



Эпоха таргетной терапии в лечении HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы – путь от чистого холста к завершенной картине

В рамках ежегодной Большой конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Рак молочной железы» в онлайн-формате состоялся сателлитный симпозиум, посвященный актуальным вопросам таргетной терапии HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Участники симпозиума рассмотрели различные аспекты использования ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 палбоциклиба, обсудили результаты рандомизированных клинических исследований и опыт реальной практики применения палбоциклиба в терапии пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ.

Готовим холст: эволюция наших знаний о лечении HR+/HER2 метастатического рака молочной железы

Как отметила Елена Владимировна АРТАМОНОВА, д.м.н., профессор, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1 Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в последние десятилетия произошла революция знаний о патогенетических особенностях рака молочной железы (РМЖ). Прежде всего это связано с разработкой методов иммуногистохимического исследования, морфологической диагностики, генетического тестирования. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить различные подтипы РМЖ, полностью определяющие естественную историю заболевания, его клиническое течение и ответ на терапию. Сегодня накопленные знания о биологии опухоли продолжают с помощью новых методов омикс-технологий и иммунологического анализа. Благодаря научным открытиям современные подходы к выбору оптимальной тактики лечения при РМЖ основываются на

молекулярно-биологических характеристиках опухоли.

Однако основным видом лечения больных HR+ РМЖ остается гормонотерапия.

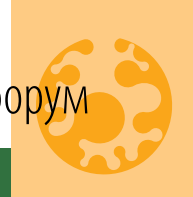
Безусловно, гормонотерапия – первый вид истинной таргетной терапии РМЖ, поскольку ее мишень – гормональные рецепторы. С помощью биомаркеров можно определять уровень экспрессии гормональных рецепторов (эстрогенов, прогестерона) и прогнозировать эффективность или неэффективность гормонотерапии.

История развития гормонотерапии РМЖ насчитывает не одно столетие. Еще в конце XIX в. были опубликованы данные о влиянии овариоэктомии на течение метастатического РМЖ (мРМЖ). В течение первой половины XX в. в лечении РМЖ применялись такие методы, как гормональная депривация, облучение яичников, гипофиза, адrenaлэктомия, гипофизэктомия.

Современная эра развития гормонотерапии началась в 1971 г. с появлением антиэстрогенов, в первую очередь тамоксифена. Вслед за этим наступил период появления новых лечебных стратегий, включающих ингибиторы

ароматазы, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, антипрогестины, чистые антиэстрогены. С тех пор ярких открытий в области гормонотерапии не было. В результате дальнейших исследований было обнаружено большое количество перекрещивающихся сигнальных путей, мишеней и молекул, которые также участвуют в прогрессировании люминального РМЖ. Стало понятно, что одного только влияния на эстрогеновые рецепторы недостаточно, чтобы обеспечить полную блокаду опухолевой клетки.

Важным событием в терапии HR+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклин-зависимых киназ (CDK), на основании чего были разработаны ингибиторы CDK4/6, первым представителем которых стал палбоциклиб. Появление ингибиторов CDK4/6 значительно изменило подходы и результаты терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в связи с широким внедрением комбинации стандартной гормонотерапии и таргетных препаратов. Недавно в РФ зарегистрированы препараты для таргетной терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ с мутацией PIK3CA (алпелисиб) и наследственными мутациями в генах BRCA (талазопариб и олапариб).



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Е.В. Артамонова подчеркнула, что сегодня схема лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ предусматривает комбинирование ингибиторов CDK4/6 с препаратами гормонотерапии в первой линии лечения или, если они не были использованы в первой линии терапии, с фулвестрантом во второй линии лечения.

Все международные и российские клинические рекомендации подчеркивают, что ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией являются современным стандартом лечения больных с люминальным HER2-негативным мРМЖ, поскольку демонстрируют существенное преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), сохраняют или улучшают качество жизни пациентов.

При этом большинство экспертов предпочитают их назначение в первой линии терапии с учетом возможности достижения наилучших результатов терапии.

Важным практическим вопросом является выбор оптимального гормонального партнера ингибитора CDK4/6, который был рассмотрен в рандомизированном клиническом исследовании PARSIFAL. По данным исследования, в первой линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ фулвестрант в комбинации с палбоциклибом не продемонстрировал существенных преимуществ перед летрозолом в комбинации с палбоциклибом у пациенток с отсутствием

признаков гормонорезистентности¹. Однако клинические данные и опыт реальной практики показывают, что выбор препарата для комбинации с ингибитором CDK4/6 зависит от индивидуальных особенностей заболевания пациента и анамнеза предшествующей терапии.

Очевидно, что важными вопросами при разработке подхода к терапии больных HR+/HER2-негативным мРМЖ являются не только прогнозирование результатов эффективности терапии, но также параметры ее безопасности, что особенно значимо для пациентов с сопутствующей патологией. Средний возраст пациентов с мРМЖ в России составляет 64 года. В этой возрастной группе распространены заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, патологии скелетно-мышечной системы, нарушения функции органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Стабильная эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозолола в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ у пациентов с различными сопутствующими нарушениями подтверждены в исследовании PALOMA-2. Показано, что добавление палбоциклиба к летрозолу у пациентов с сопутствующей патологией достоверно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования заболевания, независимо от наличия сердечно-сосудистых, метаболических нарушений, а также нарушений работы ЖКТ и скелетно-

мышечной системы. В свою очередь эти сопутствующие нарушения не оказывают значимого влияния на профиль безопасности комбинации «палбоциклиб + летрозол» по сравнению с таковым в общей популяции и группой контроля в исследовании². Последние данные свидетельствуют, что в перспективе среди возможностей стратегического планирования терапии ингибиторами CDK4/6 – продолжение терапии со сменой гормонального партнера, комбинации с иммунотерапией.

В заключение Е.В. Артамонова представила результаты метаанализа, который объединил данные 17 192 пациенток из 38 рандомизированных клинических исследований. В рамках метаанализа оценивали клиническую эффективность таргетных агентов при HER+ или HR+ мРМЖ: трастузумаба, лапатиниба, пертузумаба, Т-ДМ1, бевацизумаба, а также новых таргетных препаратов – палбоциклиба и эверолимуса. Оказалось, что добавление новых таргетных препаратов приводит к сопоставимому увеличению показателей ВБП и ОВ в группах больных HR+/HER2-негативным и HER2-позитивным мРМЖ³. Таким образом, результаты научных исследований четко предопределили революционные и эволюционные изменения в подходах к терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ. Насколько удастся реализовывать новые возможности терапии у гетерогенной популяции пациентов в реальной практике?

Делаем базовый эскиз: изучаем международный опыт применения палбоциклиба

В начале своего выступления Ирина Владимировна КОЛЯДИНА, д.м.н., про-

фессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России, подчеркнула, что результаты семи крупных рандомизированных исследований III фазы (PALOMA-2, PALOMA-3, MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-2, MONARCH-3) убед-

¹ 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. Vol. 38. P. 1007.

² Gelmon K.A. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with preexisting conditions: a post hoc analysis of PALOMA-2 // SABCs 2020 virtual meeting. Poster PS10-14.

³ Koleva-Kolarova R.G., Oktora M.P., Robijn A.L. et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer // Cancer Treat. Rev. 2017. Vol. 55. P. 16–25.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

тельно доказали преимущество назначения в качестве первой и второй линий лечения гормонозависимого (HR+) HER2-негативного мРМЖ комбинированной эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб). Данные исследований демонстрируют, что ингибиторы CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией приводят к существенному увеличению ВВП, ОВ и улучшают качество жизни пациентов.

В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что применение ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом является предпочтительной опцией в качестве первой и второй линий лечения люминального HER2-негативного мРМЖ, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности.

Как известно, данные рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики различаются. В рандомизированных исследованиях участвует отобранная популяция пациентов в соответствии со строгими критериями включения и исключения, а лечение осуществляется в рамках протокола в «идеальных условиях» в соответствии с требованиями регуляторных органов. В то же время в условиях реальной клинической практики можно наблюдать разнообразные и неселективные популяции с немногочисленными критериями соответствия или многочисленными критериями несоответствия.

Анализ данных рутинной клинической практики позволяет ответить на реальные практические вопросы здравоохранения. Например, анализируя эволюцию подходов к лечению определенного вида опухоли, можно понять, сколько пациенток получают данный вид терапии, а это непо-

средственно влияет на вопросы закупок и обеспеченности лекарственными средствами.

Оценка показателей эффективности ингибиторов CDK4/6 в реальной практике в гетерогенной популяции позволяет составить портрет пациента для такой терапии. В свою очередь данные анализа безопасности терапии помогают организовать мониторинг и управление токсичностью. Начиная с 2015 г. проведен ряд крупных клинических исследований использования палбоциклиба в условиях реальной практики. Одним из них было исследование применения палбоциклиба у пациентов с HR+/HER2-негативным мРМЖ в рамках ретроспективного анализа электронных медицинских записей из базы данных FLATIRON Health, которая включает более 2 млн онкологических пациентов из 275 онкологических клиник США. Проанализированы данные 1430 пациенток, которые получали лечение комбинацией «палбоциклиб + летрозол» (n = 772) или только летрозолом (n = 658) в качестве первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в реальной практике. В этом анализе 58% больных были старше 65 лет, каждая четвертая пациентка была старше 75 лет. При этом *de novo* мРМЖ был у 42% пациенток, висцеральные метастазы имели 36% пациенток, более двух зон метастатического поражения наблюдалось у 44% больных⁴.

Тем не менее возникает закономерный вопрос: как проводить анализ данных в рутинной практике ввиду широкой гетерогенности популяции? Для этого разработан метод статистического анализа – PSM (propensity score matching), позволяющий устранить или уменьшить любое смещение, вызванное отсутствием рандомизации в наблюдательных исследованиях.

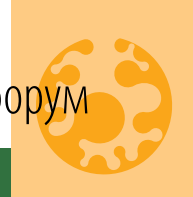
Данные FLATIRON US демонстрируют высокую эффектив-

ность комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом по сравнению с использованием только летрозолом в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ. На фоне комбинации «палбоциклиб + летрозол» частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,9%. У 9,7% пациентов отмечен полный ответ на лечение, у 50,2% – частичный ответ. У каждой четвертой пациентки зафиксирована стабилизация заболевания, а количество больных с прогрессированием составило 12–14%⁴.

Впервые была проанализирована реальная ВВП для комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы в первой линии терапии в гетерогенной популяции пациентов. По данным анализа выживаемости в общей популяции, в группе «палбоциклиб + летрозол» медиана ВВП составила 20 месяцев, а в группе летрозолом – 15,1 месяца. Следует учитывать неоднородность выборки: летрозол применялся у пациенток с индолентным течением с костными метастазами, а комбинация «палбоциклиб + летрозол» – у больных с висцеральными метастазами и более агрессивным течением. Анализ в PSM-популяции продемонстрировал существенно большее преимущество комбинированной терапии. Медиана ВВП в группе «палбоциклиб + летрозол» достигала 27,4 месяца, а в группе летрозолом – 15,4 месяца, достоверное снижение риска прогрессирования или смерти составило 40% (p = 0,0002)⁴.

Данные, полученные в реальной практике, коррелируют с данными известных рандомизированных исследований. Так, уровень объективного ответа на терапию комбинацией ингибитора CDK4/6 с эндокринотерапией в исследовании реальной практики FLATIRON US составил 58,9%, а в рандомизированных клинических исследованиях PALOMA-2,

⁴ Brufsky A., Liu X., Li B. et al. Real-world tumor response of palbociclib plus letrozole vs letrozole for metastatic breast cancer in US clinical practice // ESMO BC 2020 virtual meeting. Poster 176P.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3 – 55–59%. В исследовании PALOMA-2 получены результаты, аналогичные полученным в ходе исследования FLATIRON US. Медиана ВВП в группе «ингибитор CDK4/6 + эндокринотерапия» составила 27,6 месяца, а в группе моноэндокринотерапии – 14,5 месяца. Накопленные данные исследования показывают, что ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в сочетании с ингибиторами ароматазы в первой линии терапии у больных в менопаузе демонстрируют идентичные результаты: высокий уровень объективного ответа, ВВП, существенное снижение риска рецидива по сравнению с группой контроля. Однако в исследованиях до сих пор отсутствует информация о преимуществе ингибиторов CDK4/6 в увеличении показателей ОВ. Получается, что в исследовании FLATIRON US впервые оценена реальная ОВ на фоне комбинации «палбоциклиб + ингибитор ароматазы» в первой линии терапии в гетерогенной популяции, в том числе у пациенток в менопаузе. Исследование FLATIRON US подтверждает преимущество использования ингибитора CDK4/6 палбоциклиба с летрозолом по сравнению с моноэндокринотерапией в качестве первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ в увеличении ЧОО и клинической эффективности, медианы ВВП и ОВ и снижении риска

прогрессирования заболевания или смерти.

Накопление опыта работы с ингибиторами CDK4/6 привело к тому, что онкологи стали активно использовать их в своей рутинной практике. В настоящее время отмечается существенный рост применения ингибиторов CDK4/6 в сочетании с эндокринотерапией в первой линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ. За четыре года доля назначения ингибиторов CDK4/6 увеличилась с 22 до 48%. Сократилась частота назначения монорежимов эндокринотерапии, они продолжали использоваться в лечении пациенток пожилого возраста с индолентным течением заболевания, костными метастазами. Сократилось число пациентов, которым назначается иницирующая химиотерапия (ХТ)⁵.

Кроме того, интерес представляет мультицентровое (12 стран) исследование IRIS, в котором проанализировали использование всех зарегистрированных комбинаций с палбоциклибом у больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в рутинной практике. К 2020 г. стали известны результаты анализа 1312 пациенток, получавших лечение палбоциклибом с ингибиторами ароматазы с 2015 г., с фулвестрантом – с 2016 г. в США, Канаде, Аргентине и Германии. Среди них отмечалась достаточно высокая доля больных с висцеральными метастазами – 39–58%. Статус по шкале ECOG ≥ 1 зарегистрирован у 47–69% пациенток.

Анализ эффективности комбинации палбоциклиба с ингибитором ароматазы и фулвестрантом показал, что у 80–90% пациенток отсутствовало прогрессирование заболевания в течение 12 и 6 месяцев соответственно. Эти результаты абсолютно идентичны в разных странах^{6–9}.

Докладчик также представила первые результаты исследования реальной практики MARIA, целью которого является обобщение опыта рутинного использования палбоциклиба и ингибитора ароматазы в Германии (30 центров) и Италии (37 центров). В исследование планируется включить около 500 пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. Несмотря на то что набор участников исследования продолжается, уже опубликованы первые данные, подтверждающие эффективность комбинации палбоциклиба с ингибиторами ароматазы – медиана ВВП составила 29,4 месяца¹⁰.

В целом в странах Европы наблюдается положительная динамика по использованию ингибиторов CDK4/6 в качестве приоритетной линии лечения. Анализ историй болезни 906 больных, получивших лечение во Франции, Германии, Италии и Испании (октябрь 2019 г. – февраль 2020 г.), продемонстрировал, что 56% больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в первой линии терапии получали ингибиторы CDK4/6. В 75% случаев использовали комбинацию ингибитора CDK4/6 с ингибитором ароматазы. В большинстве

⁵ Brufsky A. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-world setting in the era of CDK4/6 inhibitors // SABCS 2019. Poster P1-19-26.

⁶ 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. Vol. 43. P. 22–27.

⁷ Waller J., Mitra D., Mycock K.L. et al. Real-world 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. Clin. Oncol. 2019.

⁸ Zhan L., Mycock K.L., Taylor-Stokes G. et al. Real-world clinical outcomes associated with palbociclib combination therapy in Canada: results from the IRIS study // MBCC 2020. Poster 30.

⁹ Taylor-Stokes G., Zhan L., Mycock K.L. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes associated with palbociclib combination therapy in Germany: results from the IRIS study // ESMO BC 2020 virtual meeting. Poster 177P.

¹⁰ De Laurentiis M., Harbeck N., Law 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 // SABCS 2019. Poster P3-11-25.



случаев (65%) терапию получали пациентки с агрессивным течением заболевания, висцеральными метастазами.

По данным исследования IRIS, около 90% пациенток с мРМЖ, получающих лечение комбинацией палбоциклиба с ингибитором ароматазы и фулвестрантом, живы 24 месяца и более и 12 месяцев и более соответственно.

Моноэндокринотерапия чаще использовалась только при костном поражении у пациенток старше 65 лет и с отягощенным соматическим статусом¹¹.

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в работу онкологической службы во всех странах. В США был проведен анализ влияния пандемии COVID-19 на выбор стратегии лечения больных HR+/HER2-негативным мРМЖ в реальной практике. Показано, что в начале пандемии доля больных, начинающих терапию ингибиторами CDK4/6 и ХТ в первой линии, снизилась, тогда как число

пациенток, получающих моноэндокринотерапию, увеличилось. Дело в том, что при лечении с использованием методов ХТ и ингибиторов CDK4/6 у пациентов может развиваться нейтропения, поэтому для снижения риска коронавирусной инфекции онкологи стали сознательно сокращать число пациенток, получающих агрессивное лечение. Но прошло всего несколько месяцев, и ситуация изменилась. Стало ясно, что для поддержания эффективности лечения необходимо продолжать использовать в первой линии терапии пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ ингибиторы CDK4/6. Поэтому доля пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6 в первой линии лечения, увеличилась и стала больше, чем в допандемийный период (53%). Сократилась доля пациенток, получающих ХТ в качестве первой линии, и существенно сократилась доля пациенток, которым была назначена моноэндокринотерапия, – с 39

до 22%¹². Таким образом, даже в условиях пандемии COVID-19 осознанным выбором онкологов в качестве первой линии терапии у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ являются ингибиторы CDK4/6 как самые эффективные агенты в лечении данного подтипа заболевания.

В заключение И.В. Колядина отметила, что данные реальной практики и клинических рандомизированных исследований ингибиторов CDK4/6 чрезвычайно важны и дают более полную картину для принятия решения о выборе конкретной терапевтической опции. Показана эффективность комбинации с палбоциклибом в широкой гетерогенной популяции пациентов в первой и второй линиях терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ.

Несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, терапия ингибиторами CDK4/6 не только возможна, но и остается приоритетной.

Берем палитру и добавляем краски: оцениваем результаты локальной практики применения палбоциклиба

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Мона Александровна ФРОЛОВА представила результаты первого исследования реальной клинической практики применения палбоциклиба в России («Научно-исследовательская программа по изучению реальной практики инициации комбинированной терапии палбоциклибом для лечения пациенток с люминальным HER2-метастатическим раком молочной железы в России»), которое было поддержано исследовательским грантом компании «Пфайзер».

В ходе исследования изучали особенности назначения палбоциклиба и оценивали переносимость комбинаций с палбоциклибом в реальной клинической практике у широкой популяции пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. В исследование было включено 105 больных в возрасте 29–75 лет, медиана возраста составила 57 лет. Из них 29,5% пациенток были моложе 50 лет. Большинство больных получали нео-/адъювантную химиотерапию и адъювантную эндокринотерапию (чаще использовался тамоксифен).

У 15,2% больных была *de novo* метастатическая болезнь, остальные пациентки имели рецидив заболе-

вания после радикального лечения. Безрецидивный интервал составил:

- < 24 месяцев от начала адъювантной эндокринотерапии – у 25,8% больных;
- ≥ 24 месяцев от начала, но < 12 месяцев от окончания адъювантной эндокринотерапии – у 41,6%;
- ≥ 12 месяцев после окончания адъювантной эндокринотерапии – у 29,2% больных.

Только висцеральные и только костные метастазы отмечались у 58,1 и 24,8% пациенток соответственно. У остальных больных выявлены смешанные метастазы. М.А. Фролова отметила, что только 20,8% пациенток получали комбинированную эндокринотерапию с палбоциклибом в первой линии терапии. Во второй линии терапии – 28,3%, в третьей – 30,2%,

¹¹ Lewis K. First-line treatment patterns in HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe // ESMO 2020 virtual meeting. Poster 4164.

¹² Kurosky S.K., Liu X., Meche A. et al. First-line treatment trends in metastatic breast cancer before and at the early stage of the COVID-19 pandemic in the United States // SABCS 2020 virtual meeting. Poster PS11-21.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

а в четвертой и более линиях терапии – 20,7% больных. Палбоциклиб назначался в комбинации с фулвестрантом и любым ингибитором ароматазы в 75 и 25% случаев соответственно.

В рамках настоящего анализа клиническая эффективность (полный ответ + частичный ответ + стабилизация болезни) зафиксирована у 79% больных. При медиане наблюдения 6,5 месяца (диапазон 1,1–31,9 месяца) медиана ВВП составила 6,0 месяцев (диапазон 1,0–28,0 месяцев).

У 73 больных были оценены токсичность и необходимость снижения дозы палбоциклиба. Редукция дозы потребовалась только 10 (13,7%) больным. Основными причинами являлись гематологическая токсичность и гепатотоксичность (только у одной пациентки). Полная отмена терапии палбоциклибом потребовалась трем больным в связи с развитием панцитопении, нейтропении, гепатотоксичности (только одна причина для каждой пациентки).

По результатам данного анализа, палбоциклиб преимущественно назначался у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе и с первичной/вторичной эндокринной резистентностью. Большинство больных имели висцеральные метастазы. Чаще терапию палбоциклибом инициировали в комбинации с фулвестрантом

во второй и последующих линиях лечения. В ходе исследования не было отмечено новых сигналов по безопасности терапии палбоциклибом.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости перемещения назначения палбоциклиба в первые линии терапии для достижения максимально возможных показателей выживаемости у пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ. М.А. Фролова отметила, что одним из важных условий эффективности лечения является плодотворный диалог между пациентом и врачом. В результате сотрудничества с врачом у пациента формируется приверженность к лечению, понимание закономерностей течения и прогноза заболевания, подходов к терапии. В свою очередь врач может быть уверен в комплаентности пациента, соблюдении им принципов мониторинга при конкретном виде лечения.

Для актуализации и активации диалога «пациент – врач» был инициирован цифровой проект для пациенток с мРМЖ «Говорить на одном языке». Идея создания такого проекта возникла в связи с малым количеством больных, готовых активно участвовать в диалоге с врачом, низкой осведомленностью, некорректным пониманием проблемы пациентками. Эти факторы создают барьер в выстраивании эффективного взаимодей-

ствия с врачом и в целом оказывают негативное влияние на процесс лечения. Кроме того, в медиапространстве имеется крайне ограниченная объективная информация для пациенток о метастатической форме РМЖ.

Цель digital-проекта – помочь пациенткам с мРМЖ получить информацию о своем заболевании, доступных методах диагностики и вариантах лечения, а также подготовить их к диалогу с врачом, сделать активным участником процесса лечения. Реализация этого проекта осуществляется через единую медийную экосистему, основным элементом которой является информационный портал наодном языке.рф. На сайте представлена информация о течении, подходах к лечению, факторах риска заболевания, в том числе о наследственных мутациях. Важной опцией является раздел-памятка «Что важно спросить у врача?». В этом разделе пациентки с мРМЖ могут посмотреть список вопросов, которые следует задать врачу или о которых не задумывались.

В заключение М.А. Фролова отметила, что проект «Говорить на одном языке» позволит пациенткам с мРМЖ не только получить информацию об особенностях течения заболевания и подходах к лечению, но и наладить взаимопонимание с врачом и в итоге улучшить результаты лечения мРМЖ.

Прорисовываем детали: важные вопросы обеспечения безопасности терапии ингибиторами CDK4/6

По словам Ларисы Владимировны БОЛОТИНОЙ, д.м.н., руководителя отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, долгосрочными целями лечения HR+/HER-негативного мРМЖ являются не только увеличение продолжительности жизни пациентов, быстрый и длительный

контроль симптомов заболевания, но и управляемый контроль безопасности терапии. При обсуждении вопросов лечения пациентов паллиативной группы, имеющих детерминированный опухолевый процесс, помимо эффективности выбранного режима лекарственной терапии необходимо оценить профиль его токсичности, сочетаемость с другими лекарственными средствами, в частности у пациентов с сопутствующей патологией.

Следует учесть возможность осуществления мониторинга нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне проведения терапии.

На сегодняшний день накоплены данные по оценке долгосрочного профиля безопасности применения палбоциклиба. В 2019 г. был представлен объединенный анализ рандомизированных клинических исследований цикла PALOMA. В этих исследованиях палбоциклиб применялся в сочетании с различными вариантами гормонотерапии. Авторами отмечены стабильный профиль



безопасности палбоциклиба, отсутствие кумулятивной токсичности в течение пятилетнего периода наблюдения. По мнению исследователей, палбоциклиб в сочетании с эндокринотерапией остается безопасным и эффективным режимом лечения пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ¹³.

Данные исследований PALOMA-2 и PALOMA-3 продемонстрировали, что прием препарата палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом способствует значительному улучшению показателей ВВП наряду с благоприятным профилем безопасности, в том числе у женщин старшей возрастной группы. Данная подгруппа больных имела сопоставимое с другими возрастными группами преимущество в отношении достижения основной первичной точки по сравнению с режимами монотерапии. Эти данные подтверждают возможность длительного использования палбоциклиба у больных HR+/HER2-негативным мРМЖ.

Важно, что редукция дозы палбоциклиба из-за нежелательных явлений не оказывала негативного влияния на эффективность терапии, что подтверждает возможность длительного сохранения эффективного режима лечения. Дополнительные сведения о безопасности терапии палбоциклибом можно почерпнуть из исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики. Докладчик рассмотрела результаты оценки безопасности палбоциклиба, полученные в ходе исследований реальной практики IRIS и POLARIS. Исследование IRIS было проведено в онкологических центрах США, Аргентины, Канады и Германии. Часть пациентов с HR+/HER2-негативным мРМЖ в исследовании

IRIS получала палбоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы. На фоне терапии более чем 80% больных с мРМЖ не требовали редукции дозы палбоциклиба.

Сочетание палбоциклиба с фулвестрантом также показало хороший уровень безопасности и еще реже требовало коррекции дозы в связи с нежелательными явлениями (НЯ). Около 80–90% больных продолжали получать препарат в полной лечебной дозе^{6–9}.

В исследование POLARIS включено 1500 реальных пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ из ста центров США и Канады. В рамках исследования проведена оценка частоты временного прекращения терапии и случаев редукции дозы палбоциклиба. Полученные показатели сравнили с данными исследования PALOMA-2. Кроме того, исследователи дополнительно проанализировали частоту и тяжесть развития нежелательных реакций на протяжении применения палбоциклиба в клинической практике. Сравнительный анализ частоты временного прекращения лечения палбоциклибом в исследованиях POLARIS и PALOMA-2 показал, что в реальной практике временное прекращение приема палбоциклиба встречается существенно реже, а частота редукции дозы является сопоставимой при использовании препарата в первой линии терапии HR+/HER2-негативного мРМЖ.

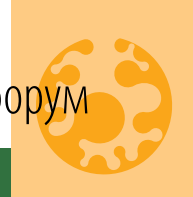
По данным исследования, палбоциклиб характеризуется стабильным профилем НЯ и соотношением степени их выраженности в условиях реальной практики¹⁴. С учетом наличия в клинической практике нескольких препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 с принципиально схожей эффек-

тивностью, при выборе конкретного препарата необходимо учитывать профиль его токсичности. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа восьми рандомизированных клинических исследований с участием 2799 пациентов с люминальным HER2-негативным мРМЖ. В нем представлены данные по частоте НЯ при использовании палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба. В рамках исследований 873 пациентки получали палбоциклиб, 1153 – рибоциклиб, 773 – абемациклиб. В пяти протоколах исследований ингибиторы CDK4/6 применялись в сочетании с ингибитором ароматазы (1524 пациентки), в трех протоколах – с фулвестрантом (1275 больных). Данные метаанализа показали, что при схожей эффективности терапии в отношении первичной конечной точки (ВВП) существуют значимые различия в профиле безопасности каждого из ингибиторов CDK4/6. Так, для палбоциклиба более выраженным побочным эффектом по сравнению с другими препаратами данной группы была нейтропения 3–4-й степени, тогда как для рибоциклиба и абемациклиба – гастроинтестинальная токсичность. Важно отметить, что разница в частоте развития нейтропении 3–4-й степени для палбоциклиба и рибоциклиба была недостоверна, так же как и частота отмены терапии в связи с развитием НЯ. При приеме рибоциклиба часто отмечались тошнота и рвота, а для абемациклиба было характерно развитие диареи по сравнению с палбоциклибом¹⁵. Достоверно чаще из-за НЯ пациенты досрочно прекращали терапию абемациклибом по сравнению с палбоциклибом.

¹³ Finn R.S., Rugo H.S., Gelmon K.A. et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to 5 years of follow-up // *Oncoologist*. 2021. Online ahead of print.

¹⁴ Rocque G.B., Blum J.L., Montero A. et al. Understanding palbociclib practice patterns in a real-world setting // *ASCO QCS 2019*. Poster 200.

¹⁵ Desnoyers A., Nadler M.B., Kumar V. et al. Comparison of treatment-related adverse events of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: a network meta-analysis // *Cancer Treat. Rev*. 2020. Vol. 90. P. 102086.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Характерными особенностями профиля переносимости препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 являются такие виды токсических реакций, как гематологические (все ингибиторы CDK4/6), сердечно-сосудистые (только рибоциклиб, абемациклиб), гастроинтестинальные (только абемациклиб).

Это важно учитывать при назначении терапии, поскольку большинство пациенток с мРМЖ составляют женщины старшей возрастной группы. Средний возраст больных на момент установления диагноза превышает 60 лет. Большинство из них могут иметь сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, получать соответствующую лекарственную терапию. Более того, в современных условиях приходится учитывать возможность заболевания пациенток с РМЖ коронавирусной инфекцией.

Так, в настоящее время опубликованы данные о факторах риска развития COVID-19 у пациентов со злокачественными новообразованиями, одними из которых в том числе являются наличие метастатического процесса и как минимум одной сопутствующей патологии¹⁶.

В 2020 г. были представлены результаты международного анализа, который показал, что каждая вторая из пяти пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ, получающих первую линию терапии, имеет факторы риска удлинения интервала QTc. Они могут быть связаны как с сопутствующей патологией (топ-3 включает хроническую сердечную недостаточность – 34% пациентов, желудоч-

ковую аритмию – 30% пациентов, перенесенный инфаркт миокарда – 21% пациентов), так и с сопутствующей терапией (топ-3 включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов – 66% пациентов, антиэметиков – 43% пациентов, антидепрессантов – 16% пациентов)¹⁷. Вместе с тем данные исследования PALOMA-2 наглядно демонстрируют, что палбоциклиб не оказывает влияния на интервал QTc в рекомендованной дозе 125 мг в сутки. Ни у одной пациентки не было зафиксировано ни одного случая удлинения интервала QTc более 480 мс или более чем на 60 мс от исходного уровня при приеме палбоциклиба в комбинации с летрозолом. Отметим, что в исследование разрешилось включать женщин со стартовым удлинением интервала QTc первой степени¹⁸. Различия в профиле токсичности ингибиторов CDK4/6 обуславливают различия в рекомендациях по мониторингу НЯ при приеме каждого из препаратов. Для палбоциклиба единственной обязательной рекомендацией для мониторинга безопасности и управления терапией является общий анализ крови¹⁹.

Для рибоциклиба помимо гематологической токсичности характерна токсичность, связанная с удлинением интервала QTc, поэтому рекомендуется проводить электрокардиографию, а также исследование электролитов сыворотки крови. На фоне лечения препаратами рибоциклиб и абемациклиб в дополнение к общему анализу крови рекомендуется оценка функциональных тестов печени^{20, 21}.

Таким образом, данные длительного наблюдения за больными HR+/HER2-негативным мРМЖ в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики подтверждают отсутствие кумулятивной или отсроченной токсичности при приеме палбоциклиба. Редукция дозы палбоциклиба при применении в реальной клинической практике у гетерогенной популяции пациентов встречается реже, чем представлено в рандомизированных клинических исследованиях. Палбоциклиб является безопасным и высокоэффективным противоопухолевым средством, требует проведения только одного вида лабораторного мониторинга для управления терапией, что снижает стоимость лечения и частоту посещения пациентами медицинских учреждений, минимизируя риск инфицирования COVID-19.

Наносим заключительные штрихи: дискуссия

В лечении HR+/HER2-негативного мРМЖ наступила новая эра, появились новые терапевтические возможности, позволяющие улучшить прогноз, существенно увеличить продолжительность и качество жизни больных. Результаты анализа реальной клинической практики применения комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией подтверждают ее высокую эффективность у гетерогенной популяции пациенток с HR+/HER2-негативным мРМЖ, которая не ограничена критериями включения и невключения в рандомизированные клинические исследования. ☺

¹⁶ Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10241. P. 1907–1918.

¹⁷ Mahtani R. Presence of comorbidities and use of concomitant medications associated with QTc prolongation/torsades de pointes in patients receiving first-line therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer // SABCS 2020 virtual meeting. Poster PS7-59.

¹⁸ Durairaja 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. Vol. 29. № 3. P. 271–280.

¹⁹ Инструкция по применению лекарственного препарата Итулси (палбоциклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-003878).

²⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата Рисарг (рибоциклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-004670).

²¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Зенлистик (абемациклиб) для медицинского применения (РУ ЛП-005715).