

«Прометей» – выбор оптимальной терапии ЭР+HER2-метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей (обновленные результаты исследования)

Е. И. Коваленко¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) являются общепризнанным стандартом лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (ЭР+HER2- мРМЖ). Данные рандомизированных и наблюдательных исследований доказали высокую эффективность комбинации iCDK4/6 с гормонотерапией (ГТ) как в 1-й, так и в последующих линиях. Интеграция новых препаратов в реальную клиническую практику определяется целым рядом факторов, включая информированность врачей, их личный опыт и субъективные предпочтения, а также финансовое обеспечение и доступность лекарства в конкретном регионе. Для оценки частоты назначения iCDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии ЭР+ HER2- мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также определения факторов и предпочтений врачей, влияющих на их выбор, Национальным обществом онкоммаммологов (НАОМ) был проведен опрос специалистов-онкологов «Прометей». На сайте anketolog.ru с 15 февраля по 30 августа 2023 года проводилось веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. Приглашение к анкетированию разослали по базе данных НАОМ, получено и обработано 112 анкет. Ранее, в 2020 г., с такой же целью на территории Российской Федерации проводился подобный опрос. В данной работе мы представляем результаты обновленного и расширенного опроса и оцениваем изменения, произошедшие за последние 3 года в реальной клинической практике.

Результаты проведенного опроса 2023 года показали, что за последние 3 года среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к iCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах (и даже при угрожающем висцеральном кризе), сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. При прогрессировании заболевания на фоне моноГТ в 1-й линии большинство опрошенных назначают iCDK4/6 во 2-й. Очевидно, что более широкое применение iCDK4/6 связано не только с накоплением клинических знаний и опыта, но и с улучшением лекарственного обеспечения. Тем не менее по-прежнему основными ограничениями к назначению iCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. Необходимо отметить, что 1/5 часть опрошенных не сталкивается с какими-либо ограничениями и широко назначает комбинированную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, CDK4/6 ингибиторы, гормонотерапия, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of optimal therapy for ER+ HER2-metastatic breast cancer (PROMETHEUS): all-Russian analysis of physicians' preferences – updated survey results

E. I. Kovalenko¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (iCDK4/6) are the generally accepted standard of care for the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer (ER+HER2- mBC). Data from randomized and observational studies have proven the high effectiveness of the combination of iCDK4/6 and endocrine therapy (ET) both in the 1st and in subsequent lines. The use of new drugs in real clinical practice is determined by a number of factors, including the awareness of doctors, their personal experience and subjective preferences, as well as financial support and availability in a particular region. To assess the frequency of prescription of CDK4/6, as well as other types of treatment in the 1st-2nd line of therapy for ER+ HER2- mBC in real clinical practice in Russia, as well as to determine the factors and preferences of doctors influencing their choice, the National Association of Oncomammologists (NAOM) conducted a survey "Prometheus" of oncology specialists. From February 15 to August 30, 2023, a web survey of healthcare professionals who treat patients with mBC was conducted on the website anketolog.ru. An invitation to survey was sent out through the NAOM database, 112 questionnaires were received and processed. Earlier, in 2020, the "Prometheus" survey was conducted on the territory of the Russian Federation for a similar purpose. In this paper, we present the results of an updated and expanded survey and evaluate changes that have occurred over the past 3 years in actual clinical practice. The results of a 2023 survey conducted in

the Russian Federation on the choice of early-line therapy for ER+HER2- mBC showed that, compared with the 2020 survey, the level of "trust" in iCDK4/6 has increased among practicing physicians, and the indications for their use have expanded, including visceral metastases (and even pending visceral crisis), the indications for prescribing chemotherapy in the 1st line have narrowed. When using monoET in the 1st line, the majority of respondents prescribe iCDK4/6 in the 2nd line. Obviously, the wider use of iCDK4/6 is associated not only with the accumulation of clinical knowledge and experience in the use of drugs, but also with improved drug supply. However, the main limitations to the use of iCDK4/6 are still insufficient funding and organizational difficulties. However, it should be noted that 1/5 of the respondents do not face any restrictions and widely prescribe combination therapy.

KEYWORDS: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, endocrine therapy, Russian clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Около 60–70% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) относятся к люминальному HER2-негативному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) при отсутствии гиперэкспрессии HER2/neu (HER2-). При данном подтипе гормонотерапия (ГТ) является основой лечения как при раннем, так и при метастатическом РМЖ (мРМЖ). С 2014 года, после консенсусной конференции ABC по лечению мРМЖ, именно ГТ утвердилась в качестве стандарта 1-й линии лечения ЭР+ HER2- мРМЖ у женщин в пре- и постменопаузе при отсутствии признаков висцерального криза, а последовательное применение различных режимов ГТ стало общепринятой практикой [1–4].

Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (иCDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с ЭР+ HER2- мРМЖ. Комбинация иCDK4/6 с ГТ продемонстрировала значимое увеличение частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в первой, так и второй линиях [5–14], а также – в нескольких исследованиях – общей выживаемости (ОВ) [5–10] при удовлетворительной переносимости, что сделало ее стандартом 1-й или 2-й линии лечения. Согласно клиническим рекомендациям, иCDK4/6 можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при *de novo* или рецидивирующем мРМЖ, в 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной гормонорезистентности, у женщин в постменопаузе и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (также в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [2–3]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ в России одобрены три ингибитора CDK 4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно-предлеченных пациенток. Метаанализ, включивший данные 50029 пациенток из 140 исследований II–III фазы, опубликованных с 2000 по 2017 г. и оценивавших эффективность ХТ и ГТ с/без таргетной терапии у женщин в постменопаузе с ЭР+ HER2- мРМЖ, продемонстрировал, что в 1-й и 2-й линиях лечения комбинация иCDK4/6 с ГТ превосходит ГТ по ВБП [15]. Более того, ни один режим ХТ с/без таргетной терапии не имел преимуществ по ВБП над комбинацией CDK4/6+ГТ. Представленный метаанализ в очередной раз подтвердил высокую эффективность CDK4/6-ингибиторов и укрепил их позиции в качестве золотого стандарта 1-й или 2-й линии лечения.

Помимо рандомизированных, про- и ретроспективные мировые наблюдательные исследования по оценке эффективности и безопасности применения CDK4/6 ингибиторов

(в частности, палбоциклиба) в 1–2-й линиях терапии распространенного РМЖ в широкой гетерогенной популяции пациентов из ежедневной клинической практики отметили высокую ЧОО – до 59,9%, медиану ВБП, сопоставимую с таковой в рандомизированных исследованиях – 20–29,4 мес., значимое увеличение ОВ (49,1 vs 43,2 мес., HR 0,76), более редкую необходимость коррекции дозы и неуклонный рост доли назначения комбинированной терапии за счет увеличения доверия специалистов [16–21]. После прогрессирования на фоне иCDK4/6 в 1-й линии вариантами дальнейшей терапии являются: моноГТ другим гормональным агентом, комбинация ГТ с эверолимусом, комбинация алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации PIK3CA, PARP ингибиторы при мутации в генах BRCA1/2 или различные варианты ХТ.

Для оценки подходов к назначению 1-й и 2-й линий лечения ЭР+ HER2- мРМЖ, а также особенностей назначения иCDK4/6 в реальной клинической практике в России в 2023 г. Национальным обществом онкомаммологов (НАОМ) был проведен повторный опрос врачей-специалистов в различных регионах РФ «Прометей: выбор оптимальной терапии ЭР+ HER2- метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей». Ранее, в 2020 г., с этой же целью также проводился первый опрос «Прометей», его результаты и анализ опубликованы ранее [22]. В данной работе мы не только представляем результаты обновленного и расширенного опроса, но и оцениваем изменения, произошедшие за последние 3 года в реальной клинической практике.

Материалы и методы

На территории РФ НАОМ проведен опрос врачей-онкологов по выбору терапии ранних линий ЭР+HER2- мРМЖ.

Целью данного опроса явилась оценка частоты назначения CDK4/6-ингибиторов, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии люминального HER2-негативного мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также факторов и предпочтений врачей, влияющих на их выбор.

Методы. На сайте anketolog.ru с 15 февраля по 30 августа 2023 г. проведено веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. Приглашение к анкетированию разослано по базе данных НАОМ, получено и обработано 112 анкет.

Были заданы следующие вопросы:

1. Специальность?
2. Регион?
3. Место работы?
4. В какой линии терапии вы ожидаете максимальную пользу от назначения ингибиторов CDK4/6 пациентке с люминальным HER2- метастатическим РМЖ?

5. В какой линии терапии вы обычно назначаете ингибиторы CDK4/6 пациентке с люминальным HER2-метастатическим РМЖ в вашей реальной практике?
6. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает комбинации ГТ с ингибиторами CDK4/6 в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
7. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает монотерапию (моноГТ) в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
8. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает ХТ в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
9. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы назначаете моноГТ в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
10. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы назначаете ХТ в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
11. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы предпочитаете назначать CDK4/6 в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
12. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при метастатическом раке de novo?
13. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания на фоне/после завершения адъювантной ГТ тамоксифеном?
14. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания на фоне/ менее чем через год после завершения адъювантной ГТ ингибитором ароматазы?
15. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания более чем через год после завершения адъювантной ГТ ингибитором ароматазы?
16. С вашей точки зрения, что сейчас ограничивает применение комбинации ГТ и ингибитора CDK4/6 в 1-й линии терапии? (Возможно несколько вариантов.)
17. Какой критерий для вас является основным при выборе CDK4/6 ингибитора?
18. Какой части пациенток, находящихся в процессе терапии 1-й линии, вы определяете мутацию PIK3CA?
19. Какой части пациенток при планировании терапии 2-й линии вы определяете мутацию PIK3CA?
20. Какой части пациенток с мРМЖ вы определяете мутацию BRCA?
21. Готовы ли вы продолжить терапию ингибитором CDK4/6 после прогрессирования на 1-й линии терапии иCDK4/6 + ГТ?
22. При завершении ХТ 1-й линии без признаков прогрессирования заболевания готовы ли вы назначить «поддерживающее» лечение комбинацией ингибитора CDK4/6 и ГТ?

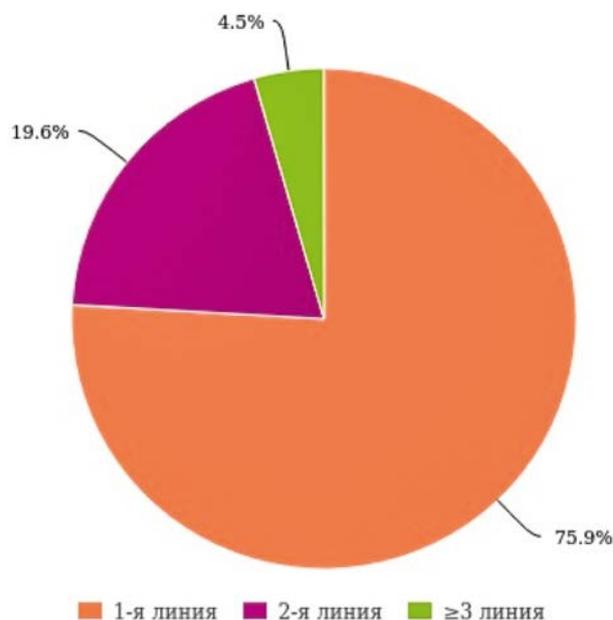


Рисунок 1. Линии назначения CDK4/6-ингибиторов в реальной клинической практике

23. После прогрессирования на 1-й линии терапии комбинацией ингибитора CDK 4/6 и ГТ, при отсутствии признаков висцерального криза, какой вид терапии 2-й линии вы применяете наиболее часто?
24. После прогрессирования на 1-й линии моноГТ, при отсутствии признаков висцерального криза, какой вид терапии 2-й линии вы применяете наиболее часто?

Результаты

Подавляющее число участников опроса (98 %) составили врачи-онкологи, работающие в онкологических диспансерах, остальные 2 % указали в качестве своей специальности «врач-хирург». В опросе участвовали врачи из восьми федеральных округов РФ, в основном (23 %) это были представители Центрального федерального округа.

По мнению большинства специалистов (93 %), максимальная польза от ингибиторов CDK4/6 будет получена при их назначении пациентке с ЭР+ HER2- мРМЖ в 1-й линии терапии (по данным более раннего опроса, в этом были уверены 78 % респондентов) [22]. За последние три года, согласно полученным ответам, удельный вес специалистов, стремящихся назначать иCDK4/6 в 1-й линии, вырос с 35 до 76 % (рис. 1). Несмотря на это, лишь 41 % ответили, что в их реальной клинической практике иCDK4/6 в 1-й линии получает подавляющее большинство пациентов (80–100 %), 38 % врачей сообщили, что иCDK4/6 в 1-й линии получают 50–79 %, а еще у 28 % респондентов – менее 50 % пациентов. В целом, по мнению 79 % опрошенных, комбинированную ГТ в 1-й линии получает большинство пациентов (50 %).

При этом комбинацию иCDK4/6 с ГТ 59 % врачей предпочитают назначать всем пациенткам без висцерального криза (4 % могут назначать комбинированную ГТ при висцеральном кризе/угрожающем висцеральном кризе), 53 % – независимо от возраста, 41 % – независимо от сроков рецидива на фоне адъювантной ГТ (рис. 2).

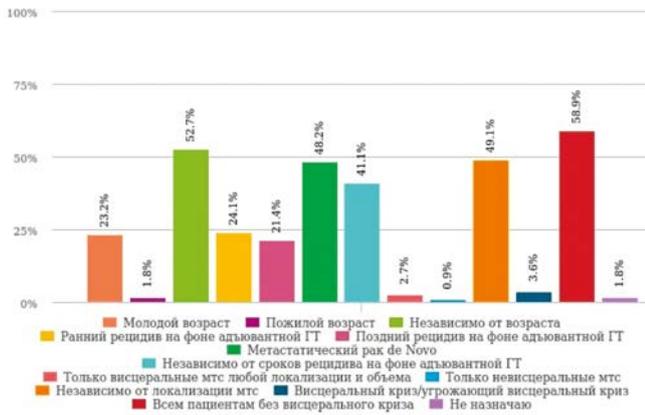


Рисунок 2. Принципы назначения комбинации иCDK4/6 с ГТ 1-й линии

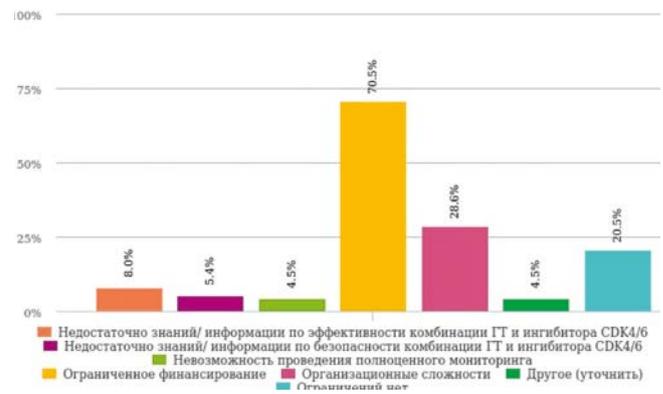


Рисунок 3. Основные ограничения в применении комбинации иCDK4/6 с ГТ

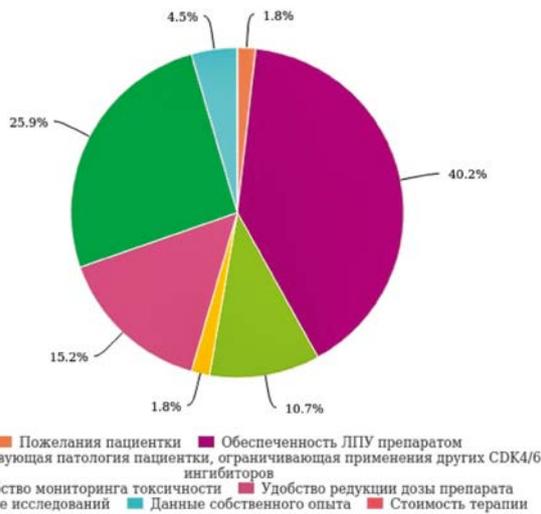


Рисунок 4. Основные критерии выбора иCDK4/6 в клинической практике

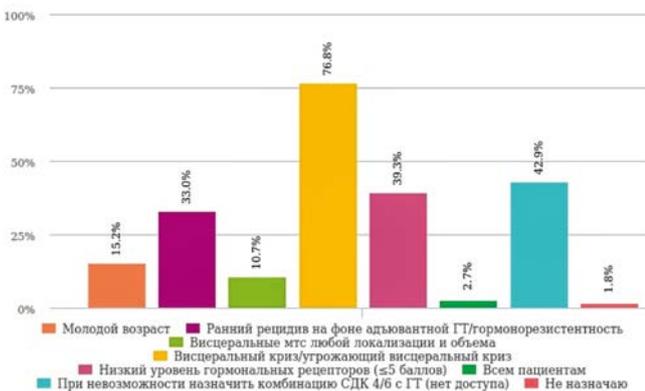


Рисунок 5. Показания к назначению ХТ в 1-й линии

По мнению большинства опрошенных, в настоящее время основными ограничениями для назначения комбинации иCDK4/6 с ГТ являются: ограниченное финансирование (70,5 % респондентов) и организационные сложности (29%). У 20,5 % специалистов никаких ограничений в назначении современного комбинированного лечения нет (рис. 3). В более раннем опросе коллеги отмечали те же проблемы – нерешенные вопросы доступности терапии (44%) и ее стоимость (34%) [22].

Что касается критериев выбора иCDK4/6, то для большинства (40%) имеет значение обеспеченность учреждения

препаратом, 25 % опираются на данные исследований, 15% – на удобство редуциции дозы и 11% – на сопутствующую патологию пациентки (рис. 4).

При выборе гормонального партнера для иCDK4/6 в 1-й линии при метастатическом раке de novo 81 % назначают ингибиторы ароматазы (ИА), их же предпочитают 72 % при прогрессировании на фоне адъювантной ГТ тамоксифеном и 48 % – при прогрессировании более чем через год после завершения адъювантной ГТ ИА. При раннем прогрессировании на фоне ИА или менее чем через год после завершения ИА 94 % выбирают фулвестрант в качестве комбинаторного партнера для иCDK4/6.

МоноГТ в 1-й линии, по данным 55% специалистов, назначается менее чем в 30% случаев, а по мнению 30% – в 30–79%. Поводом к назначению моноГТ является общее тяжелое состояние пациентки (77% ответов), пожилой возраст (64% ответов), только костные метастазы (34%), олигометастатическое поражение (20%), 10% специалистов предпочитают вообще не назначать моноГТ в 1-й линии. ХТ в 1-й линии, по данным 48% опрошенных, получают менее 30% пациентов, еще 20% врачей считают, что ХТ назначается в 30–50% случаев. Показаниями к назначению к ХТ служат: висцеральный криз/угрожающий висцеральный криз (77% ответов), низкий уровень гормональных рецепторов 5 баллов – 39% ответов, ранний рецидив на фоне адъювантной ГТ/гормонорезистентность (33%). Следует отметить, что лишь 15% специалистов считают молодой возраст как таковой поводом к назначению ХТ, 11% врачей в качестве причины такого выбора указывают наличие висцеральных метастазов любой локализации и объема. Еще одним поводом к применению ХТ у 43% врачей может являться невозможность назначить комбинацию иCDK4/6 с ГТ (рис. 5). В опросе 2020 г. поводом для назначения ХТ в 69% случаев являлись висцеральные метастазы, а в 30% – смешанные [22], что говорит о сужении показаний к применению ХТ в настоящее время.

При завершении ХТ 1-й линии без признаков прогрессирования заболевания 70% специалистов назначили бы «поддерживающее» лечение комбинацией иCDK4/6 и ГТ. Что же касается продолжения иCDK4/6 со сменой гормонального партнера после прогрессирования на 1-й линии терапии комбинацией иCDK4/6 и ГТ, 35% готовы продолжить комбинированное лечение, но со сменой и иCDK4/6, и ГТ, тогда как 31% специалистов не считают целесообразным применять подобную лечебную стратегию.

Наиболее частыми вариантами 2-й линии после прогрессирования на иCDK4/6 и ГТ и отсутствии признаков висцерального криза явились: комбинация алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации PIK3CA (53% ответов), эверолимус с экземестаном (21%), моноГТ (11%), ХТ (9%), ингибитор PARP при наличии мутации BRCA1/2 (6%) (рис. 6). В случае если в 1-й линии назначалась моноГТ, то 79% врачей считают необходимым назначить комбинацию иCDK4/6 с ГТ во 2-й линии.

При проведении 1-й линии терапии 33% врачей определяют мутацию PIK3CA у подавляющего большинства (80–100%) своих пациенток, еще 35% – у 50–79% пациенток. При планировании 2-й линии 48% врачей определяют мутацию PIK3CA у 80–100% пациенток и 27% определяют ее в 50–79% случаев. Что же касается BRCA-мутации, то у 80–100% пациенток она определяется практически половиной (47%) респондентов, у 50–79%–28% специалистов, что в целом обеспечивает широкий охват тестирования.

Обсуждение

Таким образом, опрос целевой аудитории 2023 г. (n=112), ответы которой можно считать отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что по сравнению с опросом 2020 г. среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к иCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах, сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. Основными ограничениями к назначению иCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. В то же время необходимо отметить, в некоторых лечебных учреждениях врачи не сталкиваются с какими-либо ограничениями – об этом заявили 20,5% опрошенных.

Как показали рандомизированные клинические исследования, иCDK4/6 эффективны как в 1-й, так и во 2-й и более линиях терапии ЭР+ HER2- мРМЖ, однако большинство экспертов ESMO предпочитают их назначение в 1-й линии, что, вероятно, может обеспечить наибольший выигрыш от новой стратегии [2]. Согласно опросу, большая часть российских специалистов (93%) также уверена, что максимальная польза будет получена при их назначении в 1-й линии, но при этом только около 40% врачей указывают на то, что в их клинической практике 80–100% пациенток получают иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии.

Одним из самых обсуждаемых в настоящее время снова является вопрос, должны ли все без исключения пациентки получать иCDK4/6 в 1-й линии, или эта терапия может быть перенесена во 2-ю линию, особенно если речь идет об ограниченном бессимптомном метастатическом поражении. С одной стороны, все основные исследования демонстрируют выигрыш в ВБП при добавлении иCDK4/6 к ГТ во всех подгруппах, в том числе и у больных только с костными метастазами и у пожилых пациенток [23], а также увеличение ОВ при применении комбинации в 1-й линии по сравнению с моноГТ. С другой стороны, прямых сравнений применения иCDK4/6 в 1-й и во 2-й линиях до недавнего времени не проводилось. В 2023 г. на ASCO были представлены первые результаты академического исследования III фазы SONIA, проведенного группой голландских

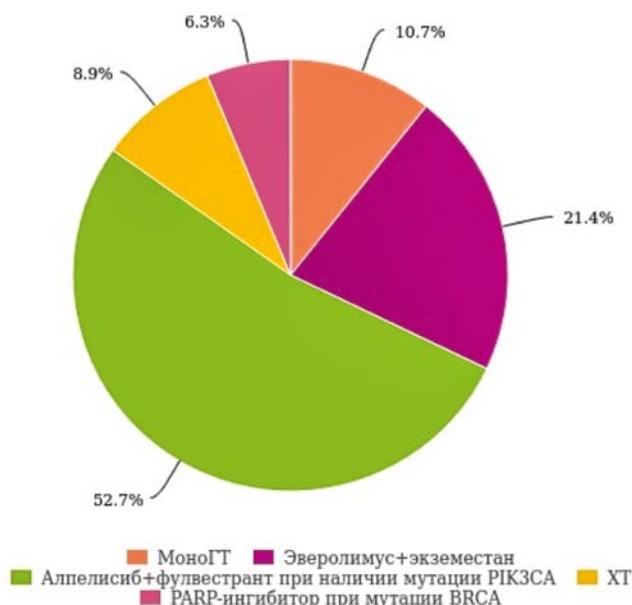


Рисунок 6. Варианты 2-й линии терапии после прогрессирования на комбинации иCDK4/6 с ГТ при отсутствии признаков висцерального криза

коллег, которые как раз попытались ответить на вопрос, есть ли преимущество от применения иCDK4/6 в 1-й линии по сравнению со 2-й [24]. Исследование включило 1050 пациентов в пост- и пременопаузе с мРМЖ de novo или с поздними рецидивами (12 мес) после нео/адювантной ГТ ИА. Пациенты рандомизировались 1:1 на комбинацию иCDK4/6 + ИА в 1-й линии с последующим назначением фулвестранта при прогрессировании или на монотерапию ИА в 1-й линии с последующим назначением иCDK4/6 + фулвестрант при прогрессировании. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до второго прогрессирования заболевания или смерти (ВБП2). Вторичные конечные точки включали ОВ, безопасность, качество жизни и экономическую эффективность. Основным выводом исследования: применение иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии не обеспечивает ни статистически, ни клинически значимого улучшения ВБП2 по сравнению с их применением во 2-й линии, при этом продлевает время приема иCDK4/6 на 16,5 мес., увеличивает токсичность и стоимость лечения [24]. Исследование вызвало волну обсуждений, основным из которых было определить популяцию пациенток, совершенно точно нуждающихся в назначении иCDK4/6 в 1-й линии. По нашему мнению, таковыми являются: пациентки с висцеральными метастазами, нуждающиеся в быстром объективном ответе, молодые пациентки (недопредставлены в исследовании SONIA – 13%), с коротким безрецидивным интервалом после адъювантной ГТ (гормонорезистентные – 18% в исследовании), с мутацией PIK3CA. Возвращаясь к нашему опросу, отражающему реальную клиническую практику в Российской Федерации, где основным препятствием к назначению иCDK4/6 являются ограниченное финансирование (70,5% респондентов) и организационные сложности (29%), можно сказать, что стратегия «сберегания» финансов и переноса иCDK4/6 с 1-й на 2-ю линию в большинстве случаев (у пациенток с гормоночувствительным рецидивом, первично-метастатическим РМЖ при отсутствии массивной опухолевой нагрузки или «ожидаемого» висцерального криза)

может способствовать максимальному охвату пациентов, которым показан этот вид терапии. Согласно полученным данным, 79% врачей назначают комбинацию иCDK4/6 с ГТ во 2-й линии при прогрессировании на моноГТ в 1-й. В случае отсутствия каких-либо финансовых ограничений (20,5% опрошенных) иCDK4/6 назначаются в 1-й линии подавляющему большинству пациентов согласно всем клиническим рекомендациям.

По результатам опроса 2023 г., показания к назначению ХТ в 1-й линии сузились по сравнению с 2020 г., основным поводом к назначению ХТ явился висцеральный криз/угрожающий висцеральный криз (77%), при этом 4% врачей могут назначать комбинированную ГТ при висцеральном кризе/угрожающем висцеральном кризе. По всей видимости, это связано с ростом убежденности в высокой частоте объективного ответа на иCDK4/6, а также с результатами исследования RightChoice, которое показало сравнимую эффективность (ЧОО, частота клинической эффективности (ЧКЭ), время до наступления ответа) и значимое преимущество в ВБП при использовании комбинации рибоциклиб + ГТ по сравнению с комбинированной ХТ у больных в пре/перименопаузе в 1-й линии лечения ЭР+HER2- мПМЖ с агрессивным течением и высоким уровнем гормональных рецепторов (ЭР50%, положительные РП) [25]. По данным подгруппового анализа, у пациенток с висцеральным кризом (n=116) отмечались сопоставимые показатели ЧОО, ЧКЭ и ВБП на комбинации рибоциклиб + ГТ и ХТ [26]. С учетом этих данных, у нелеченных пациентов с высоким уровнем гормональных рецепторов и развивающимся висцеральным кризом комбинация иCDK4/6 с ГТ может в ближайшем будущем вытеснить ХТ из клинических рекомендаций.

Вопрос о добавлении иCDK4/6 к традиционной «поддерживающей» ГТ после завершения ХТ 1-й линии без прогрессирования остается открытым. С учетом того, что так называемое поддерживающее лечение по сути является 2-й линией терапии, а в исследованиях было показано снижение риска прогрессирования при добавлении иCDK4/6 к ГТ в том числе во 2-й линии (MONALEESA-3) [7] и у более предлеченных больных (PALOMA-3) [14], 70% опрошенных специалистов считают поддерживающее лечение комбинацией иCDK 4/6 и ГТ целесообразным.

Целесообразность повторного назначения иCDK4/6 в настоящее время вызывает сомнения. На основании уже проведенных исследований (PACE, PALMIRA, MAINTAIN, наблюдательное исследование с абемациклибом) [27–30] можно сделать вывод о том, что назначение одного и того же иCDK4/6 (в исследованиях – палбоциклиб после палбоциклиба) со сменой гормонального партнера не добавляет эффективности. Применение же другого иCDK4/6 (абемациклиб или рибоциклиб после ранее применявшегося палбоциклиба) обеспечивает мВБП около 5,8–5,3 мес. у предлеченных больных против 2,8 мес. на моноГТ. Эта стратегия отражена в клинических рекомендациях ESMO (повторное назначение возможно при интервале 12 месяцев после предыдущего лечения) [2], но, по нашему мнению, должна рассматриваться индивидуально. По данным нашего опроса 35% специалистов готовы

продолжить комбинированное лечение, но со сменой и иCDK 4/6, и ГТ, а 31% не считают целесообразным применять подобную тактику.

Также по-прежнему вызывает некоторые разночтения вопрос, какой «эндокринный партнер» оптимальнее всего использовать в сочетании с иCDK 4/6 в первой линии – ИА или фулвестрант. На этот вопрос в полной мере ответило прямое сравнительное рандомизированное исследование II фазы PARSIFAL, продемонстрировавшее равную эффективность (ЧОО, ЧКЭ, ВБП) комбинации палбоциклиба с фулвестрантом и палбоциклиба с летрозолом у эндокринно-чувствительных пациенток с ЭР+ HER2- мПМЖ (de novo или рецидив >1 года после окончания адъювантной ГТ) [31, 32]. Данное исследование помогло расставить акценты в отношении 1-й линии терапии: при сохранении гормоночувствительности оптимальной комбинацией является иCDK 4/6 + ИА, а при прогрессировании заболевания на фоне адъювантной ГТ ИА в сроки менее, чем 1 год после ее окончания, первоочередным вариантом выбора становится комбинация с фулвестрантом. Данная стратегия позволяет «сохранить» фулвестрант для последующих линий терапии, в том числе в комбинации с Р1ЗК ингибитором. Наш опрос показал довольно широкий охват пациентов, которым проводится тестирование на поиск таргетных молекулярно-генетических альтераций (мутации Р1К3СА, BRCA) и активное применение таргетной терапии во 2-й линии: комбинацию алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации Р1К3СА назначают 53% врачей, эверолимус с экземестаном – 21%, ингибитор PARP при наличии мутации BRCA1/2 – 6%.

Заключение

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса 2023 года по выбору терапии ранних линий ЭР+HER2- мПМЖ показали, что, по сравнению с опросом 2020г, среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к иCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах (и даже при угрожающем висцеральном кризе), сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. При применении моноГТ в 1-й линии большинство опрошенных назначают иCDK4/6 во 2-й. Очевидно, более широкое применение иCDK4/6 связано не только с накоплением клинических знаний и опыта применения препаратов, но и с улучшением лекарственного обеспечения. Тем не менее по-прежнему основными ограничениями к назначению иCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. Однако необходимо отметить, что 1/5 часть опрошенных не сталкивается с какими-либо ограничениями и широко назначает комбинированную терапию.

Список литературы / References

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomsen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E; European School of Oncology; European Society of Medical Oncology. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014 Oct; 23 (5): 489–502. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009
2. Im SA, Gennari A, Park YH, Kim JH, Jiang ZF, Gupta S, Fadjar TH, Tamura K, Mastura MY, Abesamis-Tiambeng MLT, Lim EH, Lin CH, Sookprasert A, Panyanitikul N, Tseng

- LM, Lee SC, Caguioa P, Singh M, Naito Y, Hukom RA, Smruti BK, Wang SS, Kim SB, Lee KH, Ahn HK, Peters S, Kim TW, Yoshino T, Penfethoudakis G, Curigliano G, Harbeck N. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO Open*. 2023 Jun; 8 (3): 101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541
- NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 2.2024 // электронный ресурс / Дата последнего доступа 13.05.2024.
 - Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2023 [Электронный ресурс <https://www.rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/>] Дата последнего доступа: 13.05.2024. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, 2023 // electronic resource / Last access date 05/13/2024
 - Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019 Jul 25; 381 (4): 307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
 - Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 6; 382 (6): 514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149
 - Slamon DJ, Neven P, Chia S, 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 Aug 20; 36 (24): 2465–2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
 - Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 29; 6 (1): 116–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
 - 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 Sep 1; 35 (25): 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
 - Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul; 19 (7): 904–915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
 - Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
 - Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr; 174 (3): 719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
 - Johnston S, Martin M, DiLeo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 5. Published 2019 Jan 17. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
 - Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, 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 Apr; 17 (4): 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
 - Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct; 20 (10): 1360–1369. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6
 - DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A. Overall Survival for First-Line Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients in US Real-World Clinical Practice. *SABCS2019 Poster P1–19–02.*
 - Waller J, Mitra D, Mycock K, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. *J. Glob. Oncol.* 2019 May; 5: JGO1800239. DOI: 10.1200/JGO.18.00239. PMID: 31050919
 - Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast.* 2019 Feb; 43: 22–27. DOI: 10.1016/j.breast.2018.10.009
 - Rocque G, Blum JL, Montero A, et al. Quality of life in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib in real-world practice settings. Abstract PD 10-03. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2019; San Antonio, TX.
 - De Laurentis M, et al. Poster P3–11–25 Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2019; San Antonio, TX.
 - Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, Layman RM, Cristofanilli M, Torres MA, Curigliano G, Finn RS, DeMichele A. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022 Oct 11; 8 (1): 114. DOI: 10.1038/s41523-022-00479-x
 - Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Болотина Л. В., Стенина М. Б., Орлова Р. В., Мухина М. А. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (3):37–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-37-45>
 - Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Болотина Л. В., Стенина М. Б., Орлова Р. В., Мухина М. А. CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a nationwide analysis of physician preferences («Prometheus») – first survey results. Tumors of the female reproductive system. 2020;16(3):37–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-37-45>
 - Howie L. J., H. Singh, Bloomquist E, et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:36, 3475–3483 <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.08.02217>
 - Gabe S, Sonke, Annemiek Van Ommen – Nijhof, Noor Wortelboer, Vincent van der Noort, Astrid C. P. Swinkels, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017–03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 17, suppl LBA1000; DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
 - Yen-Shen Lu, Ezal Izwadi Bin Mohd Mahidin, Hamdy Azim, Yesim ERALP, Yoon-Sim Yoo, Seock-Ah Im, Julie Rihani, James Bowles, Teresa Delgar Alfaro, Jiwen Wu, Melissa Gao, Khemaies Slimane, Nagi El Saghir. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy [abstract]. In: Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6–10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2023; 83 (5 Suppl): Abstract nr GS1–10.
 - Azim HA, El Saghir NS, Yap YS, Eralp Y, Im S-A, et al. First-line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in aggressive HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of patients (pts) with or without visceral crisis from the phase II RIGHT choice study. *Ann Oncol Abstr.* 402P, Vol. 34, suppl 2, S350–S351, October 2023.
 - Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahfani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024 Mar 21; JCO2301940. DOI: 10.1200/JCO.23.01940
 - Lombardi-Cussac A, Wynne CH, Perello A, Hennequin A, Fernandez A, et al. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+]) human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 41, no. 16, suppl, https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1001
 - Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, et al. Randomized Phase II trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *MAINTAIN Trial.* *J. Clin. Oncol.* 2023 Aug 20; 41 (24): 4004–4013. DOI: 10.1200/JCO.22.02392
 - Wander S. A, Zangardi M, Niemierko A, et al. A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:15, suppl, 1057–1057.
 - Lombardi-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38: 15, suppl, 1007–1007.
 - Lombardi-Cussac A, Pérez-García JM, Bellef-Ezquerria M, Dalenc F, Gil-Gil M, et al. PARSIFAL-LONG: Extended follow-up of hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer patients treated with fulvestrant and palbociclib vs. letrozole and palbociclib in the PARSIFAL study [abstract]. In: Proceedings of the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2023 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2024; 84 (9 Suppl): Abstract nr RF01–03.

Статья поступила / Received 30.05.24
 Получена после рецензирования / Revised 30.05.24
 Принята в печать / Accepted 05.06.24

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО БУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. («Прометей») – выбор оптимальной терапии ЭР+/HER2-метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей (обновленные результаты исследования). *Медицинский алфавит.* 2024; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-7-14>

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at Faculty of Distance Learning of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E. I., Artamonova E. V. The choice of optimal therapy for ER+HER2-metastatic breast cancer (PROMETHEUS): all-Russian analysis of physicians' preferences – updated survey results. *MEDICAL ALPHABET.* 2024; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-7-14>

