

PALOMA 3

*Добавление **палбоциклиба** к гормонотерапии фулвестрантом в рамках метастатического HR+HER2- рака молочной железы (РМЖ) у предлеченных пациенток, ранее получавших гормонотерапию, приводит к значимому улучшению безпрогрессивной выживаемости, а также статистически значимому влиянию **на риск смерти** данной группы пациенток. [1-3]*

Основные моменты

- 521 пациентка с метастатическим раком HR+HER2- РМЖ, прогрессирующим на фоне гормонотерапии (ингибиторы ароматазы и/или тамоксифен), были рандомизированы (2 к 1) для лекарственного лечения по схеме:

- палбоциклиб + фулвестрант ЛИБО
- фулвестрант + плацебо [1-3]

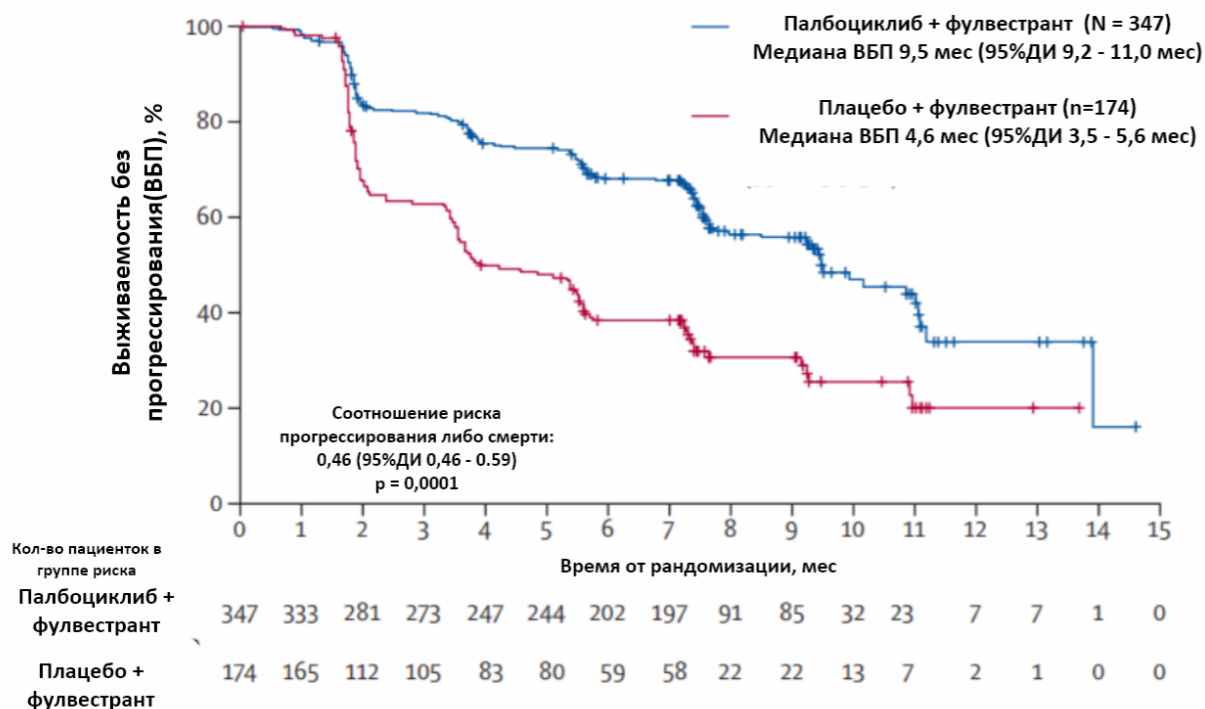
У 46 - 47% пациенток, включенных в исследование, ранее применялась терапия и тамоксифеном и ингибиторами ароматазы.

Почти 80% пациенток получали ранее лечение по поводу метастатического рака молочной железы: 46 - 52% получали терапию в рамках 1 линии, 35 - 40% - в рамках 2 линии [2]

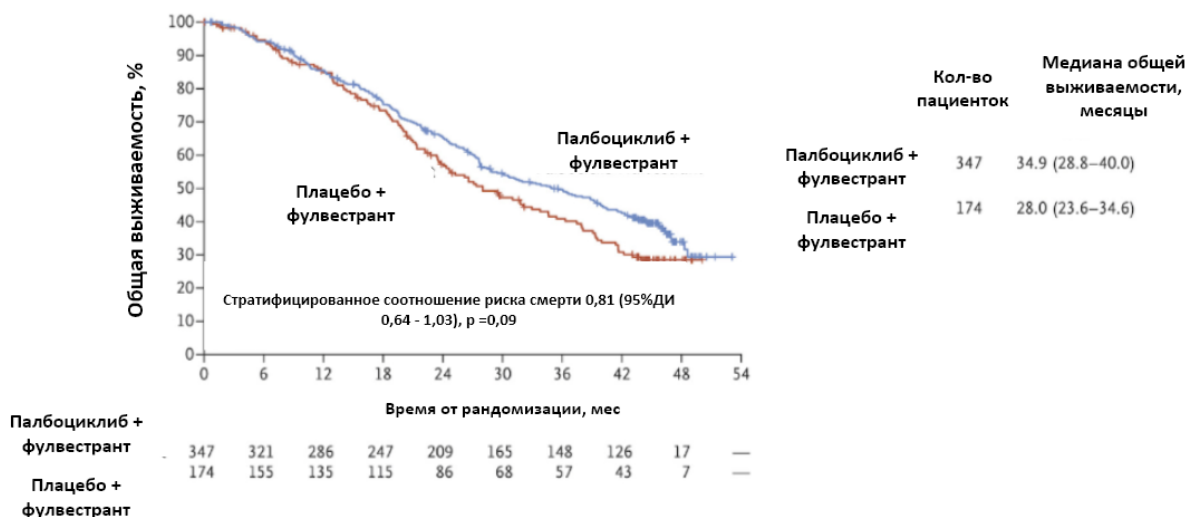
- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - палбоциклиб 125 мг/сут, день 1 - 21, цикл 28 дней
 - фулвестрант 500 мг, каждые 28 дней (первый цикл - 500 мг каждые 2 недели)

При среднем сроке наблюдения около 73 месяцев, добавление палбоциклиба к фулвестранту приводило:

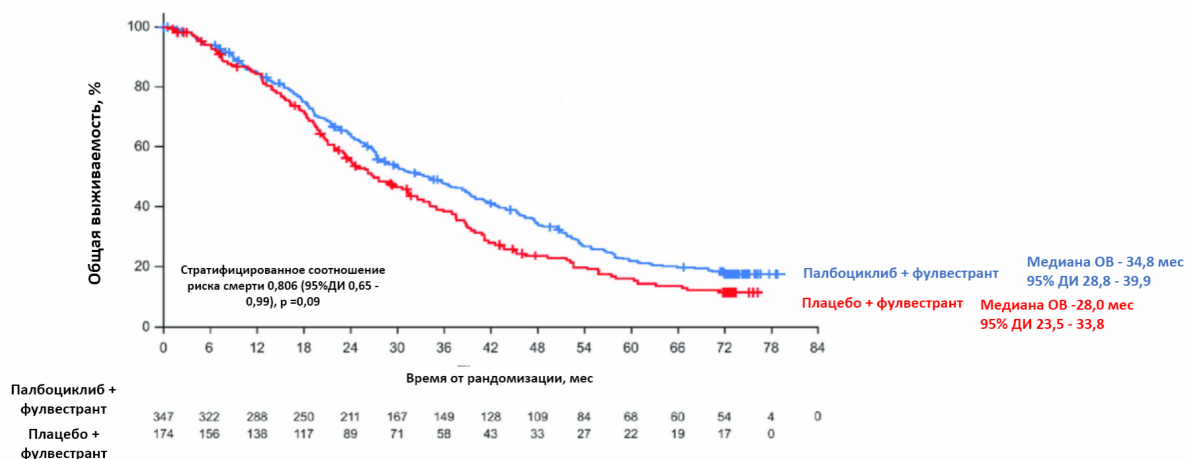
- к улучшению выживаемости без прогрессирования: **9.5 месяцев против 4.6 месяцев** (HR 0.46; 95% ДИ 0.36 - 0.59; P<0.001) в общей популяции [1, 2]



- Ранние результаты исследования (медиана наблюдения - 44,8 месяцев) свидетельствовали о том, что добавление палбоциклиба к фулвестранту приводило лишь к нумерическому росту общей выживаемости пациенток в группе палбоциклиба: **34,9 месяцев против 28,0 месяцев**. Однако, различия в общей выживаемости были статистически незначимыми: HR - 0.814 [95% ДИ, 0.644–1.029]; p=0.0429 [2]



- Лишь по мере **более длительного наблюдения** за пациентками (средний срок - 73 месяца) различия в общей выживаемости достигли статистической значимости. Медианы общей выживаемости оставались прежними. [2]



- Пятилетняя выживаемость составляла 23,3 % против 16,8% в пользу комбинации с палбоциклибом.
- Мутационный статус - а именно статус генов PIK3CA, ESR1 и RB1 - **не влиял** на результаты общей выживаемости
- наибольшее преимущество в общей выживаемости прослеживалось в подгруппе пациенток, которые до включения в исследования не получали химиотерапию:
 - медианы общей выживаемости в данной подгруппе составляли 39, 3 против 29,7 месяцев, $p = 0,008$
 - медианы общей выживаемости в подгруппе пациенток, получавших ранее химиотерапию, были практически одинаковыми: 24,6 против 24,3 месяцев, $p = 0,432$
- Время от рандомизации до первого применения химиотерапии после прогрессирования заболевания составило **17,6 месяцев** (95% ДИ от 15,2 до 19,7) в группе палбоциклиба-фулвестранта по сравнению с **8,8 месяца** (95% ДИ от 7,3 до 12,7) в группе плацебо. группа фулвестранта (отношение рисков 0,58; 95% ДИ от 0,47 до 0,73; $P<0,001$).
 - продолжительность немедленной последующей линии терапии в зависимости от типа лечения была одинаковой в группах палбоциклиб-фулвестрант и плацебо-фулвестрант
- Частота объективного ответа составляла:
 - 24,9% в группе палбоциклиба
 - 9,0% в группе плацебо
- Наиболее частые нежелательные явления при применении палбоциклиба [1]:
 - нейтропения с частотой 81% (65 % 3 - 4 степени по CTCAE 4.0)*
 - анемия с частотой 28% (3% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - тромбоцитопения с частотой 22% (3% - 3 -4 степени по CTCAE 4.0)
 - стоматит с частотой 13% (2% - 3 степени по CTCAE 4.0)

* Согласно существующим данным, фебрильная нейтропения при терапии CDK4/6 - ингибиторами возникает лишь у 1 - 3% пациенток. [5]

** Постмаркетинговый анализ свидетельствует о риске тромбоэмболических осложнений в 3,5 % при применении всех CDK4/6 ингибиторов. Палбоциклиб ассоциируется с умеренным повышением риска венозной тромбоэмболии в сравнении с плацебо: OR - 1.41; 95 ДИ 1.29–1.54 [4]

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- PALOMA 3 стало основанием для вхождения палбоциклиба в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([AOP](#), [RUSSCO](#)) как варианта первой и последующих линий лечения постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы при **прогрессировании заболевания** на фоне лечения тамоксифеном/ингибиторами ароматазы [6-9]

Однако, NCCN не рассматривает схему с палбоциклибом как приоритетную, даже несмотря на то, что 6 - летний апдейт исследования PALOMA 3 свидетельствует о статистически и клинически значимом влиянии на общую выживаемость пациенток.[6] Российские клинические рекомендации МЗ РФ, в свою очередь, в настоящий момент не выделяют более приоритетную схему среди всех вариантов комбинации с CDK4/6 - ингибиторами.[9]

Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления рибоциклиба к гормонотерапии в первой линии лечения, согласно PALOMA 3

- Подтвержденный гистологически и прогрессирующий метастатический гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы, по поводу которого проведена гормонотерапия тамоксифеном и ингибиторами ароматазы, но без CDK4/6 - ингибиторов
- Невозможность приема рибоциклиба либо абемациклиба в комбинации с фулвестрантом, в том числе по причине непереносимости указанных препаратов [3]:
 - печеночная токсичность 3 - 4 степени, сохраняющаяся несмотря на редукции доз препаратов и перерывы в лечении
 - удлинение интервала QT, сохраняющиеся при приеме рибоциклиба после исключения всех факторов и причин данного феномена либо приведшие к развитию жизнеугрожающих аритмий.
 - рецидивирующая диарея 3 - 4 степени на фоне приема абемациклиба, сохраняющаяся либо возобновляющаяся несмотря на редукции дозы препаратов и перерывы в лечении
- Пациентка ранее не получала химиотерапию
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга

- Отсутствие у пациентки неконтролируемых нарушений сердечного ритма и неконтролируемой сопутствующей патологии (в особенности со стороны сердца и печени)
- Статус ECOG 0 -1 (*пациентки с ECOG 2 и выше не включались в исследование*)
- Отсутствие метастатического поражения ЦНС
- Отсутствие симптоматического поражения внутренних органов и висцерального криза - данных о возможности применения палбоциклиба при висцеральном кризе отсутствуют

Библиографический список

1. [Cristofanilli M 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](#)
2. [Cristofanilli M et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clin Cancer Res. 2022](#)
3. [Palbociclib Plus Fulvestrant Maintains Long-Term Overall Survival Benefit in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Oncologist. 2021](#)
4. [Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. Breast Care \(Basel\). 2019](#)
5. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)
6. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)
7. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
8. [Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы, 2021.](#)
9. [Тюляндин С. А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022](#)