



А. А. Вахитова

Ингибиторы циклинзависимых киназ — новый класс препаратов в онкологии. Достижения и перспективы развития при лечении ЭР+ / HER 2– рака молочной железы

А. А. Вахитова, клинический ординатор
Р. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург



Р. В. Орлова

Inhibitors of cyclin-dependent kinases as new class of drugs in oncology. Achievements and development prospects in treatment of ER+ / HER 2– breast cancer

A. A. Vakhitova, R. V. Orlova

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Обзор посвящен новому классу препаратов — ингибиторам циклинзависимых киназ. Открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла и впоследствии этого появление ингибиторов CDK4 / 6 стало прорывом в лечении ЭР+ / HER2– мРМЖ и изменило парадигму гормонотерапии у данной группы пациенток. Мы рассмотрим текущую роль ингибиторов CDK4 / 6 в лечении пациентов с гормоночувствительным раком молочной железы, а также перспективы будущего применения препаратов данного класса. В статье приведены результаты основных регистрационных исследований ингибиторов CDK4 / 6, одобренных FDA — палбоциклиба, рибоциклиба, абемоциклиба; проведен сравнительный анализ их эффективности и профиля токсичности.

Ключевые слова: метастатическим раком молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемоциклиб.

Summary

The review is devoted to a new class of drugs — inhibitors of cyclin-dependent kinases. The discovery of the genetic and molecular mechanisms of cell cycle regulation, and as a result, the emergence of CDK4 / 6 inhibitors was a breakthrough in the treatment of ER+ HER2– metastatic breast cancer and changed the paradigm of hormone therapy in this group of patients. We consider the current role of CDK4 / 6 inhibitors in treating patients with hormone-sensitive breast cancer, as well as the prospects for the future use of this class of drugs. The article presents the results of the main registration studies of the FDA-approved inhibitors of CDK4 / 6: palbociclyb, ribociclyb, abemociclyb; a comparative analysis of their efficacy and toxicity profile was carried out.

Key words: metastatic breast cancer, hormone therapy, palbociclyb, ribociclyb, abemociclyb.

Введение

В России рак молочной железы стоит на первом месте (21 %) по заболеваемости среди онкологических заболеваний у женщин. При этом заболеваемость неуклонно растет: с 2006-го по 2016 год она выросла с 41,51 до 50,85 случая на 100 тысяч человек. Это более 68 тысяч женщин, у которых рак молочной железы был выявлен в 2016 году [1]. При этом в России около 30 % пациентов уже при первичной диагностике имеют местнораспространенный или метастатический опухолевый процесс, то есть опухоль выявлена на стадии, когда требуется комплексное лечение, включая системную противоопухолевую терапию.

Среди всех выявленных случаев рака молочной железы 63 % (~42 тысячи человек в России) относятся к люминальному (гормонозависимому или эстроген-рецептор-положительному) HER2-негативному подтипу рака молочной железы (ЭР+ / HER2– РМЖ). Именно эндокринная терапия является краеугольным камнем в лечении пациентов с метастатическим люминальным подтипом рака молочной железы при отсутствии висцерального криза и не зависит от менопаузального статуса. Однако не у всех пациенток есть ответ на гормонотерапию изначально, а даже если эффект есть, то он не бесконечный, и со временем у паци-

енток развивается резистентность к гормонотерапии, что в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания. В зависимости от сроков прогрессирования выделяют следующие виды гормонорезистентности метастатического рака молочной железы (мРМЖ):

- первичную (прогрессирование в течение первых 6 месяцев на фоне ГТ)
- вторичную (прогрессирование после первых 6 месяцев какой-либо линии гормонотерапии).

В настоящее время известно, что ответ на лечение ЭР+ / HER2– рака молочной железы зависит от наличия или отсутствия ряда маркеров неблагоприятного течения заболевания: высокого или промежуточного геномного риска, высокой степени гистологической злокачественности, высокой пролиферативной активности (индекс Ki-67), низкого уровня рецепторов эстрогена и прогестерона (табл. 1).

Кроме того, имеются данные, что в более 30 % случаев гормонозависимого мРМЖ наблюдается агрессивное течение заболевания, сопоставимое с течением трижды негативного мРМЖ. В исследовании ATHENA была оце-

Таблица 1
Факторы, влияющие на прогноз у пациенток с ЭР-положительным раком молочной железы [2]

Факторы неблагоприятного прогноза	Факторы промежуточного прогноза	Факторы благоприятного прогноза
Высокая степень злокачественности (G3), высокий или промежуточный геномный риск	Промежуточная степень злокачественности (G2), промежуточный геномный риск	Низкая степень злокачественности (G1), низкий геномный риск
Высокий индекс Ki-67	Промежуточный индекс Ki-67	Низкий индекс Ki-67
Низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона	Промежуточный уровень экспрессии рецепторов эстрогена и (или) низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона	Высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона

нена общая выживаемость (ОВ) больных мРМЖ в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска: безрецидивного периода менее 2 лет после проведенного адъювантного лечения, метастазов в печени или поражения трех и более органов, предшествующей нео- и (или) адъювантной химиотерапии таксанами или антрациклинами, а также статуса 2 по шкале ECOG и (или) предшествующего лечения кортикостероидами и (или) анальгетиками. Оказалось, что показатели общей выживаемости примерно одинаковые в группе ЭР-положительного мРМЖ с 3–4 факторами риска и в группе трижды негативного мРМЖ с тремя факторами — медианы ОВ 18,3 и 17,4 месяца соответственно [3].

Таким образом, необходимо отметить, что ЭР-положительный мРМЖ — это большая группа злокачественных опухолей, гетерогенных по прогнозу и клиническому течению: от благоприятного до агрессивного. Несмотря на это, основным единым методом лечения в этой группе является гормонотерапия при условии отсутствия висцерального криза. Поэтому необходим поиск новых подходов в терапии, которые могли бы позволить улучшить и продлить эффективность лечения.

Новые подходы в лечении люминального HER2–подтипа рака молочной железы

Еще в 1980-х годах предпринимались попытки увеличить эффективность ГТ за счет ее комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами — на тот момент онкологи располагали только цитостатическими средствами. Эти испытания закончились неудачей — комбинирование ГТ и химиопрепаратов не привело к улучшению результатов лечения. Возникло представление, что тамоксифен останавливает деление опухолевых клеток и, следовательно, препятствует воздействию на них цитостатиков [4]. Таким образом, на протяжении четверти века ГТ назначалась только самостоятельно, без комбинирования с другими лекарственными средствами.

На сегодняшний день все больше данных подтверждают тесную взаимосвязь между передачей сигналов ЭР и путем mTOR. Одним из механизмов эндокринной резистентности является aberrантная передача сигналов через путь PI3K-Akt-mTOR. Исследование BOLERO-2 показало, что добавление mTOR-ингибитора эверолимуса к ингибитору ароматазы экземестану значительно улучшает выживаемость без прогрессирования, с медианой ВБП 6,9 месяца (в группе эверолимус + экземестан) и 2,8 месяца (в группе плацебо + экземестан), что соответствует снижению риска

на 57% [5]. На сегодняшний день mTOR-ингибиторы занимают свою позицию в лечении ЭР-положительном мРМЖ в комбинации с гормонотерапией. Необходимо отметить, что комбинирование гормонотерапии с mTOR-ингибиторами сопряжено с более высокой токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются стоматит, астения, диарея, пневмонит, гипертермия и гипергликемия. При этом частота побочных эффектов прямо пропорционально коррелирует с длительностью приема mTOR-ингибиторов, что зачастую ограничивает прием таргетных препаратов данной группы.

В 2001 году произошло значимое событие в области медицины: американец Лиланд Хартуэлл (Leland H. Hartwell) и два британца — Тимоти Хант (R. Timothy Hunt) и Пол Нерс (Paul M. Nurse) были удостоены Нобелевской премии за открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла — процесса, который имеет важнейшее значение для роста, развития и самого существования живых организмов. [6] То, что клетки размножаются делением, известно уже более ста лет, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе клеточного цикла, оставались неясными до начала 1970-х годов, когда появились пионерские исследования Ли Хартуэлла. Применяя генетический подход, разработанный Хартуэллом, Нерс установил, что ген, выполняющий функцию стартового при переходе клетки в начальную фазу деления, кодирует фермент из семейства циклин-зависимых киназ (CDK). Этот фермент как бы ведет клетку по клеточному циклу, стимулируя химическую модификацию других белков. В 1987 году Пол Нерс выделил соответствующий ген в клетках человека. Вкладом Тима Ханта стало открытие циклинов — нового класса белков, которые играют ключевую роль в управлении делением клеток. Циклины названы так потому, что их концентрация изменяется периодически в соответствии со стадиями клеточного цикла, в частности, падает перед началом деления клетки. Если образно сравнить CDK с мотором, то циклин — это сцепление, которое определяет, станет ли мотор продвигать клеточный цикл от одной фазы к другой.

Биомедицинские перспективы сделанных открытий — это, прежде всего, разработка новых методов лечения в онкологии. Чуть позже было установлено, что в некоторых опухолях содержание CDK4 / 6 выше нормы, а значит, вещества, подавляющие их активность, могут стать основой противоопухолевых лекарственных средств нового поколения.

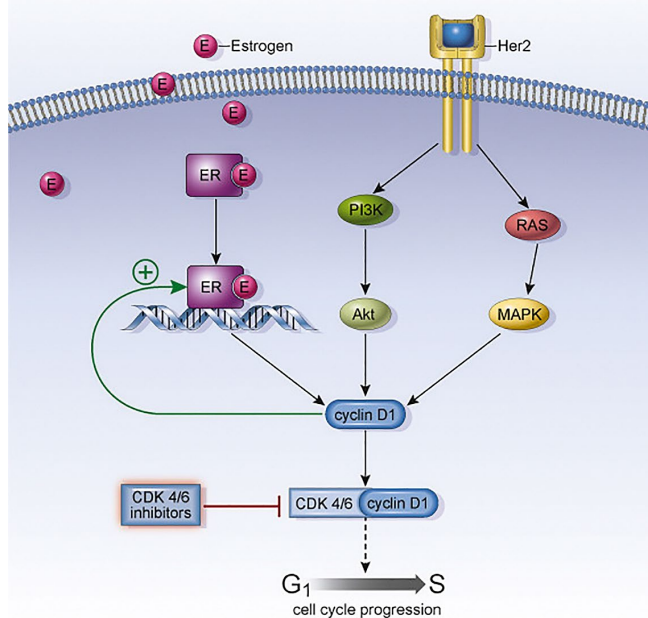


Рисунок 1. Механизм действия CDK4 / 6-ингибиторов [7].

Это и произошло через некоторое время — в лекарственном арсенале онкологов появился новый класс противоопухолевых препаратов — CDK4/6-ингибиторы.

Механизм действия CDK4/6-ингибиторов

Клеточный цикл состоит из нескольких фаз. В первой фазе (G1) клетка растет и увеличивается в размерах. Достигнув определенного размера, она вступает в следующую фазу (S), в которой происходит синтез ДНК. Клетка удваивает свой генетический материал (репликация ДНК), и образуется копия каждой хромосомы. Во время следующей фазы (G2) клетка проверяет, закончена ли репликация, и готовится к клеточному делению. Хромосомы разделяются (митоз, M), и клетка делится на две дочерние клетки. Благодаря этому механизму каждая дочерняя клетка получает идентичный набор хромосом. После деления клетка оказывается в фазе G1 и цикл завершается. На молекулярном уровне переход от одной фазы цикла к другой регулируют два белка — циклин и циклинзависимая киназа (CDK).

Ингибиторы CDK4 / 6 действуют в контрольной точке клеточного цикла G1-S (рис. 1). Эта контрольная точка строго контролируется циклинами D и CDK4, CDK6. Когда CDK4 и CDK6 активируются циклинами D, они фосфорилируют белок, связанный с ретинобластомой (pRb). Это приостанавливает подавление pRb семейства транскрипционных факторов E2F и в конечном итоге позволяет клетке проходить клеточный цикл и делиться. При ЭР+ раке молочной железы избыточная экспрессия циклина D является распространенной, а потеря pRb редка, что делает контрольную точку G1-S идеальной терапевтической мишенью. Ингибиторы CDK4 / 6 предотвращают прохождение через эту контрольную точку, приводя

к остановке клеточного цикла. Необходимо отметить, что в клетках молочной железы на молекулярном уровне переход из одной фазы клеточного цикла в другой зависит не только от рецепторов эстрогена, но и других сигнальных путей, в частности, от пути рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR, HER 2, HER 3 и др.).

В настоящее время существует три ингибитора CDK4 / 6, которые одобрены FDA (США): палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб (последний не зарегистрирован на территории РФ на момент публикации статьи). Мы рассмотрим текущую роль ингибиторов CDK4 / 6 в лечении пациентов с гормонозависимым раком молочной железы, а также перспективы будущего применения препаратов данного класса.

Палбоциклиб (зарегистрированный в России в октябре 2016 года как Ибранса) является первым ингибитором циклинзависимых киназ (CDK) 4 / 6 при мПМЖ и показан для лечения самого распространенного ЭР+ / HER2- мПМЖ в качестве терапии первой линии в сочетании с летрозолом на основании исследования II фазы PALOMA-1 / TRIO-18 и исследования III фазы PALOMA-2, а также в качестве второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании исследования III фазы PALOMA-3.

На сегодняшний день именно об этом представителе целого класса препаратов из всех представленных накоплено наибольшее количество знаний и опыта — как мирового, так и отечественного.

Краткий обзор регистрационных клинических исследований палбоциклиба

В исследовании II фазы PALOMA-1 / TRIO-18 165 женщин в постменопаузе с ЭР+ / HER2- распространенным раком молочной железы были рандомизированы для терапии либо палбоциклибом и летрозолом, либо только летрозолом. Терапия ингибиторами ароматазы должна была быть прекращена не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование. Первичной конечной точкой исследования была медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (мВБП). Пациенты, которые получали палбоциклиб и летрозол, имели мВБП 20,2 месяца по сравнению с 10,2 месяца только с одним летрозолом (OR = 0,488; 95 % ДИ = 0,319–0,748; P = 0,004). [8] Это исследование привело к ускоренной регистрации препарата в феврале 2015 года. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 37,5 месяца в группе с палбоциклибом и летрозолом и 34,5 месяца в группе с летрозолом, однако разница была статистически незначимой (OR = 0,897; 95 % ДИ = 0,623–1,294; P = 0,281).

В исследовании III фазы PALOMA-2 666 пациенток в менопаузе, не получавших ранее терапию по поводу распространенного заболевания, с ЭР+ / HER2- метастатическим раком молочной железы были рандомизированы в две группы: палбоциклиб и летрозол или плацебо и летрозол в соотношении 2 к 1 соответственно. Допускалось проведение адъювантной или неoadъювантной терапии с применением нестероидных ингибиторов ароматазы в случаях, когда рецидив заболевания возникал не на фоне такой терапии или более чем через 12 месяцев после ее завершения. Медиана ВБП составила 27,6 месяца у паци-

ентов, получавших палбоциклиб и летрозол, и 14,5 месяца у пациентов, получавших плацебо и летрозол ($OR = 0,563$, 95% ДИ = 0,461, 0,687; $p < 0,000001$). Данное преимущество мВБП было показано для всех предварительно запланированных подгрупп [9]. Окончательные данные по показателям ОВ в настоящее время не представлены.

В исследовании III фазы PALOMA-3 521 женщина с любым менопаузальным статусом с ЭР+ / HER 2– метастатическим раком молочной железы, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на предшествующей эндокринной терапии или рецидивировало в течение 12 месяцев после прекращения адъювантной эндокринной терапии, были рандомизированы в две группы: либо терапия палбоциклибом и фулвестрантом, либо плацебо и фулвестрантом. Приблизительно половина пациентов получала две или более линии эндокринной терапии при метастатическом процессе, и примерно одна треть получала химиотерапию. Окончательный анализ показал, что медиана ВБП в группе с палбоциклибом и фулвестрантом составила 11,2 месяца (ДИ 95% = 9,5–12,9) по сравнению с 4,6 месяца в группе с плацебо и фулвестрантом. Разница в абсолютных значениях составила 6,6 месяца [10]. Это привело к регистрации палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в качестве второй и более поздней линии терапии у женщин, получавших предшествующую терапию ЭР+ / HER 2– подтипа рака молочной железы. Совсем недавно были представлены данные по общей выживаемости: медиана общей выживаемости составила 34,9 месяца (ДИ 95% = 28,8–40,0) в группе палбоциклиба и фулвестранта и 28,0 месяца (ДИ 95% = 23,6–34,6) в группе плацебо — фулвестранта ($OR = 0,81$; ДИ 95% = 0,64–1,03; $p = 0,09$) [11]. Разница в абсолютных значениях составила 6,9 месяца. Исследователи выделили группу пациенток с сохраненной чувствительностью к эндокринотерапии по следующим критериям: клинический эффект (полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание в течение ≥ 24 недель) по крайней мере на одной из предыдущих эндокринных терапий при метастатическом заболевании или адъювантная эндокринная терапия в течение не менее 24 месяцев до рецидива. Среди этой популяции, которая включала 410 пациенток, медиана общей выживаемости составила 39,7 месяца (ДИ 95% = 34,8–45,7) в группе палбоциклиб-фулвестрант и 29,7 месяца (ДИ 95% = 23,8–37,9) в группе плацебо-фулвестрант.

Краткий обзор регистрационных клинических исследований рибоциклиба

Рибоциклиб был одобрен на территории РФ с февраля 2018 года для применения в первой линии лечения ЭР+ / HER 2– метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе в комбинации с летрозолом, а также с февраля 2019 года в комбинации с фулвестрантом в качестве терапии второй и последующих линий. В регистрационном исследовании III фазы MONALEESA-2 пациентки в менопаузе, не получавшие ранее лечения, с ЭР+ / HER 2– мРМЖ были распределены случайным образом в две группы: летрозол с рибоциклибом или ле-

трозол с плацебо. Предшествующая терапия ингибиторами ароматазы была допустима, если она была прекращена за 12 месяцев до включения в исследование. Через 18 месяцев наблюдения медиана ВБП не была достигнута в группе, получавшей рибоциклиб, по сравнению с 14,7 месяца в группе плацебо и летрозола ($OR = 0,56$; 95% ДИ = 0,43–0,72; $P < 0,001$). Обновленный анализ показал, что медиана ВБП составляет 25,3 месяца в группе рибоциклиба против 16,0 месяца в группе плацебо [12, 13].

MONALEESA-3 — это исследование III фазы, в котором оценивалось применение рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом для лечения ЭР+ / HER 2– распространенного РМЖ у женщин в постменопаузе во второй и последующих линиях. В общей сложности 726 пациенток были рандомизированы в соотношении 2 к 1 на две группы: рибоциклиб плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант. Медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше в группе рибоциклиба с фулвестрантом по сравнению с плацебо и фулвестрантом: 20,5 и 12,8 месяца соответственно ($OR = 0,593$; 95% ДИ = 0,480–0,732; $P < 0,001$) [14].

MONALEESA-7 — это исследование III фазы, в котором оценивалось применение рибоциклиба в сочетании с гормонотерапией и подавлением функции яичников у женщин в пременопаузе с ЭР+ / HER 2– мРМЖ с предшествующей ≤ 1 линией химиотерапией и при этом отсутствием эндокринотерапии в анамнезе по поводу метастатического процесса. В общей сложности 672 пациентки были рандомизированы в соотношении 1 к 1 на две группы: рибоциклиб или плацебо в комбинации с гозерелин + тамоксифен / нестероидный ингибитор ароматазы (летрозол или анастрозол). Медиана ВБП была выше в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо как у пациентов с предшествующей химиотерапией (16,6 против 9,0 месяца; $OR = 0,547$; 95% ДИ = 0,314–0,954), так и без предшествующей химиотерапии (24,7 против 14,5 месяца; $OR = 0,566$; 95% ДИ = 0,443–0,724) [15].

Данные по показателям общей выживаемости в исследованиях с рибоциклибом на момент публикации статьи не доступны.

Краткий обзор регистрационных клинических исследований абемациклиба (препарат не зарегистрирован в РФ на момент публикации статьи)

Абемациклиб был одобрен FDA в феврале 2018 года в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) для терапии первой линии ЭР+ / HER 2– мРМЖ у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования MONARCH-3, а также в сентябре 2017 года для терапии второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании результатов исследования MONARCH-2 и в качестве единственного средства для терапии третьей или более поздней линии на основании MONARCH-1.

MONARCH-3, исследование III фазы, сравнивало две группы пациентов с ЭР+ / HER 2– мРМЖ: получающих лечение ИА с абемациклибом или ИА с плацебо в первой

Таблица 2
Сводные данные рандомизированных клинических испытаний
II–III фазы ингибиторов CDK4 / 6 в качестве первой линии лечения ЭР+ / HER2– рака молочной железы.

	PALOMA-1	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3	MONALEESA-7
Дизайн	II фаза	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое
Группы	Летрозол ± палбоциклиб	Летрозол ± палбоциклиб	Летрозол ± рибоциклиб	Нестероидные ИА ± абемациклиб	Тамоксифен / нестероидные ИА + гозерилин ± рибоциклиб
Количество пациентов	165	666	668	493	672
мВБП	20,2 против 10,2	27,6 против 14,5	25,3 против 16	28,18 против 14,76	24,7 против 14,5*
ЧОО, %	55% против 39%	55% против 44%	53% против 37%	61% против 45,5%	51% против 36%

Примечание: ИА — ингибиторы ароматазы; мВБП — медиана времени без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; * — пациентки без химиотерапии в анамнезе.

Таблица 3
Сводные данные основных клинических испытаний ингибиторов CDK4 / 6 у пациентов с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, которые ранее прогрессировали на эндокринной терапии

	PALOMA-3	MONARCH-2	MONALEESA-3	MONARCH-1
Дизайн	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	II фаза
Группы	Фулвестрант ± палбоциклиб	Фулвестрант ± абемациклиб	Фулвестрант ± рибоциклиб	Абемациклиб в монорежиме
Количество пациентов	521	669	726	132
Популяция пациентов	I линия ХТ / любая линия ГТ для мРМЖ	I линия ГТ для мРМЖ	I линия ГТ для мРМЖ	Прогрессирование на фоне ГТ / I–II линий ХТ для мРМЖ
мВБП, мес.	11,2 против 4,6	16,4 против 9,3	20,5 против 12,8	6,0
МОВ, мес.	34,9 против 28,0	–	–	17,7
ЧОО, %	25,0 против 11,0	48,0 против 21,0	40,9 против 28,7	20,0

Примечание: ХТ — химиотерапия; ГТ — гормонотерапия; мРМЖ — метастатический рак молочной железы; мВБП — медиана времени без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа.

линии. Окончательный анализ показал значительное преимущество в группе абемациклиба по сравнению с плацебо: мВБП 28,18 и 14,76 месяца соответственно (OR = 0,540; 95 % ДИ = 0,418–0,698; p = 0,000002) [16]

MONARCH-2 было исследованием III фазы, в котором рандомизировали пациентов с распространенным раком молочной железы ЭР+ / HER2–, прогрессирующим на фоне предшествующей эндокринной терапии, на две группы: либо абемациклиб и фулвестрант, либо плацебо и фулвестрант. Критерием включения было прогрессирование во время адъювантной или неоадъювантной эндокринной терапии, ≤ 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии или на фоне эндокринной терапии при метастатическом раке молочной железы. При этом пациенты могли получать только одну предшествующую линию эндокринной терапии и не получали химиотерапию при метастатическом раке молочной железы. Медиана ВБП в группе с абемациклибом была значительно выше: 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяца в группе плацебо (OR = 0,553; 95 % ДИ = 0,449–0,681; p < 0,001). [17] Данные по ОВ в настоящий момент недоступны.

В клиническом исследовании II фазы MONARCH-1 абемациклиб исследовался в качестве единственного агента. В исследование включались женщины с любым менопаузальным статусом с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, прогрессирующих на фоне предшествующей эндокринной терапии и химиотерапии (по крайней мере, одной линии химиотерапии). Пациенты в этом исследовании получали в среднем три предыдущих линии системного лечения распространенного рака молочной железы. Большинство (90,2%) имели висцеральные метастазы. Частота объективного ответа составила 19,7%, медиана ВБП — 6,0 месяца, а медиана ОВ — 17,7 месяца [18].

В табл. 2 и 3 представлены сводные данные клинических исследований, имеющих CDK4 / 6-ингибиторов: палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба.

Сравнительная эффективность ингибиторов CDK4 / 6 для ЭР+ / HER2– метастатического рака молочной железы

Все три ингибитора CDK4 / 6 одобрены в комбинации с ингибиторами ароматазы для терапии первой линии ЭР+ / HER2– распространенного рака молочной железы.

Эти препараты никогда не сравнивались напрямую между собой, но считаются эквивалентными по эффективности, исходя из результатов сравнительного анализа регистрационных клинических исследований, сводные данные которых представлены в табл. 1 и 2. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб в сочетании с нестероидным ингибитором ароматазы продемонстрировали аналогичное пролонгирование ВБП по сравнению с терапией только ингибитором ароматазы в PALOMA-1 / PALOMA-2, MONALEESA-2 и MONARCH-3 соответственно. Все три агента являются подходящим выбором в сочетании с летрозолом в качестве первой линии лечения.

Так же все три препарата одобрены в комбинации с фулвестрантом для применения во второй или последующих линиях метастатического ЭР+ / HER2– рака молочной железы, и любая комбинация является подходящим выбором в этой ситуации. Прямых сравнений этих препаратов не существует, но они, вероятно, эквивалентны по эффективности. Следует отметить, что отличия в показателях выживаемости в исследованиях PALOMA-3, MONARCH-2, MONALEESA-3 вероятно, связаны с различиями в характеристиках популяции пациентов, включенных в исследование. В частности, пациенты в MONARCH-2 получали только одну предшествующую линию эндокринной терапии, и 59 % получали только адъювантную или неоадъювантную эндокринную терапию, при этом ни один из пациентов не получал химиотерапию при метастатическом процессе. Напротив, около половины пациентов, включенных в PALOMA-3, получали две или более линии эндокринной терапии, и около трети пациентов получали химиотерапию при метастатическом процессе. Очевидно, в исследование PALOMA-3 была включена популяция пациентов, которая была более резистентной к эндокринной терапии. Это и сказалось на показателях выживаемости: более длительная медиана ВБП (16,4 месяца) в комбинации абемациклиб + фулвестрант в MONARCH-2 по сравнению с комбинацией палбоциклиб + фулвестрант в PALOMA-3 (11,2 месяца).

Ингибиторы CDK4 / 6 у женщин в пременопаузе

В исследованиях палбоциклиба и рибоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии терапии ЭР+ / HER2– мРМЖ были включены только женщины в постменопаузе. Поэтому долгое время данные комбинации препаратов официально были зарегистрированы только для этой категории больных. Совсем недавно были внесены поправки в текущую инструкцию по медицинскому применению палбоциклиба: теперь данный препарат в сочетании с ингибитором ароматазы может назначаться для лечения местнораспространенного или метастатического ЭР+ / HER2– рака молочной железы в I линии у женщин в пре- или перименопаузе при одновременном назначении агониста релизинг фактора лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Данные изменения являются оправданными на основании исследований, показывающих, что ингибиторы ароматазы с подавлением яичников эффективны для женщин в пременопаузе с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы [19].

В PALOMA-3 были включены женщины с сохранной функцией яичников, получавшие гозерелин. Анализ подгруппы исследования PALOMA-3 показал, что женщины в пременопаузе получили пользу аналогичную той, которая наблюдалась в общей популяции исследования [20]. В связи с этим комбинация палбоциклиб и фулвестрант в качестве второй и последующей линии одобрена независимо от статуса менопаузы.

MONALEESA-7 было первым исследованием, в котором участвовали женщины только в пременопаузе. В этом исследовании III фазы пациентки с ЭР+ / HER2– получали рибоциклиб в первой линии по сравнению с плацебо, а также гозерелин и тамоксифен или нестероидный ИА. Увеличение ВБП, наблюдаемое в группе рибоциклиба, было таким же, как у женщин в постменопаузе в MONALEESA-2 [21].

Ни одно из исследований первой линии не рассматривало активность ингибиторов CDK4 / 6 у женщин в пременопаузе в отсутствии подавления яичников. В исследовании MONARCH-1, посвященном лечению абемациклибом в качестве единственного препарата, женщины были зачислены независимо от их менопаузального статуса. Тем не менее у всех пациенток в анамнезе было прогрессирование по крайней мере после одной линии химиотерапии. Поэтому, вероятно, у женщин в пременопаузе была некоторая степень яичниковой недостаточности, когда они были включены в исследование.

Таким образом, мы считаем обоснованным использование CDK4 / 6-ингибиторов у женщин в пременопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы при условии овариальной супрессии.

Безопасность ингибиторов CDK4 / 6

Ингибиторы CDK4 / 6, как правило, хорошо переносятся. Наиболее распространенные побочные эффекты включают тошноту, диарею, усталость, нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению. Палбоциклиб и рибоциклиб чаще всего вызывают нейтропению (но фебрильная нейтропения встречается не более чем у 1,6 % пациентов), в то время как диарея является наиболее распространенным побочным эффектом абемациклиба, возможно, из-за его большей аффинности к CDK4 по сравнению с CDK6 [22]. Особенностью рибоциклиба также является то, что он чаще приводит к гепатотоксичности, удлинению интервала QT, что требует соответствующего контроля. Среди значимых нежелательных явлений стоит отметить тромбоэмболические осложнения, которые несколько чаще встречались при терапии абемациклибом. Среди редко встречающихся и невыраженных осложнений CDK4 / 6- ингибиторов стоит отметить анемию, тромбоцитопению, тошноту, артралгию, алопецию, сыпь. В исследованиях PALOMA-2, PALOMA-3 не отмечалось снижения мВБП в условиях редукции дозы палбоциклиба при развитии нежелательных явлений, требующих этого. Учитывая разный спектр токсичности препаратов, в ситуациях, когда пациент не переносит одно средство, разумно рассмотреть вопрос перехода на другой ингибитор CDK4 / 6. В табл. 4

Таблица 4

Наиболее значимые нежелательные явления при применении ингибиторов CDK4 / 6 с нестероидными ингибиторами ароматазы в I линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы у больных в менопаузе

Показатель	Исследование PALOMA-2*	Исследование MONALEESA-2**	Исследование MONARCH-3**
Комбинация препаратов	Палбоциклиб + летрозол	Рибоциклиб + летрозол	Абемациклиб + летрозол или анастрозол
Степень тяжести нежелательных явлений	III–IV	III–IV	III–IV
Нейтропения, %	66,5	59,3	21,1
Фебрильная нейтропения***	1,6	1,5	0,3
Диарея, %	1,4	1,2	9,5
Повышение уровня аланинамино-трансферазы, %	0	9,3	7
Повышение уровня аспартатамино-трансферазы, %	0	5,7	3,8
Удлинение интервала QTc (>60 мс от исходного), %***	0	2,7	0
Тромбоэмболические события, %****	0	0	6,1

Примечание: * — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой более 10% за исключением случаев фебрильной нейтропении [23]; **Отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой выше 15% за исключением случаев фебрильной нейтропении, удлинения интервала QTc, тромбоэмболических событий [24, 25]; *** — указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6; **** — значимое нежелательное явление любой степени тяжести. Указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6 [23–25].

Таблица 5

Наиболее значимые нежелательные явления при применении ингибиторов CDK4 / 6 с фулвестрантом у пациенток, получавших предшествующую терапию гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы

Показатель	Исследование PALOMA-3*	Исследование MONALEESA-3***	Исследование MONARCH-2**
Комбинация препаратов	Палбоциклиб + фулвестрант	Рибоциклиб + фулвестрант	Абемациклиб + фулвестрант
Степень тяжести нежелательных явлений	III–IV	III–IV	III–IV
Нейтропения, %	65	53,4	26,5
Фебрильная нейтропения****	1	1	1,3
Диарея, %	0	0,6	13,4
Повышение уровня аланинамино-трансферазы, %	2	8,5	4,1
Повышение уровня аспартатамино-трансферазы, %	3	6	2,3
Удлинение интервала QTc (> 60 мс от исходного), %****	< 1	6,5	0
Тромбоэмболические события, %*****	1	0	2

Примечание: * — отмечены нежелательные явления 1–2 степени тяжести, зарегистрированные не менее чем у 10% пациенток, и все нежелательные явления степени тяжести 3–4 в популяции для анализа безопасности пациенток [26]; ** — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой выше 10% за исключением случаев фебрильной нейтропении, тромбоэмболических событий [28]; *** — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой более 15% за исключением случаев фебрильной нейтропении, удлинения интервала QTc, повышения уровня АСТ, АЛТ [27]; **** — указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6; ***** — значимое нежелательное явление любой степени тяжести. Указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6 [26–28].

и 5 представлены сравнительные данные по частоте встречаемости нежелательных явлений у различных CDK4 / 6-ингибиторов.

Изменение парадигмы гормонотерапии у больных ЭР+ / HER2– раком молочной железы

1. Эндокринная терапия первой линии

Учитывая токсичность нового класса препаратов, очевидную выгоду от добавления их к лечению как в первой, так и в последующих линиях гормонотерапии, возникает разумный вопрос: можно ли добавлять ингибиторы

циклинзависимых киназ только при неэффективности эндокринной терапии в монорежиме, то есть во второй и последующей линиях лечения? К сожалению, на сегодняшний день нет рандомизированных клинических исследований, где бы одной группе к гормонотерапии ингибиторы CDK4 / 6 добавлялись сразу в первой линии, а другой группе — в последующих линиях эндокринной терапии. Поэтому достоверно ответить на поставленный вопрос невозможно. Очевидно лишь то, что добавление препаратов нового класса необходимо пациенткам с люминальным подтипом рака молочной железы на одном из этапов лечения и, по данным клинических исследо-

ваний, наибольший выигрыш в увеличении мВБП мы получаем при добавлении в первой линии гормонотерапии. Препараты хорошо переносятся большинством женщин, и даже без увеличения общей выживаемости увеличение мВБП может отсрочить появление серьезных симптомов заболевания и сохранить качество жизни пациентки.

Комбинация ингибитора CDK4 / 6 с ИА эффективна в том числе для женщин с висцеральными метастазами. От 45 до 60% пациентов, включенных в исследования, имели висцеральное поражение. При подгрупповом анализе эти пациенты получали выгоду от лечения аналогичную той, которая наблюдалась в общей популяции пациентов. Комбинация ингибитора CDK4 / 6 и ИА может рассматриваться даже тогда, когда требуется быстрый ответ опухоли, учитывая высокую частоту объективного ответа (от 50 до 60% в первой линии), но тем не менее химиотерапия также должна использоваться для истинного висцерального криза [29].

2. Эндокринная терапия второй и последующих линий

Если в первой линии не были использованы ингибиторы CDK4 / 6, целесообразно комбинировать их с гормонотерапией второй и последующих линий, так как данный класс препаратов продемонстрировал преимущество добавления к терапии во всех случаях.

Неизвестно, следует ли продолжать применение ингибитора CDK4 / 6 после прогрессирования заболевания, например, изменив гормонотерапию. В настоящее время продолжаются исследования, где пациенты с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, заболевание которых прогрессировало на фоне терапии ингибитором CDK4 / 6 и ИА, получают палбоциклиб и фулвестрант [30] или рандомизированы для получения рибоциклиба и фулвестранта или только фулвестранта [31]. На сегодняшний день при прогрессировании люминального HER2– мРМЖ на гормонотерапии в монорежиме остается доказанной опцией комбинация mTOR-ингибитора эверолимуса в комбинации с экзестаном. И очередность комбинирования эндокринотерапии с ингибиторами m-TOR или CDK4 / 6 во второй и последующих линиях лечения на сегодняшний день неясна.

Предиктивные биомаркеры для ингибиторов CDK4 / 6

Приблизительно 20% пациентов изначально не имеют эффекта от терапии ингибиторами CDK4 / 6, и у всех пациентов в конечном итоге развивается резистентность. Знания о биомаркерах первичной и приобретенной резистентности может дать возможность проведения целенаправленного отбора пациентов для лечения. Несмотря на обширные исследования, положительность рецептора эстрогена остается лучшим предиктивным биомаркером для ответа на ингибиторы CDK4 / 6. В исследование PALOMA-1 / TRIO-18 были включены две когорты пациентов с ЭР+ / HER2– мРМЖ: контрольная группа и группа либо с амплификацией гена циклин-D1, потерей гена p16, либо с обоими биомаркерами. Наличие этих изменений не было связано с повышенной пользой от добавления палбоциклиба. Это

также было подтверждено в PALOMA-2, где уровни экспрессии (как высокой, так и низкой) генов в пути циклина D-CDK4 / 6-Rb не коррелировали с выгодой от применения палбоциклиба [32]. В PALOMA-3 мутации PIK3CA были обнаружены в циркулирующей ДНК, но не предсказывали пользу от палбоциклиба.

Мутации в гене ESR 1, кодирующем рецептор эстрогена-α, обнаруживаются в 25–40% опухолей, которые становятся резистентными к терапии ИА [33, 34]. Но они также не предсказывали эффективность при применении палбоциклиба в PALOMA-3. В MONALEESA-2 польза от рибоциклиба сохранялась независимо от уровня экспрессии белка Rb, Ki-67, p16; уровня экспрессии РНК CDKN2A или CCND1 [35].

Несколько текущих исследований с использованием палбоциклиба и рибоциклиба были специально разработаны для изучения прогностических биомаркеров на основе генов и белков в целях лучшего понимания первичной и приобретенной резистентности. Надеемся, что результаты этих исследований помогут выделить группу больных, которые получают наибольшую выгоду от добавления ингибиторов CDK4 / 6 к гормонотерапии.

Заключение

Ингибиторы CDK4 / 6 меняют подход к лечению пациентов с ЭР+ / HER2– мРМЖ. Они продемонстрировали значительное увеличение показателей выживаемости при использовании их как в первой линии лечения, так и в последующих. Все три ингибитора CDK4 / 6, по-видимому, имеют эквивалентную эффективность, а их несколько разные профили токсичности могут помочь индивидуализировать подход к выбору препарата у конкретных пациентов.

Как выбрать среди этих препаратов, как их сочетать с другими методами лечения, следует ли продолжать применение ингибиторов CDK4 / 6 после прогрессирования заболевания — это в настоящее время наиболее актуальные вопросы. Возможность использования биомаркеров для прогнозирования ответа и потенциальная активность этой группы препаратов не только среди ЭР+ / HER2– метастатического рака молочной железы, но и при других злокачественных новообразованиях являются областями активного исследования.

На сегодняшний день не известно, имеет ли смысл добавлять в неоадьювантное и адьювантное лечение раннего рака молочной железы CDK4 / 6-ингибиторы, а также есть ли выгода в их применении при люминальном подтипе рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2+. В этом направлении ведутся клинические исследования.

Актуальным направлением является и применение ингибиторов CDK4 / 6 с другими классами препаратов помимо антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Доклинические данные свидетельствуют о синергичном эффекте ингибирования CDK4 / 6 и пути PI3K / AKT / mTOR. Например, в исследовании TRINITI-1 комбинируется ингибитор CDK4 / 6 с эверолимусом и экзестаном, публикация данных планируется в 2020 году. Ингибиторы CDK4 / 6 также комбинируются в нескольких клинических

исследованиях с иммунотерапией (анти-PD-1 и анти-PDL-1 препаратами), учитывая данные о том, что ингибиторы циклинзависимых киназ могут повысить антигенную презентацию опухоли [36].

Несомненно, открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла и впоследствии этого появление CDK4 / 6-ингибиторов стало прорывом в лечении ЭР+ / HER2- мРМЖ и изменило парадигму гормонотерапии у данной группы пациенток.

Список литературы

1. А.Д. Капрон, В.В. Старшинский, Г.В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2016 (Заболеваемость и смертность) // Москва, 2018.
2. Curigliano G., Burstein H., Winer E. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 // *Ann Oncol.* 2017; 28 (8): 1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
3. Lombardi-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. // *Breast* 2014; 23 (5): 656–62. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.017.
4. Е.Н. Имянитов, Т.Ю. Семиглазова. Ингибитор циклин-зависимых киназ. Палбоциклиб — новый препарат для лечения метастатического рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2017. — № 4. Том 13. — С. 34–43.
5. José Baselga, M.D., Ph.D., Mario Campone, M.D., Ph.D., Martine Piccart et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — p. 520–529.
6. Е. Лозовская. Нобелевские премии 2001 года. Клеточный цикл: универсальный механизм для дрожжей и человека // *Наука и жизнь*. — 2002. — № 2. — С. 12–139.
7. Susan Combs Scott, Sarah S. Lee, Jame Abraham. Mechanisms of therapeutic CDK4 / 6 inhibition in breast cancer // *Simenars of oncology*. — 2017. — Volume 44, Issue 6 p. 377–432.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, 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: 25–35.
9. Finn RS, Martin M, Ruqo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–36.
10. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2015; 373: 209–19.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425–39.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2016; 375: 1738–48.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC) // *J Clin Oncol.* 2017; 35 (15 suppl): 1038.
14. Dennis J. Slamon, Patrick Neven. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* June 3, 2018.
15. Sara A. Hurvitz et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis // *J Clin Oncol.* 36, no. 15 suppl (May 2018) 1047–1047.
16. Matthew P. Goetz et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+, HER2- advanced breast cancer — Results from the preplanned final PFS analysis // *J Clin Oncol.* DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT040. Published July 2018.
17. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2875–84.
18. Dickler MN, Tolaney SM, Ruqo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR (+)/HER2 (-) metastatic breast cancer // *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 5218–24.
19. Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy // *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2705–11.
20. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results // *Oncologist.* 2017; 22: 1028–38.
21. Tripathy D, Sohn J, Im SA, et al. First-line ribociclib против placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 5–9, 2017. Abstr GS2–05.
22. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical development of the CDK4 / 6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer // *Breast Care (Basel).* 2016; 11: 167–73.
23. Finn R.S., Martin M., Ruqo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *NEJM* 2016; (375): 1925–36.
24. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N Engl J Med* 2016; 375 (16): 1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
25. Goetz M.P., Toi M., Campone M. et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *J Clin Oncol* 2017; 35 (32): 3638–46. PMID: 28968163. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
26. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 425–39. PMID: 26947331. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00613-0.
27. Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen Chia et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // *J Clin Oncol* 2018; 36 (24) 2465–2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
28. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J Clin Oncol* 2017; (25): 2874–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
29. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002747.
30. Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02738866*.
31. Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4 / 6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer (MAINTAIN) // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02632045*.
32. Finn RS, Lui Y, Martin M, et al. Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4 / 6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study // *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2017; San Antonio, TX; Dec 5–9, 2017. P2–09–10.
33. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer // *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2961–8.
34. Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial // *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1310–5.
35. Andre F, Stemmer SM, Campone M, et al. Ribociclib + letrozole for first-line treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy by baseline tumor markers // *Cancer Res.* 2017; 77 (13 suppl): abstr CT045.
36. Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02778685*.

Для цитирования. Вахитова А.А., Орлова Р.В. Ингибиторы циклинзависимых киназ — новый класс препаратов в онкологии. Достижения и перспективы развития при лечении ЭР+ / HER2- рака молочной железы // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия»*. — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 6–14.

