

Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования

А.В. Султанбаев^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru, И.В. Колядина^{3,4}, А.Ф. Насретдинов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.Е. Аскарров¹, Ш.И. Мусин¹, К.Т. Ахматгареева¹, Н.И. Султанбаева¹, В.М. Забелин⁵, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Прорывом в лечении метастатического гормонозависимого (HR+) рака молочной железы (мРМЖ) стала комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами, позволившая существенно пролонгировать время ответа опухоли на лечение и медиану выживаемости до прогрессирования. Эффективность комбинированной эндокринотерапии в условиях реальной практики представляет собой предмет особого внимания ввиду более широкой популяции пациентов с различным соматическим статусом и коморбидностью, нередко не включаемых в рандомизированные исследования.

Цель. Выполнить анализ данных реальной клинической практики по использованию палбоциклиба для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа).

Материалы и методы. Были проанализированы данные у 323 пациенток. В нашем исследовании изучена эффективность комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом у пациенток с метастатическим HR+HER2-раком молочной железы. Данные о клинико-патологических характеристиках пациентов и прогрессировании заболевания при приеме палбоциклиба были получены путем анализа клинических данных историй заболевания и отчетов о радиологических/патоморфологических исследованиях.

Результаты. Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 62 года. При оценке противоопухолевого ответа у 54 (16,7%) пациенток был зарегистрирован частичный ответ, у 212 (65,6%) пациенток – стабилизация, у 57 (17,8%) пациенток – прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 мес. Нежелательные явления 3-й степени были отмечены у 23 пациенток – нейтропения в 21,7% случаев, гепатотоксичность – в 47,8% случаев, кардиотоксичность – в 17,4% случаев, коагулопатия – в 4,3% случаев. Ни одна пациентка не сошла с терапии по причине нежелательных явлений. Лучшие результаты лечения имели пациентки, у которых комбинация палбоциклиба с эндокринным партнером использована в качестве первой линии лечения распространенной стадии.

Выводы. Настоящий анализ реальных данных о применении палбоциклиба в реальной клинической практике подтверждает данные РКИ относительно эффективности и безопасности использования ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ.

Ключевые слова: комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом, CDK4/6-ингибиторы, распространенный люминальный (HR+) рак молочной железы, реальная клиническая практика

Для цитирования: Султанбаев АВ, Колядина ИВ, Насретдинов АФ, Меньшиков КВ, Аскарров ВЕ, Мусин ШИ, Ахматгареева КТ, Султанбаева НИ, Забелин ВМ, Аюпов РТ, Измайлов АА. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский совет.* 2024;18(21):42–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-536>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study

Alexander V. Sultanbaev^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Ainur F. Nasretdinov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Vadim E. Askarov¹, Shamil I. Musin¹, Kamila T. Akhmetgareeva¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Vadim M. Zabelin⁵, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. A breakthrough in the treatment of metastatic hormone-dependent (HR+) breast cancer was combination endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors, which significantly prolonged the tumor response time to treatment and the median survival before progression. The effectiveness of combination endocrine therapy in real-life practice is of particular interest due to the wider population of patients with different somatic status and comorbidity, often not included in randomized trials.

Aim. Analyze of palbociclib using for treating patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (mBC) at the Republican Clinical Oncology Dispensary.

Materials and methods. Data from 323 patients were analyzed. Our study examined the effectiveness of combination endocrine therapy with palbociclib in patients with metastatic HR+ HER2– breast cancer. Data on the clinicopathological characteristics of patients and disease progression during palbociclib administration were obtained by reviewing clinical data from patient records and radiological/pathological examination reports.

Results. The median age of patients included in the study was 62 years. When assessing the antitumor response, a partial response was recorded in 54 patients (16.7%), stabilization in 212 patients (65.6%), and progression in 57 patients (17.8%). The median progression-free survival was 13 months. Grade 3 adverse events were noted in 23 patients: neutropenia in 21.7% of cases, hepatotoxicity in 47.8% of cases, cardiotoxicity in 17.4% of cases, and coagulopathy in 4.3%. No patient discontinued therapy due to adverse events. The best treatment results were achieved by patients who used the combination of palbociclib with an endocrine partner as the first line of treatment for advanced stage.

Conclusion. This analysis of real-world data on the use of palbociclib in real-world clinical practice confirms the RCT data on the efficacy and safety of using CDK4/6 inhibitors for the treatment of patients with HR+ HER2– mBC.

Keywords: palbociclib, CDK4/6 inhibitors, breast cancer, luminal, real-world practice

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Nasretidinov AF, Menshikov KV, Askarov VE, Musin ShI, Akhmetgareeva KT, Sultanbaeva NI, Zabelin VM, Ayupov RT, Izmailov AA. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(21):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-536>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной онкологии лечение метастатической стадии люминального рака молочной железы нельзя представить без CDK4/6-ингибиторов. Получено множество сообщений о высокой эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами как в рамках регистрационных клинических исследований, так и в реальной клинической практике [1–5]. Первым представителем класса ингибиторов циклинзависимых киназ, появившихся в арсенале онкологов, является палбоциклиб; ряд исследований показал значимое преимущество его комбинаций с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом по сравнению с моноэндокринотерапией. Так, в исследовании PALOMA-3 добавление палбоциклиба к фулвестранту позволило улучшить медиану ВБП по сравнению с только фулвестрантом после прогрессии на стандартной гормонотерапии (9,5 мес. против 4,6 мес. (ОР: 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59, $p < 0,0001$)) [6], а медиана ВБП при комбинации палбоциклиба с летрозолом в первой линии лечения существенно превысила таковую при моноэндокринотерапии летрозолом – 24,8 мес. против 14,5 мес. (ОР: 0,58; 95% ДИ: 0,46–0,72; $P < 0,001$) [7]. Механизм противоопухолевой активности палбоциклиба основывается на связывании циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типов, что, в свою очередь, предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы и активации E2F транскрипционного фактора, влияющего на процесс клеточного деления [8–10]. Важно отметить, что преимущество комбинированной эндокринотерапии в виде значимого увеличения выживаемости

без прогрессирования (ВБП), частоты объективных ответов (ЧОО) и частоты клинического ответа было доказано у разного контингента пациентов независимо от возраста, функционального статуса, локализации опухоли, предыдущей противоопухолевой терапии, выживаемости без признаков болезни после адъювантной терапии или гистологического подтипа [7, 11]. Однако полученные результаты по общей выживаемости не получили статистической значимости между экспериментальной и контрольной группами: при медиане наблюдения в 90 мес. медиана общей выживаемости в группе летрозолом и палбоциклиба (95% ДИ) составила 53,9 мес. (49,8–60,8), а в группе летрозолом и плацебо – 51,2 мес. (43,7–58,9) (ОР = 0,956; 95% ДИ: 0,777–1,177) [12]. Особый интерес представляет подгруппа пациентов с поздним рецидивом заболевания (>12 мес.), когда отмечены достоверно значимые различия в общей выживаемости: медиана общей выживаемости в группе летрозолом и палбоциклиба (95% ДИ) составила 66,3 мес. (52,1–79,7), а в группе летрозолом и плацебо – 47,4 мес. (37,7–57,0) (ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,53–1,01) [12]. Тем не менее значительное улучшение ВБП сделало гормонотерапию в комбинации с CDK4/6-ингибиторами предпочтительной опцией лечения люминальных типов метастатического рака молочной железы.

Самыми частыми нежелательными явлениями при применении палбоциклиба оказались нейтропения и лейкопения. В исследовании PALOMA-2 частота развития нейтропений всех степеней достигала 79,5%, при этом 3-я степень токсичности проявлялась в 56,1% случаев, 4-я степень – в 10,4%, а случаи фебрильной нейтропении наблюдались редко – у 1,6% пациентов [7]. Некоторые исследования даже

указывают на возможность исключения модификации дозы палбоциклиба при наблюдаемой нейтропении 3-й степени без повышения риска развития фебрильной нейтропении [13, 14]. При этом стоит напомнить, что нейтропения на CDK4/6-ингибиторах отличается от таковой при цитостатической химиотерапии. Объяснением данного эффекта является принципиальная разница воздействия на костный мозг палбоциклиба в отличие от химиотерапии – CDK4/6-ингибиторы останавливают клеточный цикл без апоптоза клетки: это позволяет достичь практически мгновенного восстановления пролиферации после окончания приема препарата [15].

Рак молочной железы довольно часто метастазирует в головной мозг; у 15–30% пациентов с метастатической болезнью диагностируется интракраниальное поражение [16]. В исследованиях PALOMA 1–3 рандомизированы единицы пациентов с метастатическим поражением головного мозга, у которых был достигнут контроль над процессом; при этом существует ряд других сообщений о потенциале использования палбоциклиба у пациентов с интракраниальными метастазами [17]. Однако эффективность палбоциклиба может быть ограничена его низкой способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер из-за работы эффлюксного насоса [18, 19].

Изучение эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом в рамках рутинной клинической практики весьма актуально ввиду более сложной популяции больных как по предлеченности и соматическому статусу, так и по локализации метастазов, как, например, при интракраниальном поражении, что послужило основанием для проведения данного анализа.

Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики по использованию палбоциклиба для лечения пациентов с HR+HER2- мРМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ эффективности лечения 323 пациенток с метастатическим люминальным РМЖ, получавших комбинированную эндокринотерапию с палбоциклибом на базе ГАУЗ РКОД Минздрава РБ с 2020 по 2024 г. Медиана возраста пациенток составила 62 года; у 180 (55,7%) пациенток диагностирован люминальный А РМЖ, у 143 (44,3%) – люминальный В HER2-негативный подтип. Висцеральные метастазы диагностированы в 163 (50,5%) случаях, у 14 (4,3%) пациенток выявлены метастазы в головной мозг. Терапия с включением палбоциклиба проводилась в качестве первой линии лечения распространенной стадии у 114 (35,3%) больных, второй линии – у 56 (17,3%), третьей линии – 69 (21,4%), четвертой – у 41 (12,7%), в пятой и более поздних линиях – у 43 (13,3%) пациенток. Ингибиторы ароматазы в качестве эндокринного партнера были использованы у 55 (17%) пациенток, в 268 (83%) случаях назначался фулвестрант. На момент проведения анализа 170 (52,6%) пациенток оставались живы, 153 (47,4%) пациентки умерли от прогрессирования заболевания. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе пациентов составила 13 мес. (рис. 1).

При оценке противоопухолевого ответа у 54 (16,7%) пациенток был зарегистрирован частичный ответ, у 212 (65,6%) пациенток – стабилизация, у 57 (17,6%) пациенток констатировано прогрессирование.

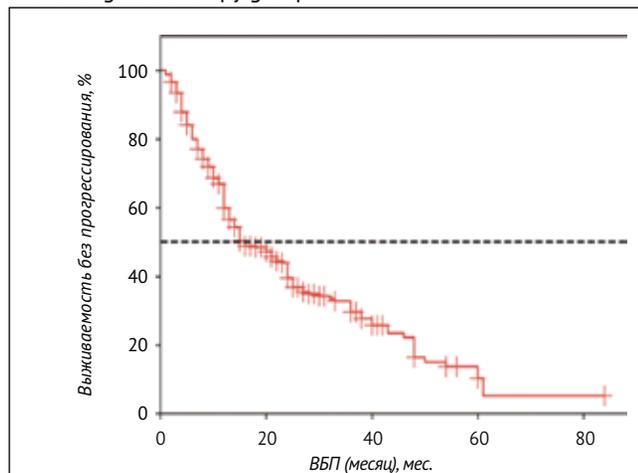
Длительность наблюдения для оценки общей выживаемости составила 31 мес.; 20-месячная общая выживаемость составила 63,1%.

У пациентов на фоне терапии отмечались нежелательные явления разной степени. Нейтропения первой и второй степеней отмечена у 154 пациентов (47,7%).

При оценке нежелательных явлений третьей степени токсичности отмечены у 23 (7,1%) пациентов: нейтропения – в 21,7% случаев (5 пациенток); гепатотоксичность – 47,8% (11 пациенток); коагулопатия – 4,3% (1 пациентка). Ни один пациент не сошел с терапии по причине нежелательных явлений. У 11 пациенток (3,4% от общей популяции) с гепатотоксичностью 3-й степени отмечено повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 5 раз от верхней границы нормы, что сопоставимо с результатом, представленным в рандомизированном клиническом исследовании PALOMA-3, где у 3% пациентов отмечено повышение АЛТ 3-й степени [6]. Несмотря на то что ингибиторы CDK4/6 в целом считаются безопасными, существуют некоторые исследования, которые показали различные

● **Рисунок 1.** Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе гормонотаргетной терапии

● **Figure 1.** Median progression-free survival in the total hormone-targeted therapy group



Наблюдений	323	117	24	2	1
Цензурировано	0	46	102	113	113
Событий	0	160	197	208	209

кардиотоксические эффекты этих препаратов [20]. В метаанализе шести клинических испытаний с участием 3 743 пациентов палбоциклиб продемонстрировал значительно меньшую вероятность удлинения интервала QT по сравнению с рибоциклибом [20]. Тем не менее в нашем исследовании отмечены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в 17,4% случаях (4 пациентки), что проявлялось в виде удлинения интервала QT > 500 мс. У всех 4 пациенток в анамнезе отмечается терапия антрациклинами, лучевая терапия в область удаленной опухоли и сердечно-сосудистая патология (сердечная недостаточность, ИБС, аритмия). Удлинение интервала QT считается не характерным для терапии палбоциклибом и, возможно, связано с сопутствующей кардиогенной патологией.

Случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Тем не менее из-за нежелательных явлений 3-й степени у пациенток лечение прерывалось. Начало очередного цикла откладывалось. Эти показатели оказались ниже аналогичных показателей, зарегистрированных в РКИ PALOMA-2 и PALOMA-3.

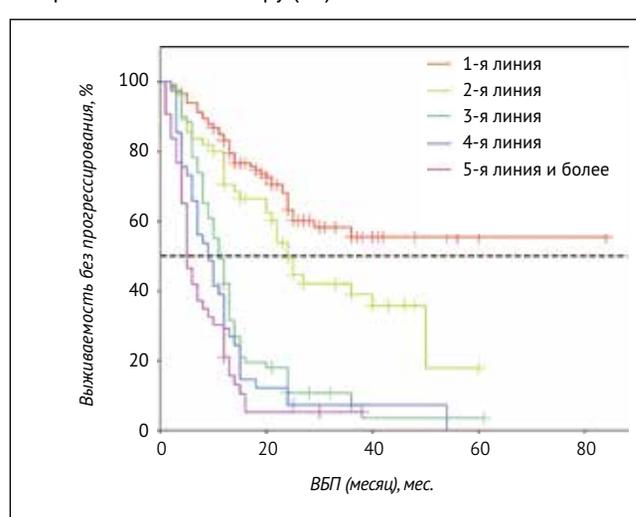
Стратификация была проведена по линии терапии, в которой применялся палбоциклиб, наличию или отсутствию висцеральных метастазов, наличию или отсутствию метастазов в головной мозг, по гормональному партнеру в комбинации, а также в зависимости от степени объективного ответа.

Наши данные демонстрируют, что для достижения наилучшей эффективности терапии HR+HER2- мРМЖ необходимо назначение палбоциклиба в ранних (1–2) линиях лечения.

Анализ показал, что выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих палбоциклиб в комбинации с гормонами в 1-й линии, не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получающих терапию во 2-й линии, составила

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии палбоциклибом в комбинации с гормональным препаратом

● **Figure 2.** Progression-free survival according to the palbociclib plus endocrine therapy (ET) line



1-я линия					
Наблюдений	114	69	12	1	1
Цензурировано	0	16	60	71	71
Событий	0	30	42	42	42

2-я линия					
Наблюдений	56	30	10	0	0
Цензурировано	0	6	15	24	24
Событий	0	20	31	32	32

3-я линия					
Наблюдений	69	12	1	1	0
Цензурировано	0	1	6	6	7
Событий	0	56	62	62	62

4-я линия					
Наблюдений	41	5	1	0	0
Цензурировано	0	0	2	2	2
Событий	0	36	38	39	39

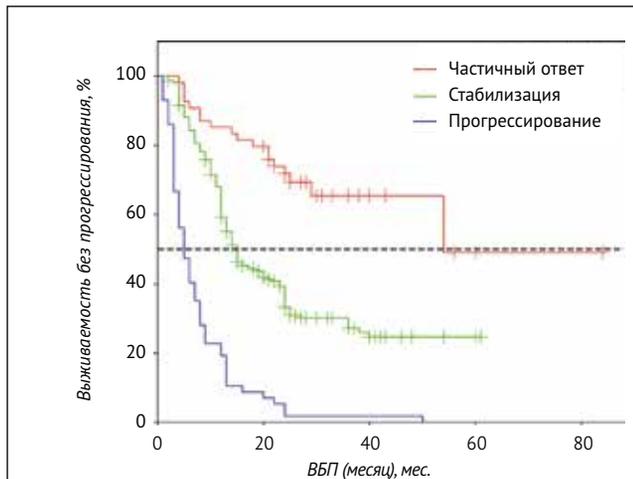
5-я линия и более					
Наблюдений	43	2	0	0	0
Цензурировано	0	1	3	3	3
Событий	0	40	40	40	40

24,00 мес. от начала терапии (95% ДИ: 20,00–40,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих терапию в 3-й линии, составила 11,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 9,00–13,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования при терапии на 4-й линии составила 9,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 6,00–12,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих лечение на 5-й и более линиях, – 5,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 4,00–8,00 мес.).

Не отмечалось статистически значимых различий при оценке влияния висцеральных метастазов на показатели ВБП (ОР: 0,913 ДИ: 95%; 0,525–1,588, $p = 0,746$) в общей группе, а также в подгруппах с поражением печени (ОР: 0,738 ДИ: 95%; 0,487–1,118, $p = 0,151$), легких (ОР: 1,185 ДИ: 95%; 0,737–1,908, $p = 0,483$).

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выраженности объективного ответа

● **Figure 3.** Progression-free survival according to the depth of objective response



Частичный ответ

Наблюдений	54	42	5	1	1
Цензурировано	0	1	32	35	35
Событий	0	11	17	18	18

Стабилизация

Наблюдений	212	71	18	1	0
Цензурировано	0	23	54	71	72
Событий	0	118	140	140	140

Прогрессирование

Наблюдений	57	4	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0
Событий	0	53	56	57	57

Также не было отмечено статистически значимого влияния на показатели ВБП наличия метастазов в головной мозг (ОР: 1,441 ДИ: 95%; 0,732–2,837, $p = 0,29$).

Нами отмечена важная прогностическая роль глубины ответа на исходы комбинированной терапии с палбоциклибом: по сравнению с частичным ответом при стабилизации заболевания отмечено значимое увеличение риска прогрессирования (ОР: 6,667 ДИ: 95%; 3,739–11,890, $p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выраженности объективного ответа представлена на *рис. 3*.

При оценке влияния длительности эффекта было отмечено статистически значимое снижение риска смерти при увеличении времени до прогрессии более 24 мес. (ОР: 0,564 ДИ: 95%; 0,368–0,864, $p = 0,008$).

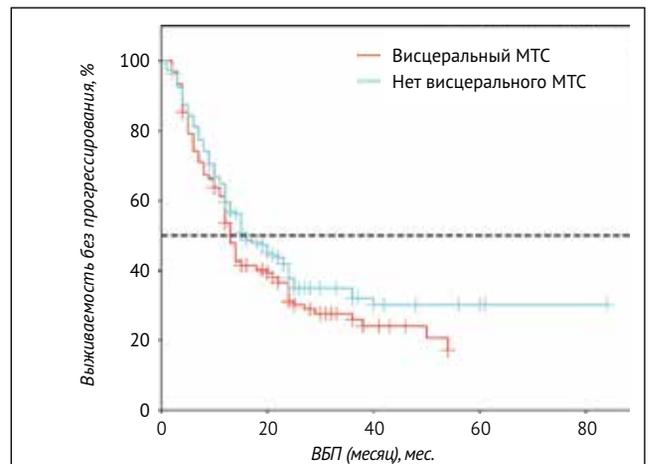
Из данных, представленных на *рис. 2*, следует, что чем лучше ответ на проводимую терапию, тем лучше показатели выживаемости без прогрессирования.

Результаты нашего анализа не показали, что наличие висцеральных метастазов усугубляет течение заболевания при комбинированной гормонотаргетной терапии (*рис. 4*).

Одним из важнейших результатов нашего исследования был факт увеличения риска прогрессирования заболевания при использовании комбинации с палбоциклибом

● **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия висцерального метастазирования

● **Figure 4.** Progression-free survival according to the presence of visceral metastasis



Висцеральный МТС

Наблюдений	163	57	11	0	0
Цензурировано	0	9	39	48	48
Событий	0	97	113	115	115

Нет висцерального МТС

Наблюдений	160	60	13	2	1
Цензурировано	0	15	47	58	59
Событий	0	85	100	100	100

за пределами первой линии, что подчеркивает актуальность и назначения комбинированной эндокринотерапии в дебюте лечения распространенной стадии гормонозависимого РМЖ. Из данных, представленных на *рис. 5*, следует, что назначение палбоциклиба в 1-й линии дает пациентам преимущество в выживаемости без прогрессирования. На момент проведения анализа в группе пациенток, получающих терапию в 1-й линии, медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута.

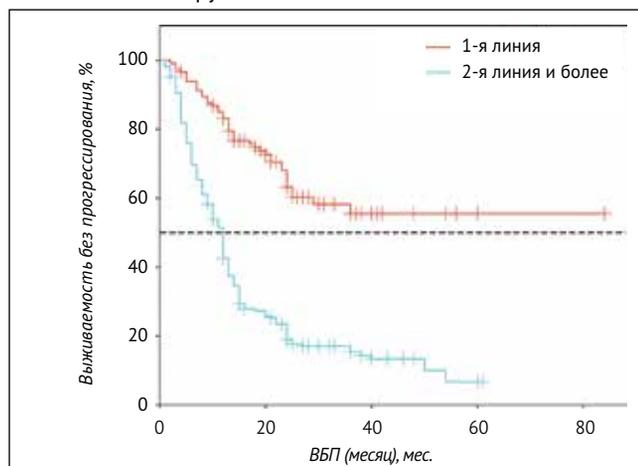
Наличие метастазов в головной мозг обычно является важным негативным прогностическим фактором, однако у пациенток, получающих палбоциклиб, наличие интракраниального поражения значимого влияния на ВБП не оказало (*рис. 6*).

Еще одним важным прогностическим фактором в нашем исследовании оказалась продолжительность ответа на терапию с палбоциклибом: при ответе на лечение менее 12 мес. отмечено существенное уменьшение продолжительности жизни (*рис. 7*).

Анализ показал, что медиана общей выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих на палбоциклибе в течение 12 мес., составила 25,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 20,00–31,00 мес.). Медиана общей

● **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии, в которой применяли комбинацию с палбоциклибом

● **Figure 5.** Progression-free survival according to the palbociclib combination therapy line

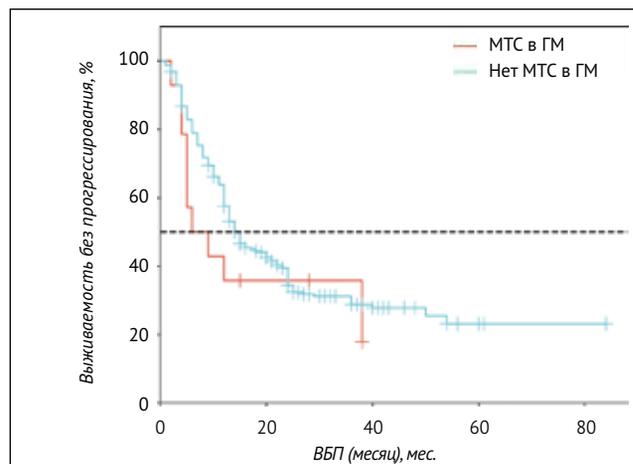


1-я линия					
Наблюдений	114	68	12	1	1
Цензурировано	0	16	60	71	71
Событий	0	30	42	42	42
2-я линия и более					
Наблюдений	209	49	12	1	0
Цензурировано	0	8	26	35	36
Событий	0	152	171	173	173

выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих в течение 12–24 мес., не была достигнута. Медиана общей выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих после 24 мес., составила 38,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 31,00–∞ мес.).

● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

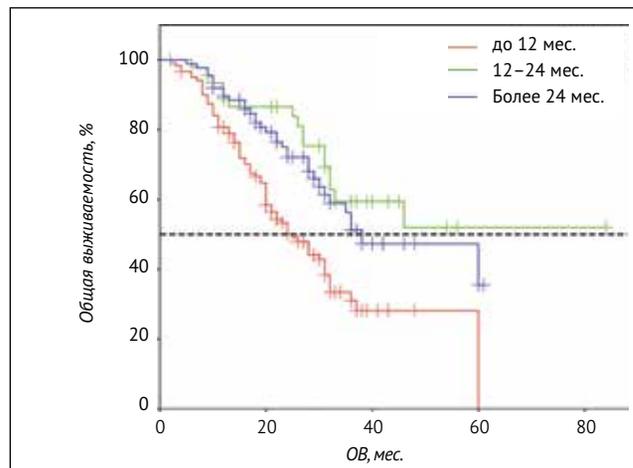
● **Figure 6.** Progression-free survival according to the presence of brain metastases



МТС в ГМ					
Наблюдений	14	4	0	0	0
Цензурировано	0	1	4	4	4
Событий	0	9	10	10	10
Нет МТС в ГМ					
Наблюдений	309	113	24	2	1
Цензурировано	0	23	82	102	103
Событий	0	173	203	205	205

● **Рисунок 7.** Частота смертей в зависимости от длительности противоопухолевого ответа на терапию с палбоциклибом

● **Figure 7.** Death rates according to the duration of antitumor response to palbociclib therapy



В исследовании нами было отмечено, что риск смерти выше в группе пациентов, прогрессирующих в течение 12 мес., что, вероятнее всего, связано с развившейся резистентностью к противоопухолевым препаратам, и это вполне могло ухудшить результаты последующего лечения.

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами рандомизированного исследования PARSIFAL и демонстрируют равную эффективность при применении как фулвестранта, так и ингибиторов ароматазы в комбинации с фулвестрантом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтверждает данные об эффективности комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом при гормонозависимом распространенном РМЖ, ранее полученные в регистрационных исследованиях. Следует отметить, что эффективность палбоциклиба была нами показана в таких сложных клинических ситуациях, как висцеральное поражение и метастазы в головной мозг; при этом было отмечено отсутствие статистических различий в ВБП для групп с висцеральными метастазами и без них. Данные результаты можно сопоставить с выводами исследования RIGHT CHOICE [21] об эффективности применения комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибиторами в первой линии лечения HR+HER2- мРМЖ, а не химиотерапии. Эту же мысль подтверждают наши данные об увеличении рисков прогрессирования, в случае если исследуемая гормонотерапия назначалась не в первой, а в последующих линиях.

Статистически значимым оказалось влияние глубины ответа на терапию и времени до последующего прогрессирования; пациенты со стабилизацией опухолевого процесса на терапии с палбоциклибом имели больший риск прогрессии, чем те, у которых наблюдался частичный ответ. Не было зарегистрировано ни одного случая полного ответа, частота контроля над заболеванием составила 82,4%, что оказалось довольно близким к результатам исследования PALOMA-2 – 84,9% и выше результатов терапии в PALOMA-3 – 66,6%.

Оценка общей выживаемости в нашем исследовании показала несколько худшие результаты, чем в регистрационных исследованиях. Прогнозируемая медиана ОВ составила 31 мес., тогда как в PALOMA-2 и -3 эти показатели составляли 34–37 мес.; 20-месячная выживаемость в исследовании PALOMA-3 также находилась на уровне 60%, однако в PALOMA-2 этот показатель достигал 80%. Причиной этому служит ряд неблагоприятных факторов в нашем

исследовании: поздние линии начала терапии, перекокс в сторону группы с фулвестрантом и наличие пациентов с менее сохранным соматическим статусом (ECOG > 1). Тем не менее наши результаты указывают на достаточно высокую эффективность комбинаций с палбоциклибом в условиях реальной клинической практик.

Интересным и неожиданным является и распределение нежелательных явлений на терапии палбоциклибом – самым частым нежелательным явлением оказалась гепатотоксичность, а вторым по частоте – нейтропения любой степени, хотя чаще мы ожидаем миелотоксических проявлений. И скорее всего, так оно и есть: результаты из нашего исследования, вероятно, связаны с дисбалансом регистрации этих нежелательных явлений – большинство пациентов получало препарат в рамках льготы, и визиты к доктору принимали нечастый характер, т. к. пациенты, не чувствующие ухудшения состояния, старались избегать лишних посещений врача. Именно поэтому регистрация нежелательных явлений носила крайне нерегулярный характер. Несмотря на это, все же можно сделать вывод, что качество жизни пациентов, принимающих палбоциклиб, значимо не падает.

ВЫВОДЫ

Комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом является современной и оптимальной стратегией лечения гормонозависимого распространенного РМЖ, показывающей высокий контроль над опухолевым процессом и улучшение отдаленных результатов лечения. Палбоциклиб эффективен у пациентов с висцеральными метастазами, метастазами в головной мозг и имеет значимое преимущество при назначении в первой линии терапии. Выраженность объективного ответа на терапию служит прогностическим маркером общей выживаемости. Терапия палбоциклибом безопасна и не снижает качества жизни.

Палбоциклиб, как яркий представитель класса ингибиторов циклинзависимых киназ, может рассматриваться в приоритетном порядке для лечения как впервые выявленного метастатического люминального HER-негативного рака молочной железы, так и рецидивирующих форм заболевания. Даже в случае висцерального поражения комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами имеет стратегические преимущества, сочетая в себе высокую эффективность, безопасность, удобство применения и комфорт терапии как для пациентов, так и онкологов.



Поступила / Received 17.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0769-3>.
- Miron AI, Anghel AV, Barnonschi AA, Mitre R, Liscu HD, Găinariu E et al. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania. *Diagnostics.* 2023;13(11):1938. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111938>.
- Skocilic I, Golcic M, Bukovica Petrc A, Kolak M, Kolovrat D, Ropac S et al. Real-World Data with CDK4/6 Inhibitors-A Single Center Experience from Croatia. *J Pers Med.* 2024;14(9):895. <https://doi.org/10.3390/jpm14090895>.
- Kish JK, Ward MA, Garofalo D, Ahmed HV, McRoy L, Laney J et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one year post approval. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0958-2>.
- Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Меньшикова ИА и др. Многолетний опыт применения рибозициклиба у больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2023;13 (3s1):127–128. Режим доступа: <https://elibrary.ru/epsuaw>.

- Sultanbaev AV, Musin SH, Nasretdinov AF, Sultanbayeva NI, Menshikov KV, Menshikova IA et al. Many years of experience in the use of ribociclib in patients with breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s1):127–128. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/epsuaw>.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N 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):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
 7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
 8. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*. 1999;13(12):1501–1512. <https://doi.org/10.1101/gad.13.12.1501>.
 9. Goodrich DW, Wang NP, Qian YW, Lee EY, Lee WH. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;67(2):293–302. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90181-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90181-w).
 10. Harbour JW, Luo RX, Dei Santi A, Postigo AA, Dean DC. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81519-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81519-6).
 11. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3).
 12. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):994–1000. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00137>.
 13. Ham A, Kim MH, Kim GM, Kim JH, Kim JY, Park HS et al. Palbociclib use with grade 3 neutropenia in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(1):107–116. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05750-y>.
 14. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130–146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>.
 15. Malumbres M, Sotillo R, Santamaria D, Galán J, Cerezo A, Ortega S et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell*. 2004;118(4):493–504. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.08.002>.
 16. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0665-1>.
 17. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McCoy L et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01409-8>.
 18. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):103–112. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3090-8>.
 19. Demeule M, Régina A, Jodoin J, Laplante A, Dagenais C, Berthelet F et al. Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol*. 2002;38(6):339–348. [https://doi.org/10.1016/S1537-1891\(02\)00201-x](https://doi.org/10.1016/S1537-1891(02)00201-x).
 20. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):597–604. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05133-y>.
 21. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(23):2812–2821. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00144>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Написание текста – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, К.Т. Ахматгареева, Н.И. Султанбаева

Обзор литературы – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев

Редактирование – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, В.М. Забелин, Р.Т. Аюпов, В.Е. Аскарков, А.А. Измайлов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, В.Е. Аскарков, Н.И. Султанбаева, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Kamila T. Akhmetgareeva, Nadezda I. Sultanbaeva

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Vadim M. Zabelin, Rustam T. Ayupov, Vadim E. Askarov, Adele A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Vadim E. Askarov, Nadezda I. Sultanbaeva, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Vadim E. Askarov, Nadezda I. Sultanbaeva, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Vadim E. Askarov, Nadezda I. Sultanbaeva, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irinakolyadina@yandex.ru

Насретдинов Айнур Фанутович, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Аскарков Вадим Евгеньевич, заведующий амбулаторным отделением противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Ахматгареева Камила Тагировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0773-1239>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Забелин Вадим Максимович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irina-kolyadina@yandex.ru

Ainur F. Nasretdinov, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Vadim E. Askarov, Head of the Outpatient Department of Antitumor Drug Therapy, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Kamila T. Akhmetgareeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0773-1239>; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Vadim M. Zabelin, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru