A randomized trial comparing tamoxifen versus surgery in patients over the age of 70 with operable breast cancer – final results after 28 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(9):754–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.011.
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. М.: Практические рекомендации RUSSCO, версия 2016. С. 97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of invasive breast cancer. Moscow: Practical recommendations of RUSSCO, version 2016. Pp. 97–122. (In Russ.)].
15. Lobbzoo D.J., van Kampen R.J., Voogd A.C. et al. In real life, one-quarter of patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016;27(2):256–62. DOI: 10.1093/annonc/mdv544.
16. 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/mdu385.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
18. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone-receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10063):2997–3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
19. 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.
20. 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.
21. 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 estrogen-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
22. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
23. 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(1):67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
24. Clinical Review IBRANCE (Palbociclib) Beaver (efficacy) and Amiri (safety) NDA 207,103. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000MedR.pdf.
25. 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):507.
26. 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.
27. 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(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
28. Cristofanilli M., Bondarenko I., Ro J. et al. PALOMA3: phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – confirmed efficacy and safety. Poster presented at SABCS 2015, San Antonio, Texas, USA (Abstract 4-13-01).
29. 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.
30. 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 P4-22-07).
31. 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.
32. 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 versus letrozole alone for first-line treatment of ER⁺/HER2⁻-advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):1001. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001.