

Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса

Е.В. Артамонова¹⁻³, Е.И. Коваленко¹, Л.В. Болотина⁴, М.Б. Стенина¹, Р.В. Орлова^{5, 6}, М.А. Мухина⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁶СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

⁷ООО «Пфайзер Инновации»; Россия, 123112 Москва, Пресненская набережная, 10

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Появление нового класса препаратов — ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) — изменило парадигму лечения пациенток с люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Высокая эффективность новой стратегии была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях как при гормоночувствительном, так и при гормонорезистентном мРМЖ, а затем подтверждена наблюдательными программами, и на сегодняшний день эксперты единодушно называют ингибиторы CDK4/6 обязательным компонентом последовательной терапии, причем большинство отдадут предпочтение их назначению в 1-й линии. Однако назначение новых препаратов в реальной клинической практике определяется целым рядом факторов, включая информированность врачей, их личный опыт и субъективные предпочтения, а также финансовое обеспечение и доступность лекарства в конкретном регионе. Для ответа на эти вопросы был проведен опрос «Прометей», целью которого явилась оценка частоты назначения ингибиторов CDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии люминального HER2-отрицательного мРМЖ в реальной клинической практике в России и определение факторов и предпочтений врачей, влияющих на выбор терапии. Опрос целевой аудитории, ответы которой можно считать достоверными и отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что подавляющее большинство врачей (78 %) ожидают максимальную пользу от применения ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии терапии, однако в реальной клинической практике назначение этих препаратов в 1-й линии практикуют только 35 % респондентов. Во 2-й линии терапии ингибиторы CDK4/6 назначают 45 % опрошенных, в 3-й (и более) линии — 20 %. По мнению ответивших, основными препятствиями к назначению ингибиторов CDK4/6 являются нерешенные вопросы доступности терапии (44 % опрошенных) и ее стоимость (34 %). Среди всех предложенных клинических критериев только критерий «висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов» влияет на решение не назначать комбинацию гормонотерапии и ингибитора CDK4/6 в 1–2-й линиях терапии. Такие критерии, как статус по шкале ECOG, статус менопаузы, подтип опухоли, предшествующая химиотерапия и сроки прогрессирования, не определяют выбор при принятии решения не назначать комбинированную гормонотерапевтическую терапию.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, российская клиническая практика

Для цитирования: Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») — первые результаты опроса. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):37–45.

CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen-receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: analysis of doctors' preferences ("Prometheus") in Russia – first results of the survey**E.V. Artamonova^{1–3}, E.I. Kovalenko¹, L.V. Bolotina⁴, M.B. Stenina¹, R.V. Orlova^{5, 6}, M.A. Mukhina⁷**¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;²Department of Oncology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;³Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;⁵Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;⁶City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Avenue, Saint-Petersburg 198255, Russia;⁷Pfizer Innovations LLC; 10 Presnenskaya Naberezhnaya, Moscow 123112, Russia

The emergence of a new class of drugs – inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6) – has changed the paradigm of treatment of patients with luminal HER2 negative metastatic breast cancer. Their effectiveness is confirmed not only by randomized, but also observational studies on a wide heterogeneous population of patients from daily clinical practice; the use of these drugs in the 1st line is significantly expanding in the world. On the territory of the Russian Federation, an observational study of Prometheus was carried out, the purpose of which was to assess the frequency of prescribing CDK4/6 inhibitors, as well as other types of treatment in 1–2nd lines in real clinical practice in Russia, as well as factors and preferences of doctors influencing the choice of therapy. A survey of the target audience, whose answers can be considered reliable and reflecting today's Russian clinical practice in the treatment of breast cancer, showed that, despite the fact that the overwhelming majority of doctors (78 %) believe that the maximum benefit from the appointment of CDK4/6 inhibitors is expected for the 1st line therapy, in real clinical practice, only 35 % of doctors practice 1st line prescription. In the 2nd line of therapy, CDK4/6 inhibitors are prescribed by 45 % of experts, in the 3rd (or more) line – 20 %. According to the respondents, the main obstacle to the appointment of CDK4/6 inhibitors is the unresolved issues of the availability of therapy (44 %) and its cost (34 %). Among all the proposed clinical criteria, only the criterion "visceral metastases with impaired function of internal organs" influences the decision not to prescribe a combination of hormonal therapy and a CDK4/6 inhibitor in 1–2nd lines of therapy. Criteria such as ECOG status, menopause status, tumor subtype preceding chemotherapy, timing of progression do not determine the choice when deciding not to prescribe combination therapy.

Key words: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib, Russian clinical practice

For citation: CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen-receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: analysis of doctors' preferences ("Prometheus") in Russia – first results of the survey. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):37–45. (In Russ.).

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается практически неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ) 3 года и 5-летней выживаемостью только 25 % [1]. Около 60–70 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ) относятся к люминальному HER2-отрицательному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) при отсутствии гиперэкспрессии HER2 (HER2–) и высокой вероятностью ответа на гормональную терапию (ГТ). В течение многих лет основным методом лечения женщин с ЭР+ HER2– мРМЖ в пре- и постменопаузе была последовательная эндокринная терапия даже при наличии висцеральных метастазов (но при отсутствии висцерального криза) [2, 3]. По сравнению с химиотерапией (ХТ) монорежимы ГТ характеризуются значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивают сопоставимые показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа [4].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда

и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса. В соответствии с общепринятой классификацией тип гормонорезистентности определяется клинически и зависит от сроков прогрессирования болезни на фоне того или иного вида ГТ. При первичной (исходной) гормонорезистентности прогрессирование болезни отмечается в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ или в течение первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность регистрируется при прогрессировании болезни после первых 2 лет адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания, а также при прогрессировании после первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ [5]. Эти концепции побудили к разработке дополнительных стратегий и новых классов агентов, нацеленных на другие паттерны роста, чтобы преодолеть устойчивость к ГТ или увеличить время до ее возникновения.

Смена фаз клеточного цикла (а также транскрипция и процессинг мРНК) регулируется циклинзависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK) –

большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии является эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [6–8], и это открытие было удостоено в 2001 г. Нобелевской премии в области медицины [9]. При ЭР+ РМЖ 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 [10, 11], а затем и в клинике. Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 – изменило парадигму лечения пациенток с люминальным (ЭР+) HER2– мРМЖ. За последние 2 года ингибиторы CDK4/6 в сочетании с ГТ полностью утвердились в качестве стандарта лечения ЭР+ HER2– мРМЖ, т.к. продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в 1-й, так и 2-й линиях [12–21], а также – в нескольких исследованиях – и ОВ [12–17] при удовлетворительном профиле токсичности. Согласно рекомендациям, эти препараты можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при *de novo* или рецидивирующем мРМЖ, в 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной гормонорезистентности, у женщин в пост- и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (также в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [22]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ в России одобрены 3 ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно предлеченных пациенток.

Метаанализ, включивший данные 50 029 пациенток из 140 исследований II–III фазы, опубликованных в период с 2000 по 2017 г. и оценивавших эффективность ХТ и ГТ с таргетной терапией или без нее у женщин в постменопаузе с ЭР+ HER2– мРМЖ, продемонстрировал, что в 1-й и 2-й линиях лечения комбинация ингибиторов CDK4/6 с ГТ превосходит ГТ по показателю ВБП [23]. Более того, ни один режим ХТ в сочетании с таргетной терапией или без нее не имел преимуществ по ВБП перед комбинацией CDK4/6 + ГТ. Представленный метаанализ в очередной раз подтвердил высокую эффективность ингибиторов CDK4/6 и укрепил их позиции в качестве «золотого стандарта» 1–2-й линий лечения.

Помимо рандомизированных, про- и ретроспективные мировые наблюдательные исследования по оценке эффективности и безопасности применения

ингибиторов CDK4/6 (в частности, палбоциклиба) в 1–2-й линиях терапии распространенного РМЖ в широкой гетерогенной популяции пациенток из ежедневной клинической практики отметили высокую частоту объективного ответа – до 59,9 %, медиану ВБП, сопоставимую с таковой в рандомизированных исследованиях, – 20,0–29,4 мес, более редкую необходимость коррекции дозы и неуклонный рост доли назначения комбинированной терапии за счет повышения доверия специалистов [24–28]. Эти данные послужили основой для проведения опроса «Прометей». Опрос был инициирован ООО «Пфайзер Инновации» при технической поддержке компании «ТС Онкологджи».

Целью данного опроса явилась оценка частоты назначения ингибиторов CDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях лечения люминального HER2– мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также факторов и предпочтений врачей, влияющих на выбор терапии.

Материалы и методы

На территории РФ проведен опрос «Прометей» – «выбор оптимальной терапии ЭР+ HER2– мРМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей».

С 29 июня по 31 июля 2020 г. компанией «ТС Онкологджи» через мультидисциплинарный портал www.med4share.ru проведено веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. В результате было получено и обработано 78 анкет.

Были заданы следующие вопросы:

1. Специальность.
2. Регион.
3. Место работы.
4. Число пациенток с РМЖ, которых врач наблюдает в неделю.
5. В какой линии терапии Вы ожидаете максимальную пользу от назначения ингибиторов CDK4/6 пациентке с люминальным HER2– мРМЖ?
6. В какой линии терапии Вы обычно назначаете ингибиторы CDK4/6 пациентке с люминальным HER2– мРМЖ в Вашей реальной практике?
7. Обсуждая 1-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения: монотерапия ИА, монотерапия фулвестрантом, ХТ, комбинация ГТ + ингибиторы CDK4/6?¹
8. Обсуждая 1-ю линию терапии, какие критерии, связанные с висцеральным поражением у конкретной

¹Участникам опроса были предложены для сравнения следующие клинические критерии: статус по шкале ECOG, подтип опухоли, статус менопаузы, локализация и количество метастазов, сроки рецидива.

пациентки с люминальным HER2– мРМЖ, определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения?

9. Обсуждая 2-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения: монотерапия ИА, монотерапия фулвестрантом, комбинация эксеместана с эверолимусом, ХТ?²
10. Обсуждая 1–2-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваше решение не назначить комбинацию ГТ и ингибитора CDK4/6?
11. С Вашей точки зрения, что сейчас ограничивает применение комбинации ГТ и ингибитора CDK4/6?³
12. По Вашему опыту, какова доля пациенток с мРМЖ, которые проявляют готовность активно участвовать при выборе опции терапии (например, внятно делятся своими ожиданиями от лечения, задают вопросы о потенциальной эффективности и переносимости различных вариантов терапии)?

Результаты

Подавляющее число участников опроса (97 %) составили врачи-онкологи, работающие в онкологических диспансерах и имеющие достаточный опыт лечения больных РМЖ (наблюдают в неделю минимум 10 пациенток с РМЖ, подавляющее большинство наблюдают 10–30 пациенток), остальные 3 % указали в качестве своей специальности «врач-хирург». В опросе участвовали врачи из восьми федеральных округов РФ, большинство (36 %) врачей – представители Центрального федерального округа.

По мнению большинства специалистов (78 %), максимальная польза от ингибиторов CDK4/6 ожидается при их назначении пациентке с ЭР+ HER2– мРМЖ в 1-й линии терапии, наименее результативным будет назначение ингибиторов CDK4/6 в 3-й и последующих линиях. Несмотря на это, 65 % специалистов в своей практике продолжают назначать ингибиторы CDK4/6 во 2-й и последующих линиях терапии, и лишь 35 % назначают их в 1-й линии (рис. 1).

При выборе режима лечения 1-й линии основными факторами в пользу назначения ХТ были статус по шкале ECOG 2 балла (56,4 % онкологов предпочитают назначать ХТ), висцеральные метастазы (69 % респондентов склоняются к ХТ), а также ранние рецидивы (75,6 % онкологов высказались в пользу ХТ). ГТ в самостоятельном виде (ИА

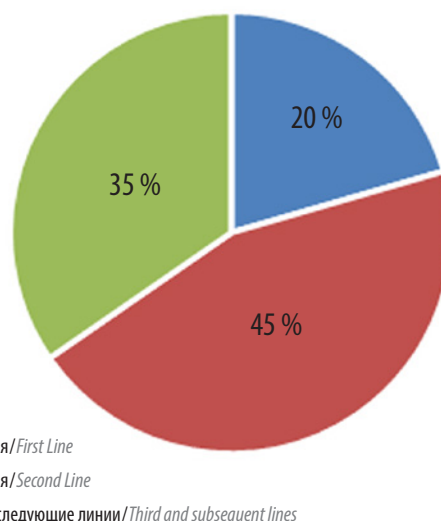


Рис. 1. Частота назначения ингибиторов CDK4/6 в различных линиях терапии в реальной клинической практике

Fig. 1. Frequency of administration of CDK4/6 inhibitors in different lines of therapy in routine clinical practice

или фулвестрант) большинство онкологов предпочитают назначать при статусе по шкале 0–1 балл (71,8 и 79,9 % онкологов соответственно), у больных в постменопаузе (69,2 и 62,8 %), при наличии метастазов в костях (55,4 и 37,2 %) или смешанных метастазов (41,1 и 51,28 %), и при поздних рецидивах болезни (71,8 и 61,8 % соответственно). При выборе комбинации ингибитора CDK4/6 и ГТ имеют значение такие факторы, как статус по шкале ECOG 0–1 балл (73,1 %), смешанные метастазы (92,3 %) (рис. 2). Комбинированную терапию при поздних рецидивах предпочитают 46,1 % респондентов, при ранних – 53,9 %.

Очевидно, что весомыми основаниями для предпочтения ХТ в 1-й линии явились ранние рецидивы и висцеральные метастазы, при этом 74 (94,9 %) и 77 (98,7 %) врачей склоняются к назначению ХТ при наличии очагов в нескольких органах или 3 и более очагов в одном органе соответственно. Эти же факторы являются определяющими для назначения ингибиторов CDK4/6: 62 (79,5 %) врача предпочитают комбинацию при наличии метастазов в нескольких органах, 54 (69,2 %) – при 3 и более очагах в одном органе. При этом висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов (висцеральный криз) являются безоговорочным показанием для назначения ХТ для большинства. При висцеральных метастазах ГТ в самостоятельном виде (ИА или фулвестрант) отдавалось предпочтение при отсутствии поражения печени

²Участникам опроса были предложены для сравнения следующие клинические критерии: статус по шкале ECOG, подтип опухоли, статус менопаузы, локализация и количество метастазов, сроки рецидива.

³Возможно несколько вариантов.

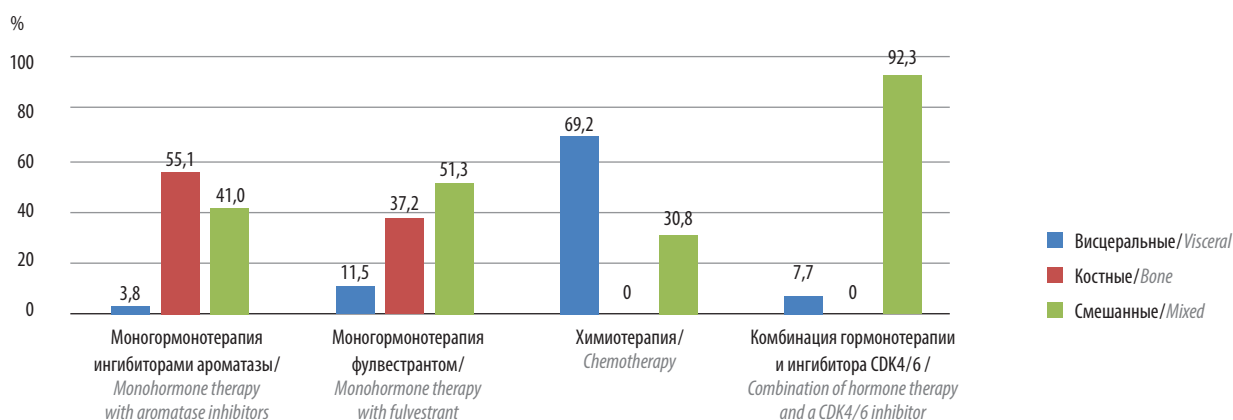


Рис. 2. Назначение 1-й линии в зависимости от локализации метастазов

Fig. 2. Administration of first-line therapy depending on metastasis location

(59 (75,6 %) и 41 (52,6 %) опрошенный «за» назначение ИА и фулвестранта соответственно), наличии 1–2 очагов в одном органе (64 (82,1 %) и 52 (66,7 %)) или наличии очагов только в одном органе (58 (74,4 %) и 49 (62,8 %)) (рис. 3).

При обсуждении выбора режимов 2-й линии при назначении ХТ для 76,9 % участников опроса имеет значение такой фактор, как раннее прогрессирование, т.е. гормонорезистентность, для 69,2 % – наличие смешанных метастазов. Участники опроса не назначают ХТ пациенткам с костным поражением. Монорежимы ГТ ИА или фулвестрантом предпочитают назначать при позднем прогрессировании 87,2 и 74,4 % врачей соответственно и при наличии метастазов в костях. По мнению большинства экспертов, характеристики пациентки для назначения во 2-й линии терапии эверолимуса и эксеместана могут быть следующими: статус по шкале ECOG 0–1 балл (61,5 %), постменопауза (57,7 %), сме-

шанные метастазы (69,2 %), позднее (51,2 %) или раннее (48,7 %) прогрессирование.

Таким образом, опрос целевой аудитории, ответы которой можно считать достоверными и отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что, хотя подавляющее большинство врачей (78 %) считают, что максимальная польза от применения ингибиторов CDK4/6 ожидается в 1-й линии терапии, в реальной клинической практике ингибиторы CDK4/6 назначают в 1-й линии только 35 % врачей. Во 2-й линии терапии ингибиторы CDK4/6 назначают 45 % экспертов, в 3-й (и более) линии – 20 %. По мнению ответивших, основными препятствиями к назначению ингибиторов CDK4/6 являются нерешенные вопросы доступности терапии (44 %) и ее стоимость (34 %). Среди всех предложенных клинических критериев только критерий «висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов» влияет на решение

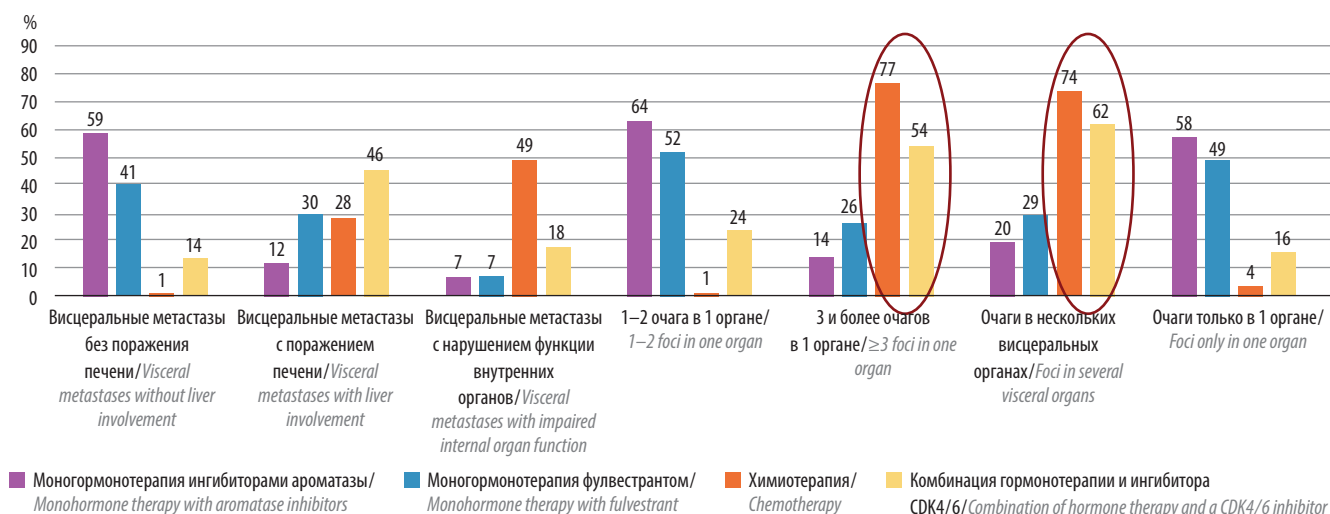


Рис. 3. Назначение 1-й линии в зависимости от локализации метастазов и объема поражения

Fig. 3. Administration of first-line therapy depending on metastasis location and tumor spread

не назначать комбинацию ГТ и ингибитора CDK4/6 в 1–2-й линиях терапии. Такие критерии, как статус по шкале ECOG, статус менопаузы, подтип опухоли, предшествующая ХТ, сроки прогрессирования, не определяют выбор при принятии решения не назначать комбинированную терапию.

Обсуждение

Как показали международные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, ингибиторы CDK4/6 эффективны как в 1-й, так и во 2-й и последующих линиях терапии ЭР+ HER2– мРМЖ, однако большинство экспертов ESMO-ABC предпочитают их назначение в 1-й линии, что обеспечивает наибольшую пользу от новой стратегии [22]. Согласно опросу, большая часть российских специалистов (78 %) также уверены, что максимальная польза будет получена при назначении ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии, но при этом только около 1/3 врачей назначают ингибиторы CDK4/6 + ГТ в 1-й линии. Этот показатель может приблизительно отражать долю пациенток с мРМЖ, получающих комбинированную терапию 1-й линии в РФ, и он ниже, чем в ряде других стран. Так, согласно проведенным наблюдательным исследованиям, в мире применение ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии значительно расширяется. Как показал анализ данных 346 пациенток с ЭР+ HER2– мРМЖ из немецкого клинического регистра OPAL, аккумулирующего информацию обо всех видах лечения, характеристиках пациентов, опухолей и клинических исходах, в 2018 г. в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 назначались 62 % пациенток, ХТ – 20 %, только ГТ – 19 %. В 2019 г. применение ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии увеличилось до 66 % (16 % – ХТ, 18 % – ГТ), а в 2020 г. – до 76 % (13 % – ХТ, 11 % – ГТ) [29]. Пациентки, получавшие ХТ, были моложе пациенток, получавших ингибиторы CDK4/6 (медиана возраста составила 60 лет против 67 лет), и чаще имели индекс коморбидности 0 (90 % против 83 %). На выбор ХТ в 1-й линии оказывали влияние такие факторы, как необходимость достижения быстрого ответа на лечение и наличие висцеральных метастазов. Пациентки, получавшие только ГТ, были старше (медиана возраста получавших комбинированное лечение составила 75 лет против 67 лет), реже имели статус по шкале ECOG 0 баллов (31 % против 38 %). Кроме того, при выборе ГТ имели значение такие факторы, как предпочтение пациенток, пожилой возраст, неудовлетворительное общее состояние. Мнение немецких коллег в какой-то степени перекликается с мнением российских специалистов, предпочитающих назначать ХТ при наличии висцеральных метастазов и ГТ – при их отсутствии.

Одной из основных обсуждаемых проблем является вопрос, должны ли все без исключения пациентки получать ингибиторы CDK4/6, особенно если речь

идет об ограниченном метастатическом поражении. Безусловно, существует подгруппа пациенток, у которых отмечается длительная стабилизация только на фоне ГТ. Тем не менее все основные исследования демонстрируют практически удвоение ВБП при добавлении ингибитора CDK4/6 к ГТ во всех подгруппах, в том числе и у больных только с метастазами в костях. Объединенный анализ данных 3 рандомизированных исследований (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3; $n = 1827$), проведенный FDA, показал, что пожилые пациентки получают такую же пользу от ингибиторов CDK4/6, как и более молодые женщины, причем лечение проводится без неприемлемой токсичности [30]. Таким образом, популяция пациенток, не нуждающихся в добавлении ингибитора CDK4/6 к ГТ, до сих пор не определена, что обуславливает целесообразность назначения этих препаратов у всех пациенток в 1-й линии. Это же касается и случаев мРМЖ с висцеральными метастазами без висцерального криза – подгрупповые анализы исследований подтвердили высокую частоту объективного ответа и пользу от комбинированной терапии. Пациентки с ранним прогрессированием на фоне адъювантной ГТ, т. е. с наличием гормонорезистентности, представляют собой сложную для курации популяцию. Части из них, безусловно, в 1-й линии может потребоваться ХТ, которую выбирают 75,6 % российских специалистов. Однако, как показали подгрупповые анализы исследований PALOMA-2 и MONALEESA-7, в которые вошло, соответственно, 22 и 30 % пациенток с ранними рецидивами, комбинация CDK4/6 с ИА в 1-й линии терапии имеет преимущество в ВБП перед ГТ [17, 18]. У пациенток с ранними рецидивами или при прогрессировании на фоне 1-й линии ГТ мРМЖ в исследовании MONALEESA-3 комбинация рибоциклиба с фулвестрантом обеспечила медиану ВБП 14,6 мес со снижением относительного риска прогрессирования на 43 % по сравнению с монотерапией фулвестрантом [14]. В исследовании PALOMA-3 комбинация палбоциклиба с фулвестрантом у более интенсивно предлеченных пациенток с прогрессированием на фоне предшествующей ГТ позволила увеличить медиану ВБП до 9,5 мес по сравнению с 4,6 мес на фоне монотерапии фулвестрантом, снизив относительный риск рецидива на 54 %. Увеличение ВБП отмечено во всех анализируемых подгруппах независимо от вида гормонорезистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов и мутационного статуса *PIK3CA* [21]. Это говорит о том, что комбинированная терапия высокоэффективна, в том числе и при наличии признаков гормонорезистентности.

Активно обсуждаемым является также вопрос о выборе оптимального «эндокринного партнера» для комбинации с ингибитором CDK4/6 (ИА или фулвестрант) в 1-й линии. Традиционно в качестве монотерапии ИА применяются в 1-й линии, а фулве-

странт — во 2-й. Примечательно, что исследование III фазы FALCON, сравнивающее анастрозол и фулвестрант для пациенток с ЭР+ HER2— мРМЖ, ранее не получавших ГТ, показало увеличение ВБП в группе с фулвестрантом (16,6 мес против 13,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,80; $p = 0,049$), но при этом наибольшая польза наблюдалась у пациенток без висцеральных метастазов (медиана ВБП 22,3 мес против 13,8 мес; ОР 0,59), а при их наличии преимущества фулвестранта перед анастрозолом не отмечено [31]. В основных исследованиях III фазы в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 комбинировались с ИА. Исследование MONALEESA-3, посвященное добавлению рибоциклиба к фулвестранту, включало широкую популяцию пациенток: как с *de novo* мРМЖ, так и с ранними и поздними рецидивами после (нео)адьювантной ГТ, а также с прогрессированием на фоне 1-й линии терапии. При этом у пациенток, получавших комбинацию рибоциклиба с фулвестрантом как в 1-й, так и во 2-й линиях, отмечено сопоставимое снижение риска прогрессирования при добавлении рибоциклиба (ОР 0,58) [14], что вызвало продолжение дискуссии о том, какой же «гормональный партнер» является наилучшим в 1-й линии. На этот вопрос в полной мере ответило многоцентровое рандомизированное исследование II фазы PARSIFAL, целью которого была оценка эффективности палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом или летрозолом у гормоночувствительных пациенток с ЭР+ HER2— мРМЖ [32]. Исследование включило 486 пациенток без предшествующей терапии по поводу мРМЖ и с гормоночувствительным рецидивом (рецидив >1 года после окончания адьювантной ГТ или мРМЖ *de novo*), которые были рандомизированы для получения комбинации палбоциклиб + фулвестрант или палбоциклиб + летрозол. При медиане времени наблюдения 32 мес медиана ВБП составила 27,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 24,2–33,1) в группе комбинации палбоциклиб + фулвестрант и 32,8 мес (95 % ДИ 25,8–35,9) — в группе комбинации палбоциклиб + летрозол (ОР 1,1; 95 % ДИ 0,9–1,5; $p = 0,321$). Никаких различий не наблюдалось в подгруппах с висцеральным поражением или без него (ОР 1,3 и 0,97 соответственно; $p = 0,275$), а также для *de novo* или рецидивирующего

мРМЖ (ОР 1,1 и 1,1 соответственно; $p = 0,979$). Четырехлетняя ОВ составила 67,6 % в группе комбинации палбоциклиб + фулвестрант и 67,5 % в группе комбинации палбоциклиб + летрозол (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,7–1,5; $p = 0,986$). Никаких различий в частоте объективного ответа или частоте клинической эффективности между группами также не отмечено. Таким образом, в первом прямом сравнительном исследовании комбинации палбоциклиба с различными «гормональными партнерами» у пациенток с гормоночувствительным мРМЖ не удалось выявить преимущества в ВБП при назначении фулвестранта по сравнению с летрозолом. Данное исследование помогло расставить акценты в отношении 1-й линии терапии: при сохранении гормоночувствительности оптимальной комбинацией является ингибитор CDK4/6 + ИА, а при прогрессировании заболевания на фоне адьювантной ГТ ИА в сроки менее 1 года после ее окончания первоочередным вариантом выбора становится комбинация с фулвестрантом. Данная стратегия позволяет сохранить фулвестрант для последующих линий терапии, в том числе в комбинации с ингибитором PI3K — новым классом препаратов, которому предстоит занять свою нишу в лечении мРМЖ.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса по выбору терапии 1–2-й линий при ЭР+ HER2— мРМЖ показали, что, хотя подавляющее большинство врачей считают, что максимальная польза от применения ингибиторов CDK4/6 достигается в 1-й линии лечения, в реальной клинической практике в 1-й линии их используют только 35 % респондентов. По всей видимости, основными препятствиями к переносу акцента на раннее назначение ингибиторов CDK4/6 для врачей являются нерешенные вопросы доступности терапии и ее стоимость, так как по критериям выбора лечебной стратегии мнение российских специалистов в целом совпадает с коллегами из других стран. По мере увеличения доступности препаратов, накопления собственного клинического опыта и роста доверия специалистов доля пациенток, получающих современное высокоэффективное лечение, будет увеличиваться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cardoso F, Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018;39:131–8. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
- Cardoso F, Sencus E., Costa A. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;(29):1634–57.
- 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. *JCO* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
- Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
- 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.
- Hirama T., Koeffler H.P. Role of the Cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood* 1995;86:841–54.
- Fry D., 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;3:1427–37.

8. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene* 2014;33:1890–903. DOI: 10.1038/onc.2013.137.
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/.
10. Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419.
11. 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. DOI: 10.4161/cc.25403.
12. 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.
13. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
14. 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.
15. Sledge G.W.Jr., 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.
16. 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.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
18. 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.
19. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719–29. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
20. Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
21. 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.
22. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
23. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1360–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6.
24. DeMichele A., Cristofanilli M., Brufsky A. Overall survival for first-line palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for HR+/HER2– metastatic breast cancer patients in US real-world clinical practice. *SABCS* 2019. Poster P1-19-02.
25. Waller J., Mitra D., Mycock K. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving palbociclib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer in Argentina: The IRIS Study. *J Glob Oncol* 2019;5:JGO1800239. DOI: 10.1200/JGO.18.00239.
26. Taylor-Stokes G., Mitra D., Waller J. et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast* 2019;43:22–7. DOI: 10.1016/j.breast.2018.10.009.
27. Rocque G., Blum J.L., Montero A. et al. Quality of life in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib in real-world practice settings. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10–14, 2019. Abstract PD10-03.
28. De Laurentiis M., Harbeck N., Lawet E. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among women with HR+/HER2– advanced or metastatic breast cancer treated in real-world settings in Italy and Germany. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10–14, 2019. Poster P3-11-25.
29. Welt A., Thill M., Stickeler E. et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptorpositive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. Poster 342P. Presented at: ESMO 2020. *Ann Oncol* 2020;S373–S374. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.426.
30. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E. et al. Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2019;36:3475–483. DOI: 10.1200/JCO.18.02217.
31. 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, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;388:2997–3005.
32. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M. et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)/HER2– metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):1007.

Вклад авторов

Е.В. Артамонова: участие в разработке дизайна опроса, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Е.И. Коваленко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Л.В. Болотина, М.Б. Стенина, Р.В. Орлова: участие в разработке дизайна опроса, научное редактирование рукописи;

М.А. Мухина: сбор данных для анализа, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.V. Artamonova: participation in the survey design development, analysis of the data obtained, article writing;

E.I. Kovalenko: analysis of the data obtained, reviewing of publications of the article's theme;

L.V. Bolotina, M.B. Stenina, R.V. Orlova: participation in the participation in the survey design development, scientific editing of the article;

M.A. Mukhina: collecting of the data for analysis, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Артамонова / E.A. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Е.И. Коваленко / E.I. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

М.Б. Стенина / M.B. Stenina: <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

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

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

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

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

Financing. Article prepared with financial support from Pfizer Innovations LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол работы одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The work protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.