

Опыт применения палбоциклиба при метастатическом раке молочной железы

И.И. Андряшкина

Адрес для переписки: Ирина Ивановна Андряшкина, i.andreyashkina@mknc.ru

Как показал метаанализ рандомизированных клинических исследований, гормональная терапия обеспечивает сравнимую с химиотерапией продолжительность жизни и характеризуется значительно меньшей токсичностью, однако несколько уступает по частоте объективного ответа. В статье представлен опыт применения палбоциклиба в реальной популяции больных метастатическим раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная терапия, рецепторы эстрогенов, химиотерапия

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) может характеризоваться длительным торпидным течением. Считается, что благоприятный клинический прогноз имеет гормонозависимый HER2-негативный подтип опухоли. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев при люминальном HER2-негативном мРМЖ развивается резистентность к препаратам эндокринной терапии. При этом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании любой схемы гормонотерапии первой линии не превышает одного года, а медиана общей выживаемости достигает почти трех лет [1–9].

Добавление ингибитора mTOR эверолимуса к экземестану у пациенток с положительным по гормональным рецепторам (ГР+) HER2-негативным мРМЖ, прогрессирующим на фоне применения нестероидных ингибиторов ароматазы, существенно не изменило ситуацию: увели-

чилась ВБП (отношение рисков (ОР) 0,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,54; $p < 0,001$), но статистически значимого увеличения продолжительности жизни не произошло [10]. Важным достижением в гормонотерапии ГР+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Как следствие – создание первого ингибитора CDK – палбоциклиба [11, 12].

Комбинация палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом принципиально улучшила результаты первой и второй линий гормонотерапии у больных ГР+ мРМЖ, преодолев плато терапевтических возможностей и обеспечив достижение ВБП более двух лет [13, 14].

Высокая эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола в первой линии терапии ГР+ мРМЖ подтверждена в крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы

PALOMA-2 с участием 666 пациенток. Медиана ВБП в группе комбинации летрозола и палбоциклиба значительно превысила таковую в группе монотерапии летрозолом – 27,6 и 14,5 месяца соответственно ($p < 0,001$). Выигрыш зарегистрирован во всех подгруппах пациенток независимо от возраста, статуса по шкале ECOG, локализации метастазов, предшествующей химио- или гормонотерапии, а также периода с момента окончания адъювантного лечения до рецидива болезни [13, 15].

В масштабном РКИ PALOMA-3 при добавлении палбоциклиба к фулвестранту у 521 пациентки с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, получившей предшествующую терапию, медиана ВБП достигла 11,2 месяца. В группе монотерапии фулвестрантом данный показатель составил 4,6 месяца (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,62; $p < 0,0001$). Частота объективного ответа (ЧОО) у больных с измеряемыми очагами достигла 24,6 и 10,9% соответ-



Основные характеристики групп наблюдения

Подгруппа	Палбоциклиб + любой ингибитор ароматазы (n = 91)	Палбоциклиб + фулвестрант (n = 19)
Балл по шкале ECOG:		
▪ 0	84	13
▪ 1	7	6
Возраст:		
▪ младше 65 лет	78	12
▪ старше 65 лет	13	7
Раса:		
▪ азиатская	2	0
▪ неазиатская	89	19
Рецепторный статус:		
▪ ER+; PR+	89	14
▪ иной	2	5
Метастазы в печени или легких, в том числе сочетанные:		
▪ нет	27	10
▪ есть	64	9
Только костное поражение:		
▪ да	27	11
▪ нет	64	8
Предшествующая гормонотерапия:		
▪ ингибиторы ароматазы	50	8
▪ тамоксифен и экземестан	36	10
▪ нет	5	1
Предшествующая химиотерапия:		
▪ нет	50	11
▪ да	41	8

Примечание. ER+ – эстроген-положительный. PR+ – прогестерон-положительный.

ственно ($p = 0,0012$). Клинический выигрыш имел место в 64 и 36% случаев соответственно ($p < 0,0001$) [14].

Таким образом, в РКИ III фазы, посвященных оценке эффективности палбоциклиба в комбинации со стандартной гормональной терапией, комбинированная стратегия имела преимущества перед гормонотерапией.

Материал и методы исследования

Для оценки эффективности комбинированной терапии с применением палбоциклиба был проведен анализ данных пациенток с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, проходивших обследование и получавших лечение в медицинских учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы. Период наблюдения составил 12 месяцев – с сентября 2017 г. по сентябрь 2018 г. Больные по-

лучали терапию палбоциклибом в стандартной дозе 125 мг один раз в сутки по схеме 3/1 в комбинации с любым ингибитором ароматазы либо фулвестрантом в дозах, одобренных к применению [16].

Результаты

Проведен анализ данных 110 пациенток с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, получавших палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией. Клинико-эпидемиологические характеристики приведены в таблице.

Эффективность палбоциклиба в комбинации с гормонотерапией В рамках настоящего анализа при медиане наблюдения 12 месяцев ЧОО во всей популяции пациенток в обеих комбинациях с ингибиторами ароматазы и фулвестрантом составила 43%, в подгруппе больных с измеря-

емыми очагами – 52%. В целом контроль роста опухоли, включавший объективный ответ и стабилизацию, зарегистрирован в 78% случаев. На момент анализа данных медиана ВВП в группе палбоциклиба в комбинации с любым ингибитором ароматазы не достигнута, более 90% пациенток продолжают получать терапию. Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на предшествующей терапии обеспечил медиану ВВП 8,4 месяца, ЧОО у больных с измеряемыми очагами составила 24,6%, клинический выигрыш имел место в 64% случаев. Исходный менопаузальный статус пациенток не влиял на результаты терапии.

Переносимость палбоциклиба в комбинации с гормонотерапией

Основными нежелательными явлениями, обусловленными применением палбоциклиба, были нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения. Случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Тем не менее из-за нежелательных явлений 3–4-й степени у 5% пациенток группы палбоциклиба и ингибитора ароматазы и 8% больных группы палбоциклиба и фулвестранта лечение прерывалось. Начало очередного цикла откладывалось у 27–32% пациенток. В 24% случаев потребовалось снижение дозы. Этот показатель оказался ниже аналогичных показателей, зарегистрированных в РКИ PALOMA-2 и PALOMA-3.

Заключение

Данные литературы и представленный клинический опыт демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированных режимов гормонотерапии с ингибиторами CDK 4/6 типа, в частности палбоциклибом. Подобные комбинации целесообразно применять уже в первых линиях терапии, прежде всего при наличии факторов



риска агрессивного течения ГР+ HER2-негативного мРМЖ (люминальный тип В опухоли, висцеральные и сочетанные метастазы, в том числе с множественными локусами метастазирования, предшествующая терапия цитостатиками). Палбоциклиб характеризуется управляемым профилем токсичности с предусмотренной схемой редукции доз и требует минимального мониторинга в ходе лечения. В данном наблюдении частота уменьшения дозы препарата из-за нежелательных явлений была ниже, чем в регистрационных клинических исследованиях. ☺

Литература

1. *Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al.* Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.
2. *Wilcken N., Hornbuckle J., Ghera D.* Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 2. CD002747.
3. *Mauri D., Pavlidis N., Polyzos N.P., Ioannidis J.P.* Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. № 18. P. 1285–1291.
4. *Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 22. P. 3748–3757.
5. *Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 10. P. 2596–2606.
6. *Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al.* Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 11. P. 2101–2119.
7. *Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.
8. *Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3386–3395.
9. *Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment // *Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3396–3403.
10. *Baselga J., Campone M., Piccart M. et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001 // www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine.
12. *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. Vol. 11. № 5. R77.
13. *Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1925–1936.
14. *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. Vol. 17. № 4. P. 425–439.
15. *Finn R.S., Dieras V., Rugo H.S. et al.* Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 1039.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ибранса (палбоциклиб), РУ ЛП-003878.

Experience of Palbociclib Application in Metastatic Breast Cancer

I.I. Andreyashkina

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Irina Ivanovna Andreyashkina, i.andreyashkina@mknc.ru

As shown by the meta-analysis of randomized clinical trials, hormone therapy provides a life expectancy comparable with chemotherapy and is characterized by significantly lower toxicity, but slightly inferior in frequency of objective response. The article presents the experience of palbociclib application in the real population of patients with metastatic breast cancer.

Key words: breast cancer, hormone therapy, estrogen receptors, chemotherapy