



¹ Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

² Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

Оценка выживаемости без прогрессирования в подгруппах больных метастатическим раком молочной железы на фоне лечения ингибиторами CDK4/6

А.В. Зюзюкина^{1, 2}, В.А. Комиссарова^{1, 2}, Р.А. Зуков^{1, 2}

Адрес для переписки: Алена Владимировна Зюзюкина, alena-vz@mail.ru

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Комиссарова В.А., Зуков Р.А. Оценка выживаемости без прогрессирования в подгруппах больных метастатическим раком молочной железы на фоне лечения ингибиторами CDK4/6. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (36): 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-36-12-15

Появление в клинической практике представителей нового класса ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) – палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба позволило достичь прорыва в лечении больных с гормонопозитивным HER2-негативным раком молочной железы, особенно в терапии пациенток с большой распространенностью заболевания и угрозой висцерального криза. Управляемый профиль безопасности является значимым аргументом в пользу выбора тактики применения ингибиторов CDK4/6.

Ключевые слова: гормонопозитивный HER2-негативный рак молочной железы, метастазы в кости, CDK4/6-ингибиторы, рибоциклиб

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В 2022 г. РМЖ занял второе место в структуре онкологической заболеваемости [1]. В настоящее время РМЖ классифицируют по четырем основным молекулярным подтипам в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР), рецепторов прогестерона (ПР) и статуса рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2): люминальный А и люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный подтипы [2]. Из них доля гормонозависимого или эстрогенрецептор-положительного (ЭР+) люминального А- и В-подтипа РМЖ составляет приблизительно от 60 до 70% [3]. Основным видом лечения при распространенном и метастатическом ГР+HER2- РМЖ остается гормонотерапия [4], однако у значительной доли пациенток с мРМЖ спустя некоторое время

развивается резистентность к эндокринной терапии (ЭТ) [5]. Изучение механизмов эндокринной резистентности привело к разработке нового класса препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) [5].

CDK4/6 являются одними из ключевых регуляторов клеточного цикла. CDK4/6 в комплексе с циклином D фосфорилируют белки, необходимые для прохождения клеткой пресинтетического периода (G1) и перехода из G1- в S-фазу, а нарушение контроля на любом этапе клеточного цикла может стать причиной нерегулируемой пролиферации клеток. Когда CDK4/6 активируются циклинами D-типа, комплекс CDK4/6 – циклин D фосфорилирует белок ретинобластомы (pRb), запускает высвобождение транскрипционного фактора E2F из состава комплекса и инициацию экспрессии генов, ответственных за репликацию ДНК. Ингибиторы CDK4/6 связывают



и ингибируют сформированный комплекс CDK4/6 – циклин D, что приводит к гипофосфорилированию белка pRb и уменьшению экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл, вследствие чего клеточный цикл останавливается и клетка переходит в апоптоз [6].

Рибоциклиб, один из трех представителей класса ингибиторов CDK4/6, предназначен для лечения ГР+HER2- мРМЖ в первой линии у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования III фазы MONALEESA-2. В исследовании MONALEESA-2 пациенток с ГР+HER2- мРМЖ разделили на две группы: первая получала комбинацию рибоциклиб + летрозол, вторая — плацебо + летрозол [7]. Допускалась предшествующая терапия ингибиторами ароматазы с условием, что она была прекращена за 12 месяцев до включения пациентки в исследование. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе получавших комбинацию рибоциклиб + летрозол составила 25,3 месяца по сравнению с 16 месяцами в группе плацебо + летрозол [8].

В исследовании III фазы MONALEESA-7 рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией в качестве начальной терапии сравнивался с моноэндокринотерапией у женщин с ГР+HER2- распространенным РМЖ в пре- и перименопаузе; медиана ВБП в группе рибоциклиба составила 23,8 месяца, в группе плацебо – 13 месяцев [9].

Еще одно исследование, в котором изучалась эффективность рибоциклиба, – исследование III фазы MONALEESA-3. В нем оценивались эффективность и безопасность рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в постменопаузе с ГР+HER2- распространенным РМЖ в первой и второй линии терапии. Медиана ВБП в группе рибоциклиб + фулвестрант составила 20,6 месяца; в группе плацебо + фулвестрант – 12,8 месяца [9, 10].

Целью настоящего ретроспективного анализа стала оценка ВБП у 43 пациенток, получавших рибоциклиб в комбинации с ЭТ, а также изучение влияния различных факторов (возраст, ECOG, линия терапии, Ki-67) на время до прогрессирования и ВБП у данной группы пациенток.

Материал и методы

В исследование включены 43 пациентки с первично метастатическим или рецидивирующим ГР+HER2-РМЖ, получавшие рибоциклиб в сочетании с ЭТ независимо от линии терапии с 2019 г. в Красноярском онкологическом диспансере.

Конечной точкой в ретроспективном исследовании являлась оценка ВБП у пациенток, разделенных на группы по биномиальным категориальным признакам: возраст (≤ 40 и > 40), статус ECOG (0 и ≥ 1), индекс пролиферативной активности Ki-67 (≤ 20 и > 20), статус менопаузы (постменопауза и пременопауза), метастазы в печень (да и нет), метастазы в легкие (да и нет), метастазы в кости (да и нет), метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)

(да и нет), линия терапии (≤ 2 и > 2), нежелательные явления (НЯ) (да и нет).

Для представления количественной характеристики – количества месяцев до прогрессирования – использовалась медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни, t-критерия Уэлча и t-критерия Стьюдента. Оценка функции ВБП у пациенток проводилась по методу Каплана – Мейера. Анализ ВБП у пациенток проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Результаты

В анализ были включены 43 пациентки в возрасте от 31 до 74 лет (средний возраст 55 лет). У 27 (62,8%) из 43 пациенток наступило прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии. Медиана ВБП составила 16 месяцев.

Исследуемая группа была разделена на категории, представленные в табл. 1. Большинство пациенток были старше 40 лет (32/43, 86%); статус ECOG ≥ 1 регистрировался у 39/43 (90,7%) пациенток. 30 из 43 (69,8%) пациенток получили более двух линий

Таблица 1. Разделение на подгруппы исходной выборки пациенток в зависимости от значений различных факторов

Фактор	Категория	Абс.	%
Возраст	≤ 40	6	14,0
	> 40	37	86,0
ECOG	0	4	9,3
	≥ 1	39	90,7
Ki-67	≤ 20	19	44,2
	> 20	24	55,8
Статус менопаузы	Постменопауза	30	69,8
	Пременопауза	13	30,2
Метастазы в печени	Да	23	53,5
	Нет	20	46,5
Метастазы в легких	Да	20	46,5
	Нет	23	53,5
Метастазы в костях	Да	30	69,8
	Нет	13	30,2
Метастазы в ЦНС	Да	2	4,7
	Нет	41	95,3
Линия терапии	≤ 2	13	30,2
	> 2	30	69,8
НЯ	Да	23	53,5
	Нет	20	46,5

Примечание. НЯ – нежелательные явления, ЦНС – центральная нервная система.



Таблица 2. Количество месяцев до прогрессирования в зависимости от категориальных признаков

Показатель	Категории	Количество месяцев до прогрессирования			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	N	
Возраст	≤ 40	6,50	4,25-32,75	6	0,232
	> 40	17,00	8,00-40,00	37	
ECOG	0	41,50	34,50-42,25	4	0,094
	≥ 1	15,00	8,00-40,00	39	
Ki-67	≤ 20	19,00	11,00-42,00	19	0,398
	> 20	15,00	7,75-40,00	24	
Статус менопаузы	Постменопауза	16,50	8,75-40,00	30	0,605
	Пременопауза	15,00	7,00-41,00	13	
Метастазы в печени	Нет	15,00	8,00-29,50	23	0,335
	Да	33,00	10,25-41,25	20	
Метастазы в легких	Нет	13,00	7,75-40,50	20	0,420
	Да	19,00	11,50-40,50	23	
Метастазы в костях	Нет	14,50	8,00-36,00	30	0,041*
	Да	40,00	18,00-42,00	13	
Метастазы в ЦНС	Нет	4,50	3,25-5,75	2	0,069
	Да	17,00	8,00-41,00	41	
Линия терапии	≤ 2	8,00	5,00-18,00	13	0,076
	> 2	20,50	11,25-41,75	30	

Примечание. Me – медиана, ЦНС – центральная нервная система.

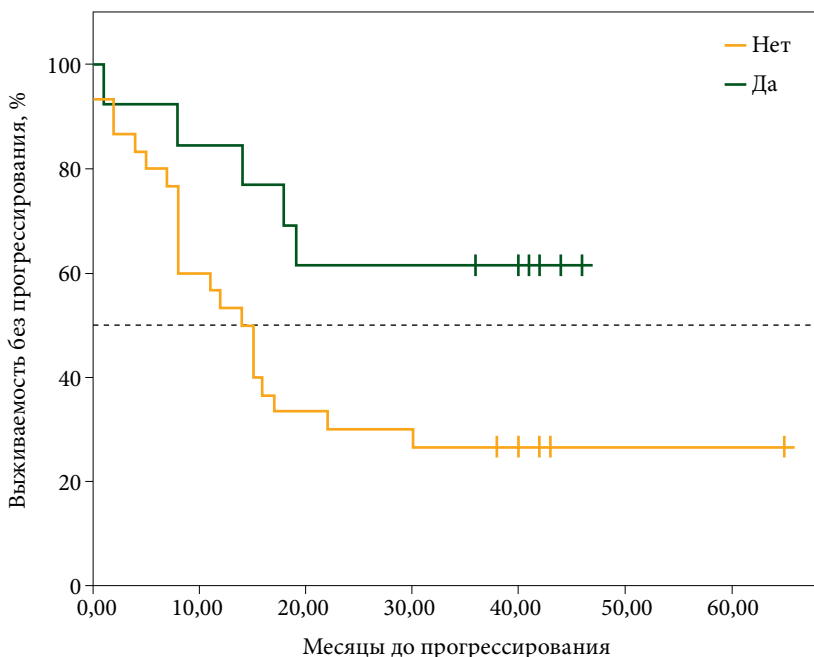


Рис. Кривые Каплана – Мейера: выживаемость без прогрессирования в зависимости от метастазов РМЖ в кости

терапии до начала лечения рибоциклибом в сочетании с ЭТ; 38 из 43 (88,4%) пациенток имели множественное метастатическое поражение. Проведен статистический анализ влияния показателя на прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии. Обнаружено, что пациентки

с метастазами в костях получают преимущество в показателе времени до прогрессирования заболевания на фоне проводимой терапии ($p < 0,041$). Такие факторы, как возраст, ECOG, метастазы в легких, метастазы в ЦНС, линия терапии и НЯ не оказали значимого влияния на время до прогрессирования (табл. 2).

Анализ ВБП показал, что значимое различие в медианах было достигнуто только в подгруппе пациенток, разделенных по признаку наличия/отсутствия метастазов в костях: медиана ВБП в подгруппе без метастазов в костях составила 14,0 месяца (95% допустимый интервал (ДИ): 8,00-22,00), медиана ВБП в подгруппе с метастазами в костях не была достигнута ($p = 0,026$) (рис.).

В других подгруппах пациенток с ГР+HER2- РМЖ, получавших рибоциклиб в комбинации с ЭТ, значимых различий в медиане ВБП обнаружено не было.

Обсуждение

В ходе работы проведен ретроспективный анализ базы данных пациенток с первично метастатическим или рецидивирующим ГР+HER2- РМЖ, получающих терапию ингибитором CDK4/6 в региональном онкологическом диспансере. Показаны статистически значимые различия во времени до прогрессирования в зависимости от наличия метастазов РМЖ в костях ($p = 0,043$). Среди пациенток, разделенных на группы в зависимости от возраста, статуса ECOG, наличия метастазов в легких и ЦНС, линии терапии и НЯ, значимых различий во времени до прогрессирования получено не было.

Анализ выживаемости показал статистически значимые различия в ВБП в зависимости от наличия или отсутствия костных метастазов ($p = 0,026$). Анализ выживаемости для других показателей (ECOG, Ki-67, статус менопаузы, метастазы в печени, легких, ЦНС, НЯ) не показал статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Во всех исследованиях MONALEESA для участия в исследовании требовалось наличие заболевания, поддающегося измерению, в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1 или по крайней мере одно преимущественно литическое поражение кости.

В исследовании MONALEESA-2 участвовали 668 пациенток, из них в группе с рибоциклибом у 69 (20,7%) пациенток наблюдалось наличие метастазов только в костях, у 246 (73,7%) пациенток – множественное поражение (включая кости). Для пациенток с метастазами только в костях статистически значимые результаты не были получены ($p > 0,05$), для пациенток с множественным поражением, включая кости, – $p < 0,05$.

В MONALEESA-3 зарегистрировано 726 пациенток, из них в группе с рибоциклибом у 103 (21,3%) пациенток наблюдалось только поражение костной ткани, у 367 (75,8%) пациенток – множественные метастазы (включая кости). Относительный риск (Hazard ratio (HR)) наступления прогрессирования



у пациенток с костными метастазами при терапии рибосиклибом составил 0,4 при $p < 0,05$. При множественных метастазах (< 3 и ≥ 3) HR = 0,6 ($p < 0,05$) [11]. Клиническое исследование MONALEESA-7 включило 672 пациентки пре- и перименопаузального периода, из них в группе с рибосиклибом 81 (24%) случай единичных метастазов в кости, 251 (75%) – множественные метастазы.

Все характеристики больных в группе с рибосиклибом и в группе с плацебо в рамках исследований были сбалансированы. Показатели HR были в основном одинаковыми, в том числе и при разделении пациенток на группы в зависимости от метастазов в костях (HR = 0,7) и множественных

метастазов, включая кости, при количестве очагов метастазирования < 3 (HR = 0,6) и при количестве очагов метастазирования ≥ 3 (HR = 0,5) [11]. Во всех трех исследованиях первичная конечная точка была достигнута и ВВП значительно улучшилась в группе лечения, содержащий рибосиклиб.

Заключение

Проведенный анализ показал, что у пациенток с ГР+HER2- распространенным РМЖ с метастазами в костях при приеме рибосиклиба в сочетании с ЭТ время до прогрессирования и медиана ВВП достоверно больше, чем у пациенток без костных метастазов. 🌟

Литература

1. Breast Source. Globocan 2022. World Health Organization. URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> (date of access: 23.07.2024).
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (8): 1736–1747.
3. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006; 295 (21): 2492–2502.
4. Cardoso F., Costa A., Norton L., et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann. Oncol.* 2014; 25 (10): 1871–1888.
5. Yamamoto-Ibusuki M., Arnedos M., André F. Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer. *BMC Med.* 2015; 13: 137.
6. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell.* 1995; 81 (3): 323–330.
7. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (10): 942–950.
8. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (7): 1541–1547.
9. 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): 904–915.
10. 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): 514–524.
11. Yardley D.A. MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol.* 2019; 15 (23): 2673–2686.

Assessment of Progression-Free Survival in Subgroups of Patients with Metastatic Breast Cancer Treated with CDK4/6 Inhibitors

A.V. Zyuzukina^{1,2}, V.A. Komissarova^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Alena V. Zyuzukina, alena-vz@mail.ru

The emergence of palbociclib, ribociclib and abemacyclib, representatives of a new class of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors, in clinical practice has made it possible to achieve a breakthrough in the treatment of patients with hormone-positive HER2-negative breast cancer, especially in the treatment of patients with a high prevalence of the disease and the risk of visceral crisis. The manageable safety profile is a significant argument in favor of choosing the tactics of using CDK4/6 inhibitors.

Keywords: hormone-positive HER2-negative breast cancer, bone metastases, CDK4/6 inhibitors, ribociclib