

Практические аспекты клинического применения нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ: эффективность и переносимость лечения

Е.В. Артамонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

Метастатический рак молочной железы остается неизлечимым заболеванием, однако в последние годы в этой области были достигнуты весьма существенные успехи, позволяющие говорить о возможности его перевода в хроническую форму, характеризующуюся длительным торпидным течением. Особенно высока вероятность достижения относительно благоприятного клинического исхода при гормонозависимом HER2-отрицательном подтипе опухоли. Такой результат стал возможен благодаря разработке и внедрению в клиническую практику высокоэффективной комбинированной лечебной стратегии, связанной с появлением нового класса лекарств – ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. В статье представлен обзор результатов рандомизированных клинических исследований представителей этого класса препаратов с данными по их эффективности и безопасности. Показано, что нейтропения является класс-специфическим нежелательным явлением и характерна для всех 3 препаратов (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб); терапия рибоциклибом, кроме того, ассоциирована с гепато- и кардиотоксичностью (удлинением интервала QTc); для абемациклиба, помимо нейтропении, характерны диарея и тромбозы.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб

Для цитирования: Артамонова Е.В. Практические аспекты клинического применения нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ: эффективность и переносимость лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):52–60.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-52-60

Practical aspects of administering cyclin-dependent kinases inhibitors: efficacy and tolerability

E. V. Artamonova

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

Although metastatic breast cancer remains an incurable disease, significant achievements have been made in this area over the recent years, allowing to convert breast cancer into a chronically controlled disease characterized by a torpid course. Patients with hormone-sensitive HER2-negative cancer are more likely to achieve this relatively favorable clinical outcome. It became possible with the development and implementation of highly effective combination treatment regimens that include recently developed inhibitors of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. This article presents an overview of randomized clinical trials assessing the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors. It is shown that neutropenia is class-specific undesirable effect and characterizes all 3 drugs (palbociclib, ribociclib, abemaciclib); ribociclib therapy, in addition, is associated with hepato- and cardiotoxicity (prolongation of QTc interval); abemaciclib, in addition to neutropenia, is characterized by diarrhea and thromboembolic events.

Key words: metastatic breast cancer, hormone therapy, palbociclib, ribociclib, abemaciclib

For citation: Artamonova E.V. Practical aspects of administering cyclin-dependent kinases inhibitors: efficacy and tolerability. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):52–60.

Гормонотерапия рака молочной железы, механизмы развития гормонорезистентности и пути ее преодоления

Как известно, подавляющее большинство случаев рака молочной железы (РМЖ) относятся к эндокриночувствительному (гормонозависимому или эстроген-

рецептор-положительному (ЭР⁺)) люминальному (А и В) подтипу. Последовательная гормонотерапия (ГТ) является вариантом выбора для большинства пациенток с диссеминированным гормонорецептороположительным (ГР⁺) HER2-отрицательным (HER2⁻) метастатическим РМЖ (мРМЖ), так как характеризу-

ется высокой эффективностью, низкой токсичностью и позволяет поддерживать высокое качество жизни пациенток [1]. Как показал метаанализ рандомизированных клинических исследований, ГТ обеспечивает сравнимую с химиотерапией (ХТ) продолжительность жизни и характеризуется значительно меньшей токсичностью, однако несколько уступает по частоте объективного ответа [2]. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев мРМЖ в процессе лечения развивается резистентность, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)/времени до прогрессирования на любой схеме ГТ 1-й линии не превышает 1 год, а медиана общей выживаемости (ОВ) составляет около 3 лет [3–13]. Попытка улучшить результаты лечения ГР⁺ мРМЖ, прогрессирующего на нестероидных ингибиторах ароматазы (НИА), путем назначения комбинации ингибитора mTOR эверолимуса и экземестана существенно не улучшила положение: добавление эверолимуса к экземестану увеличило ВБП (отношение рисков (ОР) 0,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,54; $p < 0,001$), однако не привело к статистически значимому увеличению продолжительности жизни [14].

Клеточный цикл, циклинзависимые киназы, механизм действия палбоциклиба

Основной причиной неудачи ГТ ГР⁺ мРМЖ является гормонорезистентность, которую, в зависимости от сроков, делят на первичную (прогрессирование в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ или в течение 6 мес ГТ мРМЖ) и вторичную (прогрессирование в течение следующих после первых 2 лет адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания, а также прогрессирование после первых 6 мес ГТ мРМЖ) [15]. Отсутствие видимого прогресса в ГТ ГР⁺ мРМЖ послужило причиной проведения углубленных научных исследований в этой области и в конечном итоге привело к созданию палбоциклиба – первого представителя нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ (cyclindependent kinases, CDK) 4 и 6. Оказалось, что смена фаз клеточного цикла (а также транскрипция и процессинг матричной РНК) регулируется циклинзависимыми киназами (CDK) – большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии являются эндокриннезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [16–18], и это открытие было удостоено Нобелевской премии 2001 г. в области медицины [19]. При ЭР⁺ мРМЖ потеря контроля над CDK4/6 оказалась важнейшим механизмом эстрогеннезависимой активации нижележащих сигнальных путей, а совместная блокада рецепторов эстрогенов и CDK4/6 продемонстрировала синергизм на этапе экспериментальных исследований [20, 21], а затем и в клинике.

Палбоциклиб в лечении ГР⁺ мРМЖ – данные по эффективности

Комбинация палбоциклиба с летрозолом в 1-й линии терапии. Высокая эффективность комбинации палбоциклиба с летрозолом в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ была подтверждена в 2 рандомизированных клинических исследованиях II и III фазы.

В исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 [22] добавление палбоциклиба к летрозолу по сравнению с одним летрозолом достоверно увеличило ВБП: медианы ВБП составили 20,2 и 10,2 мес соответственно, ОР 0,488; $p = 0,0004$. Выигрыш регистрировался во всех подгруппах пациенток, независимо от возраста, статуса по шкале ECOG, локализации метастазов, предшествующей ХТ или ГТ, а также времени от окончания адъювантного лечения до рецидива болезни [22, 23]. Биомаркеры (амплификация циклина D1 и/или потеря p16 (INK4A или CDKN2A)) не влияли на эффективность лечения [22]. Важной особенностью палбоциклиба оказалось увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с одним летрозолом: во всей популяции ЧОО составила 43 % против 33 %, в подгруппе больных с измеряемыми очагами – 55 % против 39 % ($p = 0,047$). В целом контроль роста опухоли, включающий объективный ответ и длительную (не менее 24 нед) стабилизацию, достигался в 81 % случаев против 58 % ($p = 0,0009$). Кроме того, продолжительность самих объективных ответов в группе с палбоциклибом была в 2 раза больше, чем при проведении только ГТ: медианы длительности ответа составили 20,3 и 11,1 мес соответственно. Палбоциклиб также достоверно увеличил время до начала ХТ: медиана времени составила 26,7 мес против 17,7 мес, ОР 0,662; 95 % ДИ 0,445–0,989 [24]. Как показал представленный на ASCO 2017 г. обновленный анализ, в группе палбоциклиба отмечена также тенденция к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 37,5 мес против 34,5 мес на летрозоле, ОР 0,897; $p = 0,281$. Была также подтверждена долгосрочная безопасность этой стратегии, максимальная продолжительность приема палбоциклиба в исследовании достигла на момент сбора данных 76+ мес [24].

Первые результаты аналогичного по дизайну и популяции пациенток многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы PALOMA-2 ($n = 666$), сравнивающего комбинацию палбоциклиба с летрозолом и один летрозол в 1-й линии лечения ЭР⁺ HER2[–] мРМЖ, подтвердили полученные ранее данные [25–27]. Добавление палбоциклиба достоверно увеличило как показатели выживаемости, так и непосредственную эффективность лечения: медиана ВБП составила 24,8 мес против 14,5 мес (ОР 0,58; $p < 0,000001$), ЧОО во всей популяции – 42,1 % против 34,7 % ($p = 0,031$), ЧОО в подгруппе пациенток с измеряемыми очагами – 55,3 %

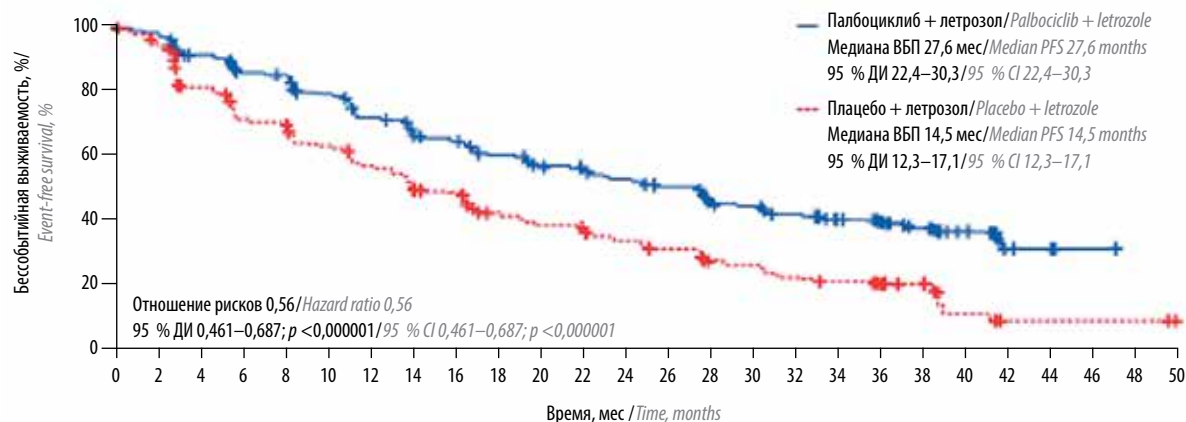
против 44,4 % ($p = 0,013$). Клинический выигрыш также значительно чаще регистрировался в комбинированной группе (84,9 % против 70,3 %, $p < 0,0001$), данные по ОВ являются пока незрелыми. Как и в первом исследовании, подгрупповой анализ, представленный на ASCO 2017 г. [28], показал, что палбоциклиб значительно увеличивает ВБП во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные, не висцеральные, в печени, в легких, в костях), статуса по шкале ECOG (0/1 или 2), безрецидивного интервала (менее или более 12 мес), предшествующей ХТ или ГТ.

В декабре 2017 г. на симпозиуме в Сан-Антонио (SABCS 2017 г.) были представлены обновленные результаты исследования III фазы PALOMA-2 с медианой времени наблюдения за больными 37 мес (наибольшая среди исследований CDK4/6 по III фазе) [29]. Подтвержден долгосрочный выигрыш от применения палбоциклиба: медиана ВБП в комбинированной группе даже несколько увеличилась и достигла 27,6 мес против 14,5 мес на одном летрозоле (ОР 0,563; 95 % ДИ 0,461–0,687; $p < 0,000001$) (см. рисунок). На сегодняшний день это наилучший показатель медианы ВБП, достигнутый в данной популяции больных согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований III фазы. Значимое увеличение медианы ВБП отмечалось во всех подгруппах пациенток, получавших комбинированную терапию с палбоциклибом. В частности, при наличии висцеральных метастазов было показано снижение риска прогрессирования заболевания на 38 %. У пациенток с метастазами в кости данная терапия позволила достигнуть медианы ВБП 3 года, что в 3 раза превосходит аналогичные показатели в контрольной подгруппе (36,2 мес в сравнении с 11,2 мес соответственно, ОР 0,41; 95 % ДИ 0,26–0,63; $p < 0,0001$) [29].

Таким образом, комбинация палбоциклиба с летрозолом была признана оптимальным вариантом 1-й линии терапии ГР⁺ HER2[–] мРМЖ.

Палбоциклиб с фулвестрантом при прогрессировании ЭР⁺ мРМЖ на предшествующей эндокринной терапии. В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 ($n = 521$) оценили эффективность и переносимость комбинации палбоциклиба и фулвестранта по сравнению с одним фулвестрантом у больных ЭР⁺ HER2[–] мРМЖ с прогрессированием на предшествующей терапии [30–32]. Включались, в том числе, интенсивно предлеченные пациентки (предшествующую нео/адъювантную ХТ получили 41,5 и 43,1 % соответственно; предшествующую ХТ по поводу метастатической формы болезни – 30,8 и 36,2 % больных соответственно, в целом по поводу мРМЖ 1 любую линию лечения получили 38 и 40,2 %; 2 линии – 25,9 и 24,7 %; 3 и более линий – 11,8 и 9,2 % соответственно). Необходимо отметить, что 20,7 % больных каждой группы до начала лечения были в пременопаузе (и, соответственно, дополнительно получали овариальную супрессию).

Палбоциклиб существенно увеличил эффективность фулвестранта у больных с прогрессированием на предшествующей терапии: при сравнении комбинации и одной ГТ медианы ВБП составили 9,5 мес против 4,6 мес соответственно (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$), ЧОО у больных с измеряемыми очагами достигла 24,6 % против 10,9 % ($p = 0,0012$), клинический выигрыш отмечен в 64 % случаев против 36 % случаев соответственно ($p < 0,0001$). Результаты независимого центрального контроля эффективности подтвердили статистически достоверное и клинически значимое увеличение ВБП в 2 раза при добавлении палбоциклиба к фулвестранту по сравнению с одной ГТ. Исходный менопаузальный статус не влиял



Обновленные результаты исследования III фазы PALOMA-2 (летрозол + палбоциклиб/плацебо в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы) с медианой времени наблюдения за больными 37 мес: выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователей [29]. ДИ – доверительный интервал

Updated results of phase III trial PALOMA-2 (letrozole + palbociclib/placebo as first-line therapy of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer) with a median follow-up time of 37 months: progression-free survival (PFS) according to researchers [29]. CI – confidence interval

на эффективность лечения: отмечено увеличение медианы ВБП как у больных в пре-/перименопаузе, так и в постменопаузе (ОР 0,44 и 0,41 соответственно). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущества комбинации палбоциклиб + фулвестрант во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные и не висцеральные), чувствительности к предшествующей ГТ, статуса прогестероновых рецепторов, характера и числа линий предшествующего лечения. Оценка биомаркеров, включающая определение мутаций *PIK3CA* и *ESR1* в циркулирующей опухолевой ДНК, также показала увеличение ВБП при добавлении палбоциклиба во всех анализируемых подгруппах [32]. Очень важно, что качество жизни в группе палбоциклиба с фулвестрантом было достоверно выше по сравнению с одним фулвестрантом, особенно выраженные преимущества комбинации отмечены в отношении уменьшения болевого синдрома [33].

Таким образом, добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии или к фулвестранту при прогрессировании на предшествующей терапии статистически достоверно и клинически значимо улучшает результаты лечения больных ЭР⁺ HER2⁻ мРМЖ по показателям ВБП, ЧОО и клинической пользы. Выигрыш регистрируется во всех подгруппах и не зависит от гормонорезистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов и статуса биомаркеров. По итогам исследований комбинацию палбоциклиба с ГТ 1-й и 2-й линии следует рассматривать в качестве важной терапевтической опции у указанной категории больных.

В настоящее время палбоциклиб продолжает широко изучаться в неоадьювантных и адьювантных программах, а также в комбинациях с различными таргетными препаратами. Кроме того, впечатляющие результаты, продемонстрированные в исследованиях палбоциклиба, и ускоренная регистрация препарата для применения при ГР⁺ мРМЖ привели к разработке и появлению других препаратов группы ингибиторов CDK4/6 – рибоциклиба и абемациклиба.

Другие ингибиторы CDK4/6 в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ – данные по эффективности

Рибоциклиб. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-2 оценили эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в 1-й линии терапии ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ [34]. На ASCO 2017 г. были доложены обновленные данные [35]: по оценке исследователей медиана ВБП для рибоциклиба и плацебо составила 25,3 и 16 мес соответственно (ОР 0,568; 95 % ДИ 0,457–0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$). В подгруппе с измеряемыми очагами комбинация рибоциклиба с летрозолом обеспечила 52,7 % ЧОО по сравнению с 37,1 % для плацебо с летрозолом ($p < 0,001$).

Еще в одном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-7 также изучали рибоциклиб в 1-й линии терапии ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ ($n = 672$). Включались пациентки в пре- и перименопаузе, которые рандомизировались на рибоциклиб или плацебо в комбинации с тамоксифеном/НИА и гозерелином [36]. Медиана ВБП составила 23,8 и 13,0 мес для рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,553; $p = 0,0000000983$), выигрыш распространялся на различные подгруппы пациенток. ЧОО при оценке всей популяции пациенток достигла 40,9 и 29,7 % соответственно ($p = 0,00098$), у больных с измеряемыми очагами – 50,9 и 36,4 % соответственно ($p = 0,000317$). Данные по ОВ пока не представлены.

Абемациклиб. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 сравнили комбинацию абемациклиба с НИА летрозолом или анастрозолом и монотерапию НИА (+ плацебо) в 1-й линии лечения ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ [37]. Как и другие ингибиторы CDK4/6, абемациклиб также увеличил эффективность ГТ: медиана ВБП в группе с абемациклибом на момент сбора данных не достигнута, в группе плацебо составила 14,73 мес (ОР 0,543; 95 % ДИ 0,409–0,723; $p = 0,000021$), в подгруппе с измеряемыми очагами комбинация абемациклиба с НИА обеспечила 59 % ЧОО по сравнению с 44 % для плацебо с НИА ($p = 0,04$).

Таким образом, во всех рандомизированных клинических исследованиях III фазы, оценивающих эффективность различных ингибиторов CDK4/6, были продемонстрированы преимущества комбинированной стратегии по сравнению с одной ГТ.

Непрямой сравнительный анализ эффективности ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ

На сегодняшний день у нас есть 3 ингибитора CDK4/6 – палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, которые были изучены в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы схожего дизайна: палбоциклиб – исследование PALOMA-2, рибоциклиб – исследование MONALEESA-2 и абемациклиб – исследование MONARCH-3. Во все исследования включались пациентки в менопаузе, которые впервые получали ГТ по поводу метастатической формы заболевания. Сравнивали комбинацию ингибитора CDK4/6 и НИА против одной ГТ НИА (+ плацебо). Исследования оказались успешными и регистрационными, по их результатам все препараты получили одобрение FDA.

Так как напрямую различные ингибиторы CDK4/6 не сравнивались, мы можем провести только не прямое сравнение эффективности, однако должны сразу оговориться, что такой анализ имеет

определенные (и серьезные) ограничения. Результаты непрямого сравнения эффективности представлены в табл. 1.

Мы видим, что все препараты обеспечивают приблизительно одинаковое снижение риска прогрессирования и смерти при назначении в 1-й линии ГТ, однако популяции пациенток в этих исследованиях различались весьма существенно: в группе с палбоциклибом каждая 5-я пациентка была гормонорезистентной (у 22,3 % из включенных в исследование больных ранее было отмечено прогрессирование в интервале до 12 мес от окончания нео/адьювантной ГТ, но не при назначении НИА), тогда как в группе с рибоциклибом таких резистентных случаев почти не было (1,2 %), а в исследовании с абемациклибом они вообще не включались. Таким образом, палбоциклиб обеспечил сравнимое с рибоциклибом и абемациклибом снижение риска прогрессирования и смерти в менее благоприятной подгруппе пациенток с дополнительными факторами риска агрессивного течения заболевания.

Непрямой сравнительный анализ переносимости ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии терапии ГР+ мРМЖ – данные по безопасности

Основным нежелательным явлением (НЯ), характерным для всего класса ингибиторов CDK4/6,

является гематологическая токсичность (особенно нейтропения). Далее мы обсудим только клинически значимые проявления токсичности (НЯ III и IV степени).

В исследовании PALOMA-2 НЯ III и IV степени тяжести были зарегистрированы соответственно у 62,2 и 13,5 % пациенток комбинированной группы (палбоциклиб + летрозол) и у 22,3 и 2,3 % пациенток, получающих летрозол + плацебо. Наиболее частыми НЯ III и IV степени были нейтропения (56,1 и 10,4 % против 0,9 и 0,5 %), лейкопения (24,1 и 0,7 % против 0 %) и анемия (5,2 и 0,2 % против 1,8 и 0 %). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась очень низкой (1,6 % в группе с палбоциклибом). Необходимо отдельно отметить, что диарея III степени при применении палбоциклиба отмечалась очень редко – у 1,4 % больных, а случаев диареи IV степени зарегистрировано не было [27].

Профили токсичности рибоциклиба и палбоциклиба оказались сопоставимы только в отношении нейтро- и лейкопении, так как с рибоциклибом были ассоциированы и другие НЯ. Так, в исследовании MONALEESA-2 любые НЯ III и IV степени тяжести были зарегистрированы соответственно у 66,2 и 15 % пациенток комбинированной группы (рибоциклиб + летрозол) и у 31,8 и 0,9 % пациенток, получающих

Таблица 1. Непрямое сравнение эффективности различных ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии терапии гормонозависимого метастатического рака молочной железы

Table 1. Indirect comparison of various CDK4/6 inhibitors efficacy in the first-line treatment of hormone-sensitive metastatic breast cancer

Показатель Parameter	Исследование PALOMA-2 PALOMA-2 trial	Исследование MONALEESA-2 MONALEESA-2 trial	Исследование MONARCH-3 MONARCH-3 trial
Препарат Drug	Палбоциклиб Palbociclib	Рибоциклиб Ribociclib	Абемациклиб Abemaciclib
Число пациенток Number of patients	666	668	493
Первичная конечная точка Primary endpoint	ВБП PFS	ВБП PFS	ВБП PFS
Доля гормонорезистентных больных с прогрессированием в период ≤12 мес от завершения предшествующей нео/адьювантной гормонотерапии*, % Proportion of hormone-resistant cases with disease progression developed within 12 month after the completion of previous neo/adjuvant hormone therapy*, %	22,3	1,2	0 (включение не разрешено) 0 (not permitted to enter the trial)
Отношение рисков Hazard ratio	0,563**	0,568***	0,543
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	0,461–0,687	0,457–0,704	0,409–0,723
p	<0,000001	0,0000000963	0,000021

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, снижение риска прогрессирования и смерти в группе терапии с ингибитором CDK4/6. *За исключением резистентных к нестероидным ингибиторам ароматазы. **Обновленные данные, представленные на SABCS-2017 [27]. ***Обновленные данные, представленные на ASCO-2017 [33].

Note. PFS – progression-free survival, decreased risk of disease progression and death in patients receiving CDK4/6 inhibitors. *Excluding cases resistant to nonsteroidal aromatase inhibitors. **Updated results presented at the SABCS-2017 [27]. ***Updated results presented at the ASCO-2017 [33].

Таблица 2. Наиболее значимые нежелательные явления при применении ингибиторов CDK4/6 с нестероидными ингибиторами ароматазы в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы у больных в менопаузе

Table 2. Most significant adverse effects of the first-line treatment with CDK4/6 inhibitors and nonsteroidal aromatase inhibitors in menopausal women with hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer

Показатель Parameter	Исследование PALOMA-2* PALOMA-2 trial*		Исследование MONALEESA-2** MONALEESA-2** trial		Исследование MONARCH-3** MONARCH-3** trial	
Комбинация препаратов Drug combination	Палбоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole		Рибоциклиб + летрозол Ribociclib + letrozole		Абемациклиб + летрозол или анастрозол Abemaciclib + letrozole or anastrozole	
Степень тяжести нежелательных явлений Severity of adverse effects	III	IV	III	IV	III	IV
Любое нежелательное явление, % Any adverse effects, %	62,2	13,5	66,2	15,0	48,6	6,4
Нейтропения, %: Neutropenia, %:	56,1	10,4	49,7	9,6	19,6	1,5
фебрильная нейтропения*** febrile neutropenia***	1,6		1,5		0,3	
Лейкопения, % Leukopenia, %	24,1	0,7	19,8	1,2	7,3	0,3
Тромбоцитопения, % Thrombocytopenia, %	1,4	0,2	—	—	—	—
Анемия, % Anemia, %	5,2	0,2	0,9	0,3	5,8	0
Усталость, % Fatigue, %	1,8	0	2,1	0,3	1,8	—
Диарея, % Diarrhea, %	1,4	0	1,2	0	9,5	0
Инфекция, % Infection, %	—	—	3,6	0,6	4,0	0,9
Повышение уровня аланинамино- трансферазы, % Elevated alanine aminotransferase level, %	0	0	7,5	1,8	6,4	0,6
Повышение уровня аспартатамино- трансферазы, % Elevated aspartate aminotransferase level, %	0	0	4,8	0,9	3,8	0
Удлинение интервала QTc, % Increased QTc interval, %	0		3,3		0	
Венозная тромбоземболия, % Venous thromboembolism, %	0,9		—		4,9	

Примечание. Полужирным шрифтом выделены наиболее клинически значимые нежелательные явления. *Отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой >10 %, за исключением случаев фебрильной нейтропении [27]. **Отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой >15 %, за исключением случаев фебрильной нейтропении. ***Указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4/6 [27, 35, 37].

Note. The most clinically significant adverse effects are highlighted by bold font. *Only adverse effects of any severity with a frequency of more than 10 % except for cases of febrile neutropenia [27]. **Only adverse effects of any severity with a frequency of more than 15 % except for cases of febrile neutropenia.

***The frequency is indicated for the entire population of patients received CDK4/6 inhibitors [27, 35, 37].

летрозол + плацебо. Наиболее частыми НЯ III и IV степени были нейтропения (49,7 и 9,6 % против 0,9 и 0 %) и лейкопения (19,8 и 1,2 % против 0,6 и 0 %). Частота фебрильной нейтропении оказалась

достаточно низкой (1,5 %). Особенными НЯ, связанными с рибоциклибом, были гепатотоксичность и кардиотоксичность. Повышение уровня аланинаминотрансферазы III и IV степени отмечено у 7,5

и 1,8 % больных соответственно, повышение уровня аспаратаминотрансферазы III и IV степени – у 4,8 и 0,9 % соответственно [34]. Кроме того, оказалось, что на фоне терапии рибоциклибом в 3,3 % случаев отмечается увеличение интервала QTc >480 мс, поэтому лечение рибоциклибом следует начинать только у пациентов со значением интервала QTc <450 мс под контролем ЭКГ каждые 2 нед в течение 1-го цикла, в 1-й день 2-го цикла и далее по клиническим показаниям. Необходимо также оценить наличие электролитных нарушений и скорректировать их до начала применения препарата, а также проводить мониторинг электролитов в течение первых 6 циклов [40].

Должны отметить, что в исследовании PALOMA-2 также был проведен тщательный мониторинг ЭКГ в процессе терапии палбоциклибом (в комбинации с летрозолом), при этом допускалось включение пациентов в исследование, если интервал QTc находился в диапазоне 450–480 мс, в то время как в исследовании рибоциклиба пациенты с любым увеличением интервала QTc >450 мс исключались. Палбоциклиб в рекомендованной дозе 125 мг не обладал кардиотоксичностью, ни одного случая увеличения интервала QTcS или QTcF ≥480 мс не зарегистрировано [41].

Специфическим НЯ, ассоциированным с абемациклибом, была диарея, которая регистрировалась у 86,4 % пациенток в исследовании MONARCH-2 [38] и у 81,3 % пациенток в MONARCH-3 [37] (приведены данные по частоте диареи любой степени). В исследовании MONARCH-3 частота диареи II степени составила 27,2 %, III степени – 9,5 %. Противодиарейные препараты применялись у 73,3 % пациенток, и это НЯ привело к прекращению терапии абемациклибом у 2,3 % больных [37]. В целом серьезные НЯ были отмечены у 27,5 % пациенток группы абемациклиба, а частота связанных с НЯ смертей достигла 2,4 % [38].

Переносимость двух ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба и рибоциклиба была проанализирована в метаанализе, объединившем 1332 пациентки из 7 рандомизированных клинических исследований [42]. Авторы отметили различия в профиле токсичности препаратов. В целом абсолютный риск НЯ составил 16 %, однако связанных с лечением палбоциклибом и рибоциклибом смертей зарегистрировано не было. Абсолютный риск нейтропении III–IV степени был также достаточно высоким (61 %), однако случаи фебрильной нейтропении и инфекции были крайне редкими (1 и 3 % соответственно). Не отмечено достоверной корреляции между возрастом пациенток и риском нейтропении III–IV степени. Так как применение палбоциклиба и рибоциклиба было признано Национальным институтом здравоохранения

и усовершенствования медицинского обслуживания в Лондоне (NICE) экономически обоснованным [43], данные по безопасности новой комбинированной стратегии лечения ГР⁺ мРМЖ представляются чрезвычайно важными.

В завершение нашего обзора необходимо заметить, что мы являемся свидетелями изменения парадигмы лечения ГР⁺ мРМЖ. На смену последовательному назначению различных линий ГТ приходит стратегия преодоления (или даже предотвращения развития) гормонорезистентности путем применения комбинированных режимов с включением ингибиторов CDK4/6. Добавление палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба к НИА в 1-й линии приводит к впечатляющему снижению риска прогрессирования и смерти пациенток и характеризуется высокой частотой объективных ответов. При отсутствии убедительных данных о преимуществах одного из препаратов этой группы по эффективности (а прямое сравнение вышеуказанных препаратов не проводилось) принципиальное значение для выбора конкретного лекарства может и должен играть профиль его токсичности.

Проведенный анализ позволяет сказать, что профиль токсичности ингибиторов CDK4/6 различается весьма существенно:

- нейтропения является класс-специфическим НЯ и характерна для всех 3 препаратов (палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба),
- терапия рибоциклибом также ассоциирована с гепатотоксичностью и кардиотоксичностью (увеличением интервала QTc),
- для абемациклиба, кроме нейтропении, характерны диарея и тромбоэмболия.

Палбоциклиб является первым зарегистрированным ингибитором CDK4/6 и наиболее изученным представителем своего класса с самой продолжительной медианой времени наблюдения за больными в рамках клинического исследования III фазы. Данные по долгосрочной безопасности палбоциклиба позволяют сделать вывод о высокой эффективности препарата и предсказуемой и управляемой токсичности, а также об отсутствии риска кумулятивного накопления НЯ. Доложенные на последнем конгрессе в Сан-Антонио результаты анализа реальной клинической практики свидетельствуют о том, что наиболее популярной и широко используемой является комбинация палбоциклиба с летрозолом, которая назначается в 1-й линии лечения [44], реже палбоциклиб применяется в 2-й линии и назначается вместе с фулвестрантом. Комбинация палбоциклиба и ГТ была названа экспертами «терапией прорыва», эта стратегия является экономически обоснованной и должна применяться в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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;(25):3069–103. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
2. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747. PMID: 12804433. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
3. Mauri D., Pavlidis N., Polysos N.P., Ioannidis J.P. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285–91. PMID: 16985247. DOI: 10.1093/jnci/dij357.
4. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. et al. 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(22):3748–57. PMID: 11078487. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
5. 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. PMID: 11352951. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596.
6. 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(11):2101–9. PMID: 12775735. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.194.
7. 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, Texas, USA. Abstr. S1–3.
8. Osborne C.K., Pippen 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. PMID: 12177098. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.058.
9. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Clin Oncol* 2002;20(16):3396–403. PMID: 12177099. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.057.
10. 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. PMID: 18316794. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
11. 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(3):430–6. PMID: 16236514. DOI: 10.1016/j.breast.2005.08.032.
12. 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. PMID: 17453821. DOI: 10.1080/07357900701224789.
13. 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(11):2234–44. PMID: 10829043. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.11.2234.
14. 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.
15. 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. PMID: 25234545. DOI: 10.1093/annonc/mdu385.
16. Hirama T., Koeffler P.H. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood* 1995;86(3):841–54. PMID: 7620180.
17. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3(11):1427–38. PMID: 15542782.
18. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene* 2014;33(15):1890–903. PMID: 23644662. DOI: 10.1038/ncr.2013.137.
19. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001: press release. Available at: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/press.html.
20. 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. PMID: 19874578. DOI: 10.1186/bcr2419.
21. Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. 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. PMID: 23839043. DOI: 10.4161/cc.25403.
22. 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. PMID: 25524798. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
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. PMID: 27349747. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
24. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. Overall survival from 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). *ASCO* 2017. Abstr. 1001.
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. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *NEJM* 2016;(375):1925–36.

28. 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):1039.
29. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V. et al. Palbociclib (PAL) + Letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER⁺)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 5–9, 2017, San Antonio, Texas, USA. Abstr. P5-21-03.
30. 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. PMID: 26947331. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
31. Cristofanilli M., Bondarenko I., Ro J. et al. PALOMA-3: 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. Presented at SABCS-2015, San Antonio, Texas, USA. Abstr. P4-13-01.
32. 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):512.
33. 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. PMID: 27029704. DOI: 10.1093/annonc/mdw139.
34. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(16):1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1609709.
35. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR⁺), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) advanced breast cancer (ABC). *ASCO-2017*. Abstr. 1038.
36. Tripathy D., Sohn J., Im S.A. et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 5–9, 2017, San Antonio, Texas, USA. Abstr. GS2-05.
37. Goetz M.P., Toi M., Campone M. et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638–46. PMID: 28968163. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата Кискали® (ЛП-004670 от 25.01.2018). [Medication package insert for Kisqali® (LP-004670 dated 25.01.2018). (In Russ.)].
39. Durairaj C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R. et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29(3):271–80. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000589.
40. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;(25):2874–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
41. Costa R., Costa R.B., Talamantes S.M. et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: palbociclib and ribociclib. *Breast* 2017;(35):1–7. DOI: 10.1016/j.breast.2017.05.016.
42. Iacobucci G. NICE recommends routine NHS funding for new breast cancer drugs. *BMJ* 2017;(359):j5309. DOI: 10.1136/bmj.j5309.
43. Xu W., Mardekian J., Mc-Roy L. et al. Population characteristics and utilization pattern of patients treated with palbociclib over 2 years of postapproval. Presented at SABCS-2017. Abstr. P3-11-08.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена д.м.н. Е. В. Артамоновой при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Financing. The article was prepared by MD E.V. Artamonova with the financial support of Pfizer Inc. The author’s position expressed in the article may differ from Pfizer’s position.

Статья поступила: 19.02.2018. **Принята к публикации:** 21.03.2018

Article received: 19.02.2018. **Accepted for publication:** 21.03.2018