

Место ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: взгляд онкологов Москвы

Л.Г. Жукова¹, М.А. Мухина²

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ООО «Пфайзер Инновации»; Россия, 123112 Москва, Пресненская набережная, 10

Контакты: Людмила Григорьевна Жукова l.zhukova@mknc.ru

Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией (ингибиторами ароматазы и фулвестрантом) позволило кардинально изменить наше представление о возможностях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы и определить линейность назначения препаратов для данной группы пациенток. Результаты рандомизированных клинических исследований и накопленный за 5 лет международный опыт применения ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике доказывают, что использование комбинированной терапии с препаратами этого класса позволяет достигнуть значимых результатов лечения и продлить жизнь пациенток именно при назначении в 1-й и 2-й линиях лечения. В данной работе мы представляем результаты опроса, проведенного в июле–октябре 2019 г., в котором 48 онкологам Москвы предлагалось выбрать наиболее подходящие, на их взгляд, клинические характеристики пациенток и молекулярно-биологические особенности гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы, при которых применение комбинированной терапии с ингибиторами CDK4/6 даст наибольшую пользу.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, гормоноположительный HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы

Для цитирования: Жукова Л.Г., Мухина М.А. Место ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: взгляд онкологов Москвы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):32–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-32-36



The place of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice for patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer: opinion of Moscow's oncologists

L.G. Zhukova¹, M.A. Mukhina²

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department;
86 Entuziastov Highway, Moscow 111123, Russia;

²Pfizer Innovations; 10 Presnenskaya Embankment, Moscow 123112, Russia

The use of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy (aromatase inhibitors and fulvestrant) allowed us to radically change our understanding of opportunities in the treatment of hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer and determine optimal therapy sequencing. The results of randomized clinical trials and over 5-years accumulated international experience in the use of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice prove that the use of combinations with CDK4/6 inhibitors can achieve significant efficacy results and increase the survival rates when prescribed in 1 and 2 lines of treatment.

In this paper, we present the results of a survey conducted in July–October 2019 among 48 oncologists in Moscow, that were asked to choose, in their opinion, the most preferable patient's profile and molecular and biological features of hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer, in which the use of combination therapy with CDK4/6 inhibitors will provide the greatest benefit.

Key words: CDK4/6 inhibitors, hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer

For citation: Zhukova L.G., Mukhina M.A. The place of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice for patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer: opinion of Moscow's oncologists. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):32–6. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в Российской Федерации. Так, по данным официальной российской статистики, на конец 2019 г. РМЖ являлся лидером по формированию основного объема контингента больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, находящихся под наблюдением (18,3 %), с распространенностью 489,6 случая на 100 тыс. человек [1]. Только в Московском регионе, по данным за 2019 г., было вновь выявлено 7003 новых случая РМЖ, из которых 13 % пришлось на распространенные формы заболевания (III–IV стадии) [2].

Вот уже прошло более 3 лет с тех пор, как в арсенале российских онкологов для терапии гормоноположительного распространенного рака молочной железы (ГР⁺ рРМЖ) появились препараты нового класса — ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6). Применение CDK4/6-ингибиторов в комбинации с эндокринотерапией (ингибиторами ароматазы и фулвестрантом) позволило кардинально изменить наше представление о возможностях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы (ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ), определить линейность назначения препаратов для лечения данной категории больных.

Для достижения оптимальных результатов лечения неоспоримо важная роль в ежедневной практике врача-онколога, особенно с небольшим клиническим опытом применения нового препарата (или без такового опыта), отведена пониманию реальных схем лечения, профилей пациентов, эффективности и безопасности внедряемых методов терапии. Изучение клинических и демографических характеристик пациентов, линий терапии и особенностей мониторинга нежелательных явлений в реальной клинической практике может дать представление о закономерностях течения заболевания и отражает опыт применения препарата с новым механизмом действия в условиях, отличных от рандомизированных клинических исследований.

На протяжении длительного периода времени принципы терапии ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ оставались неизменными, как и эффективность проводимого лечения.

В 2015 г. на основании результатов клинического исследования II фазы PALOMA-1 U.S. Food and Drug Administration присвоило палбоциклибу, первому препарату класса ингибиторов CDK4/6, статус принципиально нового лекарственного средства с приоритетным рассмотрением заявки на регистрацию для лечения женщин с диагнозом ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ в комбинации с гормонотерапией [3]. Позднее были одобрены еще 2 препарата этого класса: рибоциклиб и абемацик-

либ [4, 5]. Появление препаратов класса ингибиторов CDK4/6 изменило парадигму лечения ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ благодаря значительному увеличению как показателей непосредственной эффективности во всех исследуемых подгруппах пациенток, так и продолжительности жизни больных на фоне сохранения ее высокого качества [6–8]. На сегодняшний день «золотым стандартом» терапии ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ в 1-й и 2-й линиях лечения признаана комбинация ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы и фулвестранта.

Спустя год после одобрения палбоциклиба в США J. K. Kish и соавт. было проведено ретроспективное исследование по оценке данных реальной клинической практики применения этого ингибитора CDK4/6 в течение 12 мес, в котором были проанализированы данные 763 пациенток с диагнозом рРМЖ [9]. Средний возраст пациенток на этапе начала приема палбоциклиба составил 64 года с преобладающим функциональным статусом по шкале ECOG не более 1 балла. В 1-й линии лечения комбинацию палбоциклиба и летрозолол получили 39,5 % больных, во 2-й линии — 15,7 %, в 3-й линии — 13,1 %, в 4-й и последующих линиях — 31,7 %. Возраст и ECOG-статус пациенток были сопоставимы с таковыми в регистрационном исследовании PALOMA-2 (медиана возраста — 62 года).

Сопоставимые с данными J. K. Kish и соавт. результаты были получены в другом ретроспективном анализе реальной клинической практики, проведенном в США, с участием 411 женщин, которые получали палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией в период с февраля 2015 г. по декабрь 2017 г. [10]. Следует отметить, что в этот анализ вошли результаты терапии более молодой, чем в регистрационных исследованиях (PALOMA-2, -3), группы больных — средний возраст пациенток составил 53,5 года. Также проанализированная популяция характеризовалась наличием у пациенток большого числа сопутствующих заболеваний и включением в анализ пациенток со статусом 2–3 балла по шкале ECOG. По результатам анализа, представленного L. Varella и соавт., комбинацию гормонотерапии с палбоциклибом в 1-й линии лечения ГР⁺ HER2⁻ рРМЖ получили 35,8 % пациенток, во 2-й линии — 26 %, в 3-й линии — 12,9 %, в 4-й и последующих линиях — 25,3 %. Совокупность изложенных факторов, как связывают авторы исследования, отразилась на длительности выживаемости без прогрессирования: 15,1 мес в сравнении с 24,6 мес в исследовании PALOMA-2 при назначении в 1-й линии и 4,2 мес при использовании данной комбинации в 3-й и последующих линиях лечения.

На территории Российской Федерации первый ингибитор CDK4/6 палбоциклиб был зарегистрирован через 1,5 года после одобрения U.S. Food and Drug Administration, но история начала его применения оказалась схожа с реальной клинической практикой

наших американских коллег. Широкое применение в нашей стране препараты класса ингибиторов CDK4/6 получили только с начала 2019 г.

Целью настоящего **опроса** было определить наиболее подходящие, по мнению онкологов Москвы, клинические характеристики пациенток и молекулярно-биологические особенности ГР⁺ HER2⁻ рМЖ, при которых применение комбинированной терапии с ингибиторами CDK4/6 даст наибольшую пользу.

Материалы и методы

Для оценки первого впечатления от использования ингибиторов CDK4/6 и понимания, какое место, по мнению наших онкологов, препараты этой группы занимают в повседневной практике, а также того, как меняются привычные подходы к лечению люминального РМЖ, был проведен опрос врачей-химиотерапевтов г. Москвы в период с июля по октябрь 2019 г.

Вопросы были сформулированы таким образом, чтобы оценить, при каких характеристиках пациентки и параметрах опухоли или течения болезни онкологи готовы выбрать химиотерапию, или ингибитор ароматазы, или фулвестрант, или комбинацию ингибитора CDK4/6 с гормонотерапией как вариант 1-й линии терапии, а также химиотерапию, или ингибитор ароматазы, или фулвестрант, или комбинацию ингибитора CDK4/6 с гормонотерапией, или комбинацию эверолимуса с гормонотерапией во 2-й линии лечения.

Были предложены следующие критерии оценки:

- общее состояние (статус по шкале ECOG 0–1 или >2 баллов);
- менструальный статус (пре-/перименопауза либо постменопауза или при любом статусе менструальной функции);
- подтип опухоли (люминальный А или В);
- характер метастазирования (висцеральные метастазы с поражением печени и без такового, костные метастазы, смешанный характер метастазирования), наличие признаков нарушения функций внутренних органов;
- наличие предшествующей химио- или гормонотерапии по поводу метастатической болезни, скорость прогрессирования после адъювантной гормонотерапии (ранний или поздний рецидив).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты были сопоставлены с уже опубликованными вышеупомянутыми данными реальной клинической практики применения ингибиторов CDK4/6. Так, доля практикующих врачей-клиницистов, для которых комбинированная терапия с ингибиторами CDK4/6 являлась предпочтительной опцией 1-й линии лечения ГР⁺ HER2⁻ рМЖ во всех подгруппах пациенток, за исключением больных в состоянии висцерального криза, оказалась очень близка

к доле пациенток в США, получивших комбинацию палбоциклиба и летрозолола в 1-й линии терапии в исследованиях J. Kish и соавт. (35,0 и 39,5 % соответственно) и L. Varella и соавт. (35,0 и 35,8 % соответственно).

В нашем анализе сохраненный функциональный статус пациентки (≤ 1 балла по шкале ECOG) также играл важную роль, что совпадает с данными, полученными в упомянутых зарубежных анализах. При назначении комбинации ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией врачи отдают предпочтение пациенткам со статусом ECOG ≤ 1 (до 88 % — по данным части зарубежных публикаций и 96 % — по мнению онкологов Москвы). Вместе с тем важно подчеркнуть различия между реальными пациентками и пациентками в клинических исследованиях. Так, к примеру, в исследовании L. Varella и соавт. [10] группа с функциональным статусом ECOG ≥ 2 была значимо представлена, что совпадает с реальной обсуждаемой популяцией (16,7 % в целом и 19,2 % у пациенток, получивших комбинацию фулвестранта и палбоциклиба), тогда как в рандомизированных клинических исследованиях эта группа представлена недостаточно.

По данным реальной клинической практики американских онкологов, в исследовании J. Kish и соавт., как и в исследовании L. Varella и соавт., предпочтительный выбор в назначении палбоциклиба и летрозолола был отдан пациенткам с *de novo* ГР⁺ HER2⁻ рМЖ. Московские химиотерапевты также выделили эту категорию больных (48 %). Кроме того, 60 % врачей отдали предпочтение пациенткам группы позднего рецидива после проведения адъювантной терапии.

Из других обсуждаемых клинических критериев назначения комбинации ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией внимание было акцентировано на люминальном В подтипе опухоли, который характеризуется более неблагоприятным прогнозом и неожиданным течением заболевания, и 75 % врачей посчитали его серьезным обоснованием для назначения упомянутой комбинации. Кроме того, 81 % опрошенных врачей оценили наличие висцеральных метастазов без поражения печени как предпочтительный критерий назначения упомянутой комбинации.

Обсуждая профиль пациентки, подходящей для терапии ингибиторами CDK4/6 во 2-й линии лечения по поводу рМЖ, московские онкологи снова выделили сохраненный функциональный статус (≤ 1 балла по шкале ECOG), люминальный В подтип опухоли (54 % опрошенных), наличие висцеральных метастазов (58 %) и наличие предшествующей химиотерапии (65 %).

Таким образом, общее первичное «международное впечатление» клиницистов касательно профиля пациентки с ГР⁺ HER2⁻ рМЖ, наиболее подходящей для лечения комбинацией ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией в 1-й или 2-й линиях, оказалось очень схожим и включало следующие критерии:

- статус по шкале ECOG – 0–1 балл;
- люминальный В подтип опухоли;
- висцеральные метастазы;
- *de novo* ГР⁺ HER2[–] рМЖ;
- поздний рецидив на фоне адъювантной терапии;
- предшествующая химиотерапия по поводу распространенного заболевания.

Выбранные клинические и биологические критерии в подавляющем большинстве характеризуют пациенток с сохранным соматическим статусом, но с самым неблагоприятным прогнозом заболевания, и у которых, как мы уже понимаем теперь, возможно не только увеличить показатели выживаемости без прогрессирования с быстрым достижением объективного эффекта, сохранением качества жизни и купированием болевого синдрома, но и существенно продлить продолжительность жизни, далеко перешагнув медиану 42 мес.

В исследовании J. Kish и соавт. особого внимания заслуживает то, что за оцененный однолетний период наблюдались изменения в распределении числа больных между линиями терапии. Наибольшее изменение доли пациенток, получавших комбинированную терапию палбоциклибом в сочетании с летрозолом, произошло на 4-й и последующих линиях лечения, снизившись с 40,6 % (февраль – март 2015 г.) до 24,3 % (декабрь 2015 г. – январь 2016 г.). Это снижение соответствовало увеличению доли больных, получавших палбоциклиб + летрозол в более ранних линиях лечения: в 3-й линии (с 7,8 до 20 %), во 2-й линии (с 15,6 до 18,3 %) и в 1-й линии (с 35,9 до 37,4 %). В результате среди пациенток, на момент окончания исследования продолжавших лечение (а таких оказалось 78,8 %

от числа всех включенных в анализ), почти у половины (48,8 %) вариантом продолжающейся терапии была именно комбинация палбоциклиба и летрозолом.

Примечательно, что и наши онкологи максимальную пользу от назначения больным люминальным HER2[–] РМЖ ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией ожидают именно в 1-й линии (так ответили 98 % опрошенных). Предпочтительным с точки зрения возможности достижения максимальной клинической пользы назначение данной комбинации во 2-й линии видят 56 % опрошенных врачей, но есть и незначительная доля (19 %) тех, кто считает, что применение ингибиторов CDK4/6 максимальную пользу продемонстрирует в 3-й и последующих линиях лечения.

Выводы

В заключение хочется еще раз напомнить, что результаты рандомизированных исследований [11, 12] и накопленный за 5 лет международный опыт применения ингибиторов CDK4/6 доказывают, что использование комбинации с ингибиторами CDK4/6 позволяет достигнуть значимых результатов лечения и продлить жизнь пациенток только при назначении в 1-й и 2-й линиях терапии, что уже нашло отражение в международных (NCCN, ESMO) и российских (RUSSCO, АОР) клинических рекомендациях.

Хочется надеяться, что время и накапливаемый собственный опыт применения ингибиторов CDK4/6 позволят нам использовать современные режимы терапии рационально, а это, в свою очередь, даст возможность помогать нашим пациенткам с ГР⁺ HER2[–] рМЖ с максимальной пользой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. [The state of oncological care in Russia in 2019. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. (In Russ.)].
2. Форма № 7 за 2019 г., территория: город Москва. [Form No. 7 from 2019, territory: Moscow. (In Russ.)].
3. The US Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE). Available at: <http://https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm>.
4. Sledge G.W.Jr., 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;35(25):2875–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
5. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018;36(24):2465–72. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
6. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2018;379(20):1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
7. Im S.-A., Lu Y.-S., Bardia A. et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381(4):307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
8. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy – MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019;6(1):116–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
9. Kish J., Ward M., Garofalo D. et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one-year post approval. Breast Cancer Res 2018;20(1):37. DOI: 10.1186/s13058-018-0958-2.
10. Varella L., Eziokwu A.S., Jia X. et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and

endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2019;176(2):429–34.

DOI: 10.1007/s10549-019-05176-1.

11. Pernas S., Tolane S.M., Winer E.P., Goel S. CDK4/6 inhibition in breast can-

cer: current practice and future directions. Ther Adv Med Oncol 2018;10:1758835918786451.

12. Wang L., Gao S., Li D. et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve

overall survival in advanced HR⁺/HER2⁻ breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast 2019. DOI: 10.1111/tbj.13703.

Вклад авторов

Л.Г. Жукова: разработка дизайна опроса, анализ полученных данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;

М.А. Мухина: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.G. Zhukova: questionnaire design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

M.A. Mukhina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, manuscript preparation, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

М.А. Мухина / M.A. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0001-5513-037X>

Конфликт интересов. Д.м.н. М.А. Мухина является медицинским директором по онкологии региона Евразия и Прибалтика ООО «Пфайзер Инновации».

Conflict of interest. MD M.A. Mukhina is the medical director of oncology in the Eurasia and Baltic region of Pfizer Innovations Company.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.