

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6 В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Б.Ахраева.¹, М.А.Гафур-Ахунов.²

¹Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического центра Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан,

²Центр Развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.

Для цитирования: © Ахраева Д.Б., Гафур-Ахунов М.А.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6 В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЖКМП.-2025.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 21.02.2025

Одобрена: 05.03.2025

Принята к печати: 05.03.2025

Аннотация: Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) – изменило парадигму лечения пациенток с люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (mPMЖ). В результате исследования у больных эстроген-рецептор положительным Her 2 neu отрицательным mPMЖ, принимающих ингибиторы CDK4/6 в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) в 1 линии показатели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, рибоциклиб.

METASTAZLANGAN SUT BEZI SARATONIDA CDK4/6 INGIBITORLARI BILAN DAVOLASHDA TAJRIBALARIMIZ

Д.Б.Ахраева.¹, М.А.Гафур-Ахунов.²

¹Respublika ixtisoslashtirilgan Onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Tashkent viloyat filiali, Toshkent, O'zbekiston,

²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Tashkent, O'zbekiston.

Izoh: © Axrayeva D.B., Gafur-Axunov M.A.

METASTAZLANGAN SUT BEZI SARATONIDA CDK4/6 INGIBITORLARI BILAN DAVOLASHDA TAJRIBALARIMIZ.KPTJ.-2025-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 21.02.2025

Ko'rib chiqildi: 05.03.2025

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2025

Аннотация: Metastatik sut bezi saratoni HER2-manfiy turida dorilarning yangi sinfi siklinga bog'liq kinaza CDK4/6 ingibitorlari paydo bo'lishi davolash paradigmasini o'zgartirdi. Tadqiqot natijasida birinchi qatorda IA bilan birgalikda CDK4/6 ingibitorlarini qabul qilgan estrogen-retseptorlari-musbat, Her 2 neu-manfiy Metastatik sut bezi saratoni bo'lgan bemorlarda progressiyasiz yashovchanlik ko'rsatkichlari yaxshilandi.

Калит so'zlar: metastatik ko'krak saratoni, CDK4/6 ingibitorlari, palbosiklib, ribosiklib.

OUR EXPERIENCE OF USING CDK4/6 INHIBITORS IN THE THERAPY OF METASTATIC BREAST CANCER

Akhraeva D.B.¹, Gafur-Akhunov M.A.²

¹Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan,

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan.

For situation: © Akhraeva D.B., Gafur-Akhunov M.A.

OUR EXPERIENCE OF USING CDK4/6 INHIBITORS IN THE THERAPY OF METASTATIC BREAST CANCER. JCPM.-2025.P.1.№1-A

Received: 21.02.2025

Revised: 05.03.2025

Accepted: 05.03.2025

Annotation: The emergence of a new class of drugs, cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK 4/6) inhibitors, has changed the paradigm of treatment for patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer (mBC). As a result of the study, patients with estrogen receptor positive Her 2 neu negative mBC receiving CDK4/6 inhibitors in combination with first-line AIs had better progression-free survival (PFS).

Keywords: metastatic breast cancer; CDK4/6 inhibitors; palbociclib, ribociclib.

Актуальность исследований: Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В 2022 г. РМЖ занял второе место в структуре онкологической заболеваемости [1]. В настоящее время РМЖ классифицируют по четырем основным молекулярным подтипам в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР), рецепторов прогестерона (ПР) и статуса рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2): люминальный А и люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный подтипы [2]. Из них доля гормонозависимого или эстрогенрецептор-положительного (ЭР+) люминального А- и В-подтипа РМЖ составляет приблизительно от 60 до 70% [3]. Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) широко используются в рутинной клинической практике при терапии пациенток с люминальным HER2 негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы (mPMЖ). Известно, что все три CDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) увеличивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и в равной степени уменьшали ОР прогрессирования.

Управляемый профиль безопасности является значимым аргументом в пользу выбора тактики применения ингибиторов CDK4/6. [4]. Ингибиторы CDK4/6 связывают 13 Онкология, гематология и радиология Клиническая практика и ингибируют сформированный комплекс CDK4/6 – циклин D, что приводит к гипофосфорилированию белка pRb и уменьшению экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл, вследствие чего клеточный цикл останавливается и клетка переходит в апоптоз [5]. Целью данного исследования было изучение выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы: В исследование включены 43 пациентки с первично метастатическим гормон-рецептор-положительный, HER2-отрицательный (ГР+HER2-) mPMЖ, получавшие рибоциклиб или палбоциклиб в сочетании с ЭТ в 1 линии терапии с 2020 по 2024гг. в Ташкентском областном филиале Республиканского специализированного научно-практического центра Онкологии и Радиологии. Конечной точкой в ретроспективном исследовании являлась оценка ВБП у пациенток, разделенных на группы по биномиальным категориальным признакам:

возраст (≤ 40 и > 40), статус ECOG (0 и ≥ 1), индекс пролиферативной активности Ki-67 (≤ 20 и > 20), статус менопаузы (постменопауза и пременопауза), метастазы в печень (да и нет), метастазы в легкие (да и нет), метастазы в кости (да и нет), метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) (да и нет), нежелательные явления (НЯ) (да и нет). (таблица 1) Для представления количественной характеристики – количества месяцев до прогрессирования – использовалась медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни, t-критерия Уэлча и t-критерия Стьюдента. Оценка функции ВБП у пациенток проводилась по методу Каплана – Мейера. Анализ ВБП у пациенток проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Таблица 1.

Прогностические факторы в оценке проведения лечения метастатического рака молочной железы.

| Фактор | Категория | Абс. | % |
|--------------------|---------------|------|------|
| Возраст | ≤ 40 | 6 | 14,0 |
| | > 40 | 37 | 86,0 |
| ECOG | 0 | 4 | 9,3 |
| | ≥ 1 | 39 | 90,7 |
| Ki 67 | ≤ 20 | 19 | 44,2 |
| | > 20 | 24 | 55,8 |
| Статус менопаузы | Постменопауза | 30 | 69,8 |
| | Пременопауза | 13 | 30,2 |
| Метастазы в печень | Да | 23 | 53,5 |
| | Нет | 20 | 46,5 |
| Метастазы в костях | Да | 30 | 69,8 |
| | Нет | 13 | 30,2 |
| Метастазы ЦНС | Да | 2 | 4,7 |
| | Нет | 41 | 95,3 |
| НЯ | Да | 23 | 53,5 |
| | Нет | 20 | 46,5 |

Результаты: В анализ были включены 43 пациентки в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст 55 лет). У 27 (62,8%) из 43 пациенток наступило прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии. Медиана ВБП составила 16 месяцев. Исследуемая группа была разделена на категории. Большинство пациенток были старше 40 лет (32/43, 86%); статус ECOG ≥ 1 регистрировался у 39/43 (90,7%) пациенток. 30 из 43 (69,8%) пациенток получили

терапию палбоциклибом в сочетании с ЭТ; 13 из 43 (30,2%) рибоциклиб в сочетании с ЭТ. 38 из 43 (88,4%) пациенток имели множественное метастатическое поражение, 5 из 43 (11,6%) одиночные метастазы. Проведен статистический анализ влияния показателя на прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии. Обнаружено, что пациентки с метастазами в костях получают преимущество в показателе времени до прогрессирования заболевания на фоне проводимой терапии ($p < 0,041$). Такие факторы, как возраст, ECOG, метастазы в легких, метастазы в ЦНС, линия терапии и НЯ не оказали значимого влияния на время до прогрессирования. Анализ ВБП показал, что значимое различие в медианах было достигнуто только в подгруппе пациенток, разделенных по признаку наличия/отсутствия метастазов в костях: медиана ВБП в подгруппе без метастазов в костях составила 14,0 месяца (95% допустимый интервал (ДИ): 8,00–22,00), медиана ВБП в подгруппе с метастазами в костях не была достигнута ($p = 0,026$).

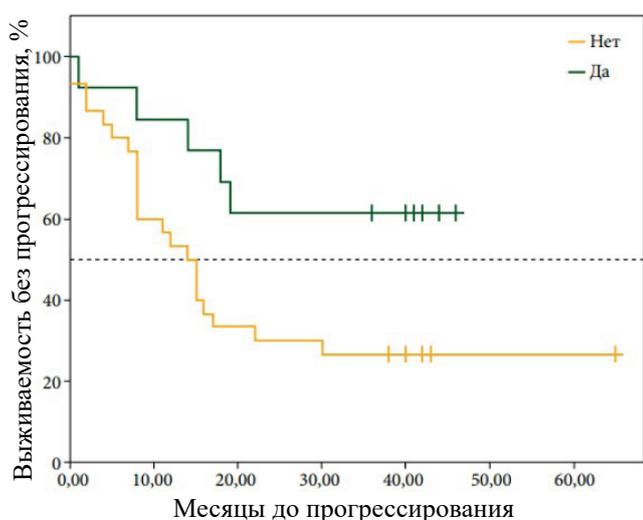


Рисунок 1. Кривые Каплана – Мейера: выживаемости без прогрессирования в зависимости от метастазов РМЖ в кости.

Выводы: Проведенный анализ показал, что у пациенток с гормон-рецептор-положительный, HER2-отрицательный - распространенным РМЖ с метастазами в костях при приеме рибоциклиба в сочетании с ЭТ время до прогрессирования и медиана ВБП достоверно больше, чем у пациенток без костных метастазов.

Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринной терапией стало значимым достижением в лечении пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. В проведенном исследовании медиана выживаемости

без прогрессирования составила 16 месяцев, что подтверждает эффективность данной терапии. Выявлено, что наличие костных метастазов является благоприятным прогностическим фактором, так как у пациенток с поражением костей медиана ВБП не была достигнута, тогда как в группе без костных метастазов она составила 14 месяцев ($p = 0,026$). Другие факторы, такие как возраст, статус ECOG, метастазы в лёгких или ЦНС, а также наличие нежелательных явлений, не оказали значимого влияния на продолжительность ВБП.

Таким образом, ингибиторы CDK4/6 в сочетании с эндокринной терапией демонстрируют высокую эффективность и управляемый профиль безопасности, что делает их стандартом первой линии лечения у пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации схем терапии и выявления дополнительных предикторов эффективности лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Breast Source. (2022). Globocan 2022. World Health Organization. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., et al. (2011). Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 22(8), 1736–1747.
3. Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., et al. (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295(21), 2492–2502.
4. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., et al. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31(12), 1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
5. Yamamoto-Ibusuki, M., Arnedos, M., & André, F. (2015). Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer. *BMC Medicine*, 13, 137.

Информация об авторах:

© АХРАЕВА Д.Б.- врач химиотерапевт Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического центра Онкологии и Радиологии, ассистент кафедры Онкологии Центра Развития профессиональной квалификации медицинских работников. PhD. г.Ташкент, Узбекистан.

© ГАФУР-АХУНОВ М.А.- заведующий кафедрой Онкологии Центра Развития профессиональной квалификации медицинских работников. доктор медицинских наук, профессор. г.Ташкент, Узбекистан.

Muallif haqida ma'lumot:

© AXRAYEVA D.B.- Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Toshkent viloyati filiali kimyoterapevt shifokori, Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi onkologiya kafedrasida assistenti, PhD. Toshkent sh., O'zbekiston.

© GAFUR-AXUNOV M.A. -Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi onkologiya kafedrasida mudiri. Tibbiyot fanlari doktori, professor. Toshkent sh., O'zbekiston.

Information about the authors:

© AKHAYEVA D.B.- chemotherapist of the Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, assistant of the Oncology Department of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers. PhD. Tashkent sh., Uzbekistan.

© GAFUR-AKHUNOV M.A. - Head of the Department of Oncology of the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tashkent sh., Uzbekistan.