

# Клинические аспекты применения рибоциклиба

**А.А. Маркович**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-5548-1724, e-mail: a-markovich@yandex.ru

**М.В. Калугин**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8281-5646, e-mail: okelmd@gmail.com

**О.О. Гордеева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8266-0218, e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**М.Ж. Якубова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0417-7028, e-mail: yak9090@mail.com

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>2</sup> Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

## Резюме

Метастатический люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы остается одной из наиболее часто встречаемых патологий в онкологической практике. На сегодняшний день это заболевание остается неизлечимым. Стандартной терапией выбора диссеминированных больных долгое время оставалась эндокринотерапия. Поиск новых эффективных препаратов, разработка стратегий, способных преодолеть первичную и вторичную резистентность к гормонотерапии, показал, что группа CDK4/6-ингибиторов способна улучшить не только непосредственные результаты лечения, но и повлиять на общую выживаемость больных, что было продемонстрировано в ряде исследований III фазы. Наряду с этим, применение CDK4/6-ингибиторов улучшает качество жизни, позволяет сохранить профессиональную и социальную активность, что имеет большое значение для долгосрочных перспектив. Ввиду того, что комбинация эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами на сегодняшний день является новым стандартом терапии у пациенток с люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы, принципиально важным является умение использовать данную терапию в повседневной клинической практике. Умение применять инновационные лекарственные препараты в клинической практике и управление токсичностью режимов всегда требуют особо пристального внимания. В данной статье представлен обзор данных по эффективности рибоциклиба на основе регистрационных исследований III фазы. Также представлен собственный клинический опыт, демонстрирующий возможность использования новой группы препаратов у пациенток как в пре-, так и постменопаузе. Разобраны вопросы, касающиеся модификации режима в связи с токсичностью терапии, в частности, нейтропении и гепатотоксичности. Показана возможность управления нежелательными явлениями с сохранением длительного эффекта без потери качества жизни.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокринотерапия, гормонорезистентность, висцеральный криз, CDK4/6, рибоциклиб, выживаемость, качество жизни, токсичность, нейтропения, Г-КСФ, гепатотоксичность, дексаметазон

**Для цитирования:** Маркович А.А., Калугин М.В., Гордеева О.О., Якубова М.Ж. Клинические аспекты применения рибоциклиба. *Медицинский совет*. 2020;(9):44–56. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-44-56.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical aspects of the use of ribociclib

**Alla A. Markovich**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-5548-1724, e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Maxim V. Kalugin**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8281-5646, e-mail: okelmd@gmail.com

**Olga O. Gordeeva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8266-0218, e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**Mariam Zh. Yakoobova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0417-7028, e-mail: yak9090@mail.com

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Oncology Dispensary; 6, Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

## Abstract

Luminal metastatic HER2-negative breast cancer remains one of the most common cancers in oncological practice. This disease still remains incurable. Endocrine therapy remained the standard therapy of choice for disseminated patients for a long time. The search for new effective drugs, development of strategies that can overcome primary and secondary resistance to endocrine therapy has shown that the CDK4/6-inhibitors group can improve not only the short-term treatment outcomes, but also affect the overall survival of patients, which has been demonstrated in a number of phase III studies. Along with that, the use of CDK4/6 inhibitors maintains a good quality of life, allows patients to maintain professional and social activities, which is of great importance for long-term prospects. Given that the endocrine therapy combined with CDK4/6-inhibitors today is the new standard of therapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer, knowing how to use this therapy in daily clinical practice is crucial. Know and apply innovative drugs in clinical practice and the management of regimen toxicity always my work demands close application. This article provides an overview of the data on the efficacy of ribociclib based on phase III registration studies. It also presents its own clinical experience demonstrating the feasibility of using a new group of drugs in patients both in pre- and postmenopausal women. The authors discussed the issues related to the modification of the regimen due to the toxicity of therapy, in particular, neutropenia and hepatotoxicity. They also showed the possibility of managing adverse events with the preservation of a long-term effect with no loss in quality of life.

**Keywords:** breast cancer, endocrine therapy, endocrine resistance, visceral crisis, CDK4/6, ribociclib, survival, quality of life, toxicity, neutropenia, g-CSF, hepatic toxicity, dexamethasone.

**For citation:** Markovich A.A., Kalugin M.V., Gordeeva O.O., Yakoobova M.Zh. Clinical aspects of the use of ribociclib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):44–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-44-56.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующей онкологической патологией среди женского населения как в РФ, так и во всем мире [1, 2]. По данным статистического анализа в 2018 г., РМЖ занял второе место по заболеваемости, уступив только раку легкого [3]. На момент постановки диагноза около 8% первичных больных уже имеют метастазы, а среди ранних форм почти у 1/3 больных после проведенного радикального лечения развивается прогрессирование. В настоящее время метастатический рак (мРМЖ) молочной железы остается хроническим заболеванием. Выбор оптимальной тактики лечения при мРМЖ основан на молекулярно-биологических характеристиках опухоли, таких как определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2-статуса, а также оценке распространенности болезни, локализации метастазов, сроках безрецидивного промежутка, вариантах предшествующей терапии и ряде других клинических характеристик [4].

Наиболее часто встречаемыми являются люминальные подтипы рака молочной железы, основой в лекарственном лечении которых является применение эндокринотерапии. Недавно проведенный метаанализ показал, что медиана общей выживаемости (ОВ) в группе гормонотерапии при лечении мРМЖ была выше по сравнению с химиотерапией, однако статистически достоверная разница не была достигнута (60,78 мес. против 49,64 мес., 95% CI 0,863–1,030,  $p = 0,19$ ) [5]. Также в ряде исследований подтверждено, что гормонотерапия в лечении люминальных подтипов мРМЖ по эффективности сопоставима с химиотерапией, а в некоторых случаях даже превосходит ее.

Поэтому с учетом лучшей переносимости логичными были выводы о том, что последовательное назначение эндокринотерапии при люминальных подтипах мРМЖ является предпочтительным высокоэффективным вариантом лечения, направленным на длительный и безопасный контроль заболевания [6].

Данные исследований предыдущих лет расширили арсенал лекарственных препаратов и позволили внедрить в практику ингибиторы ароматазы, применение которых увеличило медиану времени без прогрессирования (мВБП) до 13 мес. по сравнению с тамоксифеном (мВБП от 6 до 8 мес.) [7–9]. Затем эндокринотерапия фулвестрантом в 1-й линии лечения мРМЖ дала выигрыш в отношении мВБП и составила 16,6 мес. по сравнению с 13,8 мес. в группе ингибиторов ароматазы (ОР 0,797, 95% ДИ 0,637–0,999,  $p = 0,0486$ ) с наибольшим выигрышем в подгруппе невисцеральных метастазов, у которых выживаемость без прогрессирования достигла 22,3 мес. против 13,8 мес. в группе ИА: ОР 0,59 (95% ДИ 0,42–0,84) [10, 11].

Но несмотря на впечатляющие результаты по непосредственной эффективности новых препаратов для эндокринотерапии, ни в одном из вышеперечисленных исследований не было получено статистически значимого увеличения общей выживаемости (ОВ), которая в среднем составляет 37 мес. [12].

Основной причиной прогрессирования люминальных подтипов РМЖ является гормонорезистентность, которая, в свою очередь, подразделяется на первичную и вторичную (приобретенную). Первичная гормонорезистентность характеризуется прогрессированием в течение первых двух лет проведения адъювантной гормонотерапии или в течение 6 мес. любой линии гормонотерапии, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная гормонорезистентность, в свою очередь, заключается в прогрессировании в течение следующих после первых двух лет адъювантной гормонотерапии и до 1 года после ее окончания, а также в прогрессировании после первых 6 мес. применения какой-либо линии гормонотерапии мРМЖ [13].

В плане развития долгосрочных перспектив предпринимался поиск новых препаратов и разработка стратегий, способных преодолеть первичную и вторичную резистентность к гормонотерапии и не только улучшить непосредственные результаты лечения, но и повлиять на общую выживаемость пациенток.

Одной из показавших свою эффективность в отношении эндокринорезистентного гормонопозитивного (РЭ+) мРМЖ стала комбинация экземестана с ингибитором mTOR эверолимусом. Данная стратегия, по сравнению с монотерапией экземестаном, достоверно увеличила медиану выживаемости без прогрессирования, которая составила 10,6 мес. против 4,1 мес. соответственно (ОР 0,36; 95% ДИ, 0,27–0,47;  $p < 0,001$ ), однако комбинированная терапия не повлияла на увеличение ОВ [14].

Прорывом в лечении РЭ+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклин-зависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Было установлено, что гиперактивация CDK4/6 и взаимодействие с циклинами D-типа приводят к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы pRB с последующим высвобождением ранее заблокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации ДНК (S) и итоговой клеточной прогрессии [15]. Было установлено, что для гормонопозитивного рака молочной железы наиболее распространенным путем активации клеточной прогрессии является CDK4/6+Rb-путь, и повышение активности CDK4/6 происходит посредством других путей, в свою очередь ассоциированных с резистентностью к гормонотерапии.

Открытие патогенеза данных сигнальных путей и возможность воздействовать на CDK4/6 позволили создать ряд принципиально новых таргетных препаратов для лечения РЭ+ мРМЖ, одним из которых является рибоциклиб.

## РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОЦИКЛИБА

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы MONALEESA-2 оценивалась комбинация рибоциклиба с летрозолом в сравнении с группой «летрозол + плацебо» в первой линии лечения у женщин в менопаузе с диссеминированным РЭ+ HER2-негативным раком молочной железы. Из

668 женщин, включенных в исследование, 334 были рандомизированы в группу рибоциклиба и летрозол и 334 – в группу «летрозол + плацебо». Первичной конечной целью исследования было ВБП.

Положительный эффект терапии наблюдался в обеих когортах уже при первой оценке динамики опухолевого поражения на 8-й нед. лечения в виде уменьшения размеров очагов у 76% пациентов в группе «рибоциклиб + летрозол» против 67% в группе «плацебо + летрозол», что подтвердило и быстрый эффект противоопухолевой терапии [16].

Число объективных ответов для пациентов в группе «рибоциклиб + летрозол» было выше и составило 42,5% против 28,7% ( $p = 9,18 \times 10^{-5}$ ) соответственно и 54,5% против 38,8% ( $p = 2,54 \times 10^{-4}$ ) для пациенток с измеряемыми проявлениями заболевания [16].

Медиана ВБП в группе «рибоциклиб + летрозол» достигла 25,3 мес. (95% ДИ 23,0–30,3) против 16 мес. (95% ДИ 13,4–18,2) в группе «летрозол + плацебо» (ОР 0,568; 95% ДИ 0,457–0,704;  $p = 9,63 \times 10^{-8}$ ) [16].

При оценке данных ОВ медиана в группе «рибоциклиб + нестероидные ингибиторы ароматазы (НСИА)» не достигнута, в то время как в группе «летрозол + плацебо» составила 33 мес. (ОР 0,746 (0,517–1,078)).

Основными побочными явлениями были нейтропения (74,3%), тошнота (51,5%), общая слабость (36,5%) и диарея (35,5%).

В другом крупном рандомизированном исследовании 3-й фазы MONALEESA-3 участвовало 726 постменопаузальных женщин с HR+HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавших комбинированную терапию рибоциклибом и фулвестрантом ( $n = 484$ ) по сравнению с группой применяющих только фулвестрант ( $n = 242$ ) в 1-й или во 2-й линии лечения [17]. Первичной конечной точкой в исследовании также была ВБП.

При анализе данных было показано увеличение медианы ВБП в группе фулвестранта с рибоциклибом по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 20,5 против 12,8 мес., снижение риска прогрессирования составило 41% (ОР = 0,593,  $p < 0,0001$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания среди пациентов, получавших лечение в первой линии, составила 33,6 мес. (95% ДИ, 27,1–41,3) в группе рибоциклиба и 19,2 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ, 0,42–0,72) в группе плацебо. У пациенток, получивших лечение во 2-й линии терапии, различия также были статистически значимы: 14,6 мес. против 9,1 мес. (ОР 0,57 (95% CI, 0,44–0,74)) [17, 18]. Показатели объективного ответа также были значимо выше в группе с рибоциклибом: 32,4 против 21,5% ( $p < 0,001$ ) [17], а эффект от терапии был зафиксирован к 8-й нед. лечения.

Оценка общей выживаемости при медиане наблюдения в 42 мес. составила 57,8% (95% ДИ, 52,0–63,2) в группе рибоциклиба и 45,9% (95% ДИ, 36,9–54,5) в контрольной группе (ОР = 0,72; 95% ДИ, 0,57–0,92;  $p = 0,00455$ ) [18]. В группе комбинированной терапии ОВ не была достигнута по сравнению с 40 мес. в группе с фулвестрантом ( $p < 0,01$ ). У получавших терапию в 1-й линии лечения медиана ОВ также не была достигнута в группе с рибоци-

клибом против 45,1 мес. в контрольной группе (ОР 0,700 [95% ДИ, 0,479–1,021]). Эффективность лечения отмечена и во 2-й линии лечения: медиана ОВ составила 40,2 против 32,5 мес. соответственно (ОР, 0,730 [95% ДИ, 0,530–1,004]) [19]. При подгрупповом анализе было показано, что выигрыш в терапии рибоциклибом имели пациентки вне зависимости от возраста, неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, наличия костных или висцеральных метастазов.

Относительно новым показателем эффективности стало определение времени до последующего проведения химиотерапии: медиана времени до последующего назначения химиотерапевтических агентов составила 29,5 мес. в группе фулвестранта, в то время как в группе комбинированной эндокринотерапии медиана не была достигнута (ОР = 0,696) [19].

Нежелательные явления в исследовании MONALEESA-3 были полностью идентичны предшествовавшим исследованиям с CDK4/6-ингибиторами; в группе с рибоциклибом частота выявления нейтропии 3-й и 4-й ст. составила 57,1 и 0,8%; частота гепатотоксичности 3-й и 4-й ст. – 13,7 и 5,8% соответственно; частота удлинения QT-интервала – 3,1 против 1,2%. Редукция дозы рибоциклиба потребовалась у 39% пациенток, что, однако, не повлияло на результаты лечения [20].

В крупном международном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы MONALEESA-7 оценивалась эффективность и безопасность эндокринотерапии в сочетании с рибоциклибом у больных пре- и перименопаузального возраста с РЭ+ HER2-метастатическим РМЖ [21]. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие терапию ингибиторами ароматазы или тамоксифеном на фоне овариальной супрессии гозерилином 3,6 мг 1 раз в 28 дней в сочетании с рибоциклибом ( $n = 355$ ) или в комбинации с плацебо ( $n = 337$ ). Допускалось применение гормональной или химиотерапии как в нео- или адъювантном режиме, так и одной линии химиотерапии по поводу метастатической болезни. Первичной конечной точкой в исследовании было ВБП.

При анализе данных отмечено существенное увеличение ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб, по сравнению с контрольной группой – 23,8 против 13,0 мес. (ОР 0,55, 95% ДИ 0,44–0,69;  $p < 0,0001$ ). Наибольший выигрыш достигнут в группе получавших комбинацию рибоциклиба с ингибиторами ароматазы – 27,5 мес. против 13,8 мес. (ОР 0,57, 95% ДИ 0,44–0,74), а также получавших только терапию ИА. В группе тамоксифена в сочетании с рибоциклибом тоже показано увеличение ВБП: 22,1 мес. против 11 мес. в группе тамоксифена (ОР 0,59, 95% ДИ 0,39–0,88) [21].

Объективный ответ был выше в группе рибоциклиба в сочетании с гормонотерапией и составил 41%, в группе только гормонотерапии – 30% ( $p = 0,00098$ ). При этом наблюдалось увеличение частичных ответов до 39% против 28% соответственно. Наблюдался выигрыш в показателях ВБП как в отношении висцеральных метастазов в группе рибоциклиба по сравнению с только ГТ – 23,8 мес.

- **Рисунок 1.** МРТ молочных желез с в/в контрастированием от 17.05.2019, оценивающий распространенность очага в правой молочной железе
- **Figure 1.** Breast contrast-enhanced MRI assessed the prevalence and characteristics of malignant lesion in the right breast, 17.05.2019



против 10,4 мес. ( $p = 1,39 \times 10^{-6}$ ) соответственно, так и в отношении невисцеральных метастазов: 27,5 мес. против 19,3 ( $p = 0,02$ ) соответственно [22].

Общая выживаемость в группе рибоциклиба была достоверно больше и характеризовалась снижением относительного риска смерти на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,54–0,95). При медиане наблюдения 42 мес. оставались живыми 70,2% пациенток, получавших CDK4/6-ингибитор против 46% в группе моноэндокринотерапии. Медиана ОВ у пациенток в группе комбинированной эндокринотерапии не была достигнута, в то время как в группе гормонотерапии + плацебо составила 40,9 мес. (ОР 0,71 (95% ДИ, 0,54–0,95;  $p = 0,00973$ )). При анализе подгрупп медиана ОВ не достигнута в группе пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы, против 40,7 мес. в группе «плацебо + ИА» (ОР 0,70 (95% ДИ, 0,50–0,98)) [23]. Выигрыш по показателям ОВ был продемонстрирован во всех подгруппах и не зависел от возраста пациенток, локализации метастазов, а также наличия химиотерапии по поводу мРМЖ [23, 24].

Было отмечено увеличение показателя времени до назначения химиотерапевтического лечения: в группе комбинированной эндокринотерапии медиана времени не достигнута против 36,9 мес. в группе моноэндокринотерапии [23]. Основными нежелательными явлениями 3-й или 4-й ст. были нейтропения – 63,5% пациентов в группе рибоциклиба и 4,5% в группе плацебо, гепатотоксичность – 11% против 6,8% соответственно и удлиненный интервал QT – 1,8% против 1,2% соответственно.

Далее будет представлен клинический опыт применения рибоциклиба и гормонотерапии в различных линиях лечения метастатического рака молочной железы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка Л. 1978 г. р., на момент постановки диагноза 41 год. Диагноз «рак правой молочной железы T3N1M1, метастазы в подмышечных лимфоузлах, легких, печени и костях».

В анамнезе 22.11.2016 – перелом шейки бедра, по поводу чего по месту жительства выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через 6 мес. появился надсадный кашель, который не проходил от стандартного антибактериального и симптоматического лечения и усиливался в динамике. В мае 2019-го самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе (рис. 1).

По месту жительства проведена биопсия правого подмышечного лимфоузла. По данным гистологического исследования – метастаз инфильтративного рака молочной железы. ИГХ: РЭ 75%, ПР 25%, HER2 neu 0, Ki67 55%.

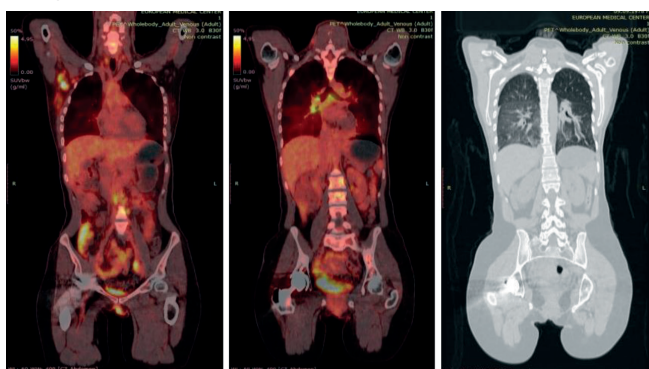
Обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где 14.10.2019 была проведена Сор-биопсия правой молочной железы. По данным гистологического исследования – кусочки ткани молочной железы с разрастанием долькового инфильтративного рака G2. ИГХ: РЭ 80%, ПР 80%, HER2 0, Ki67 50%.

По данным обследования ПЭТ КТ от 22.10.2019 – опухоль правой молочной железы, метастазы в регионарные лимфоузлы, поражение плевры, инфильтрация легких, метастазы в печени, костях (рис. 2).

Учитывая первичную консультацию гематолога по месту жительства и подозрение на миелодиспластический синдром, 16.09.2019 выполнена трепанбиопсия подвздошной кости. По данным гистологического исследования костный мозг представлен тремя ростками кровотока неравномерной клеточности. В двух межбалочных

- **Рисунок 2.** Данные ПЭТ-КТ от 22.10.2019

- **Figure 2.** PET-CT data, 22.10.2019





полостях клеточность повышена за счет роста метастатической опухоли. Заключение: учитывая данные анамнеза, метастаз рака молочной железы. В биохимии крови от 27.10.2019 – повышение трансаминаз до 3,5 нормы.

Пациентка представлена для обсуждения на онкологическом консилиуме.

### Обсуждение

Учитывая множественность поражения, рассмотрен вопрос о наличии либо отсутствии висцерального криза.

#### Определение висцерального криза [25]:

■ Множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функции

■ или иное состояние, создающее угрозу жизни пациента, требующее быстрого достижения противоопухолевого эффекта, в т.ч.

- метастатическое поражение печени, сопровождающееся явлениями печеночной недостаточности (уровня билирубина, АСТ, АЛТ),
- лимфангоит легких и/или множественное метастатическое поражение легких, сопровождающееся явлениями дыхательной недостаточности,
- лептоменингеальные метастазы,
- метастатическое поражение костного мозга,
- литические метастазы в костях как дебют заболевания и/или прогрессирование болезни, сопровождающееся гиперкальциемией.

Объективные данные пациентки Л. 1978 г. р. (41 год): общее состояние удовлетворительное; индекс Карновского: 100%; шкала ECOG: 0, болевой синдром отсутствует, одышка только при значительной физической нагрузке.

В биохимии крови уровень билирубина, кальция крови в норме. В развернутом клиническом анализе крови отклонений нет. ЭхоКГ, ЭКГ – без отклонений.

Анамнез заболевания длительный, предположительный дебют в 2016 г. – перелом шейки бедра. Течение благоприятное, без клинически значимых нежелательных явлений. Результаты биопсии первичной и метастатической опухоли идентичны: молочная железа – дольковый инфильтративный рак G2, РЭ 80%, ПР 80%, HER2 neu 0. Ki67 50%; подмышечные л/у – мтс инфильтративного рака молочной железы РЭ 75%, ПР 25%, HER2 neu 0. Ki67 55%. На момент окончательной постановки диагноза состояние пациентки стабильно-удовлетворительное, данных за висцеральный криз нет.

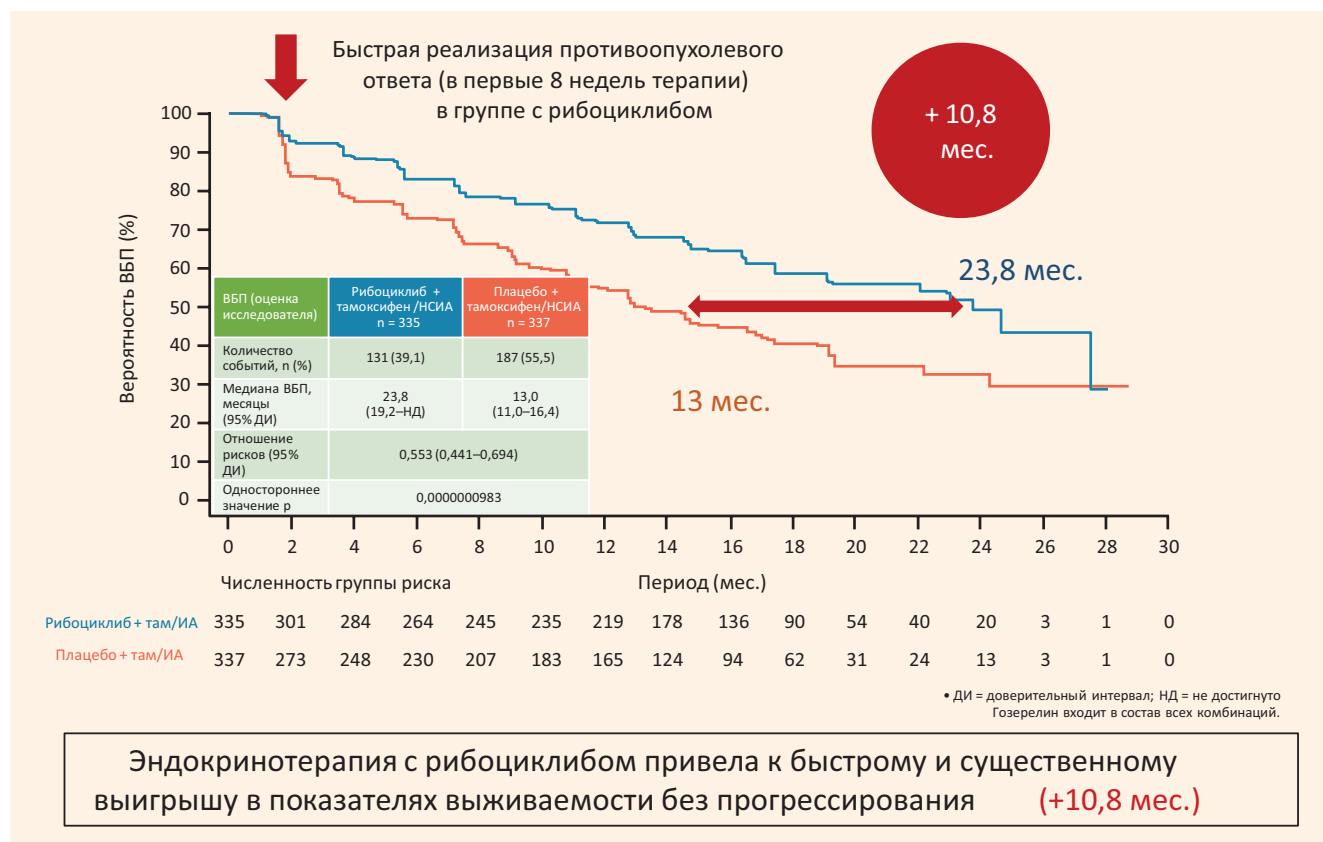
Онкологическим консилиумом проанализированы данные последних исследований по наиболее эффективному применению 1-й линии эндокринотерапии у женщин в пременопаузе (рис. 3–5).

Консилиумом проанализированы данные по наиболее сложным пациенткам, имеющим множественные висцеральные метастазы, в т.ч. в легких и печени.

Консилиумом проанализированы возможности увеличения продолжительности жизни пациентки с множественными висцеральными и остальными метастазами (рис. 5)

● **Рисунок 3.** Сравнение результатов мВБП. Исследование MONALEESA-7

● **Figure 3.** Comparison of median PFS results. MONALEESA-7 study



Консилиумом принято решение о назначении первой линии лекарственной терапии по схеме: ингибиторы ароматазы – анастрозол 1 мг/сут, р.о.; ингибиторы CDK4/6 – рибоциклиб 600 мг/сут, р.о., день 1–21, каждые 28 дней; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона 3,6 мг, п/к каждые 28 дней (овариальная супрессия); остеомодифицирующие агенты – золедроновая кислота 4 мг, в/в, кап., 15 мин – каждые 28 дней на фоне приема витамина D и препаратов кальция.

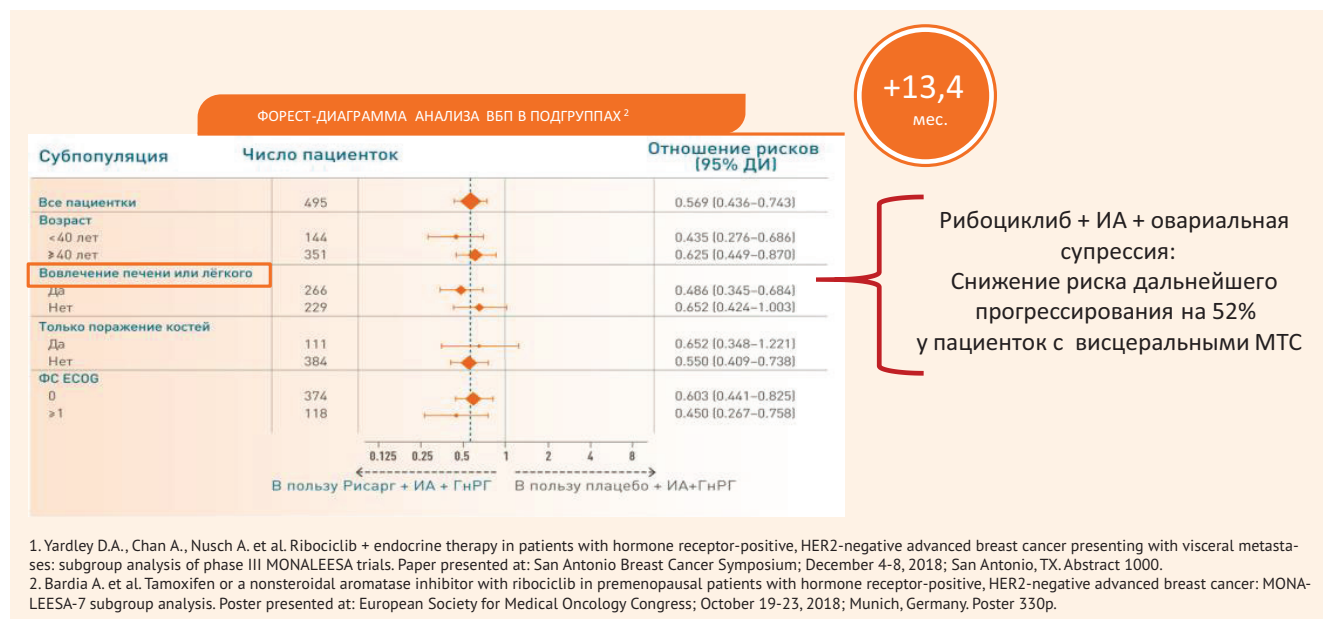
Оценка эффективности через 4 мес. лечения по схеме «анастрозол + рибоциклиб». По данным ПЭТ/КТ

от 22.02.2020 отмечена положительная динамика в ответ на проводимое лечение в сравнении с ПЭТ/КТ от 22.10.2019: регрессия опухоли в правой молочной железе, полная регрессия лимфаденопатии, отсутствие инфильтрации в легких и по плевре, уменьшение выпота в правой плевральной полости, отсутствие очаговой метаболической активности в печени, отсутствие метаболической активности в костях (рис. 6).

Пациентка Л. 1978 г. р. (41 год), рак правой молочной железы T3N1M1, метастазы в подмышечные лимфоузлы, легкие, печень, кости. В течение 7 мес. продолжает лече-

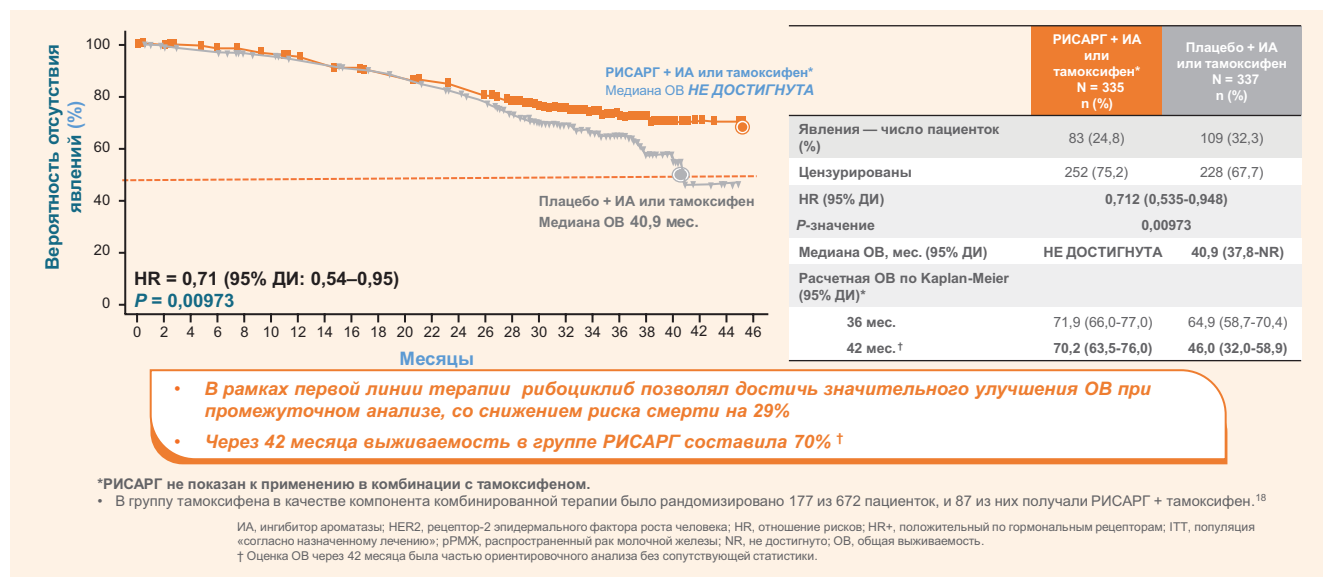
● **Рисунок 4.** Эффективность терапии рибоциклибом у пациенток с метастатическим процессом в висцеральные органы

● **Figure 4.** Efficacy of ribociclib therapy in patients with visceral organ metastasis



● **Рисунок 5.** Увеличение общей выживаемости в группе рибоциклиба по сравнению с моноэндокринотерапией в первой линии мРМЖ. MONALEESA-7

● **Figure 5.** Increased overall survival in the ribociclib group compared with monoendocrine therapy in the first-line treatment of mBC. MONALEESA-7



ние по схеме: рибоциклиб/анастрозол/золадекс/золедроновая кислота без значимой токсичности и при сохранении хорошего качества жизни (рис. 7).

### Обсуждение. Гепатотоксичность

Частота гепатотоксичности 3-й и 4-й ст. составляет от 6 до 14% [16, 17, 21] и сопровождается увеличением уровнем АЛТ/АСТ и повышением уровня билирубина.

Перед назначением терапии, а также во время ее проведения необходим сбор анамнестических данных с анализом сопутствующих заболеваний, таких как гепатит В и С, аутоиммунный гепатит, синдром Жильбера, недостаточность надпочечников и др., проведение биохимического анализа крови (определение уровня АЛТ/АСТ и соотношения между ними, уровнем общего, прямого и непрямого билирубина; сбор клинического и соматического статуса – нарастание желтухи, астения и т. д.), а

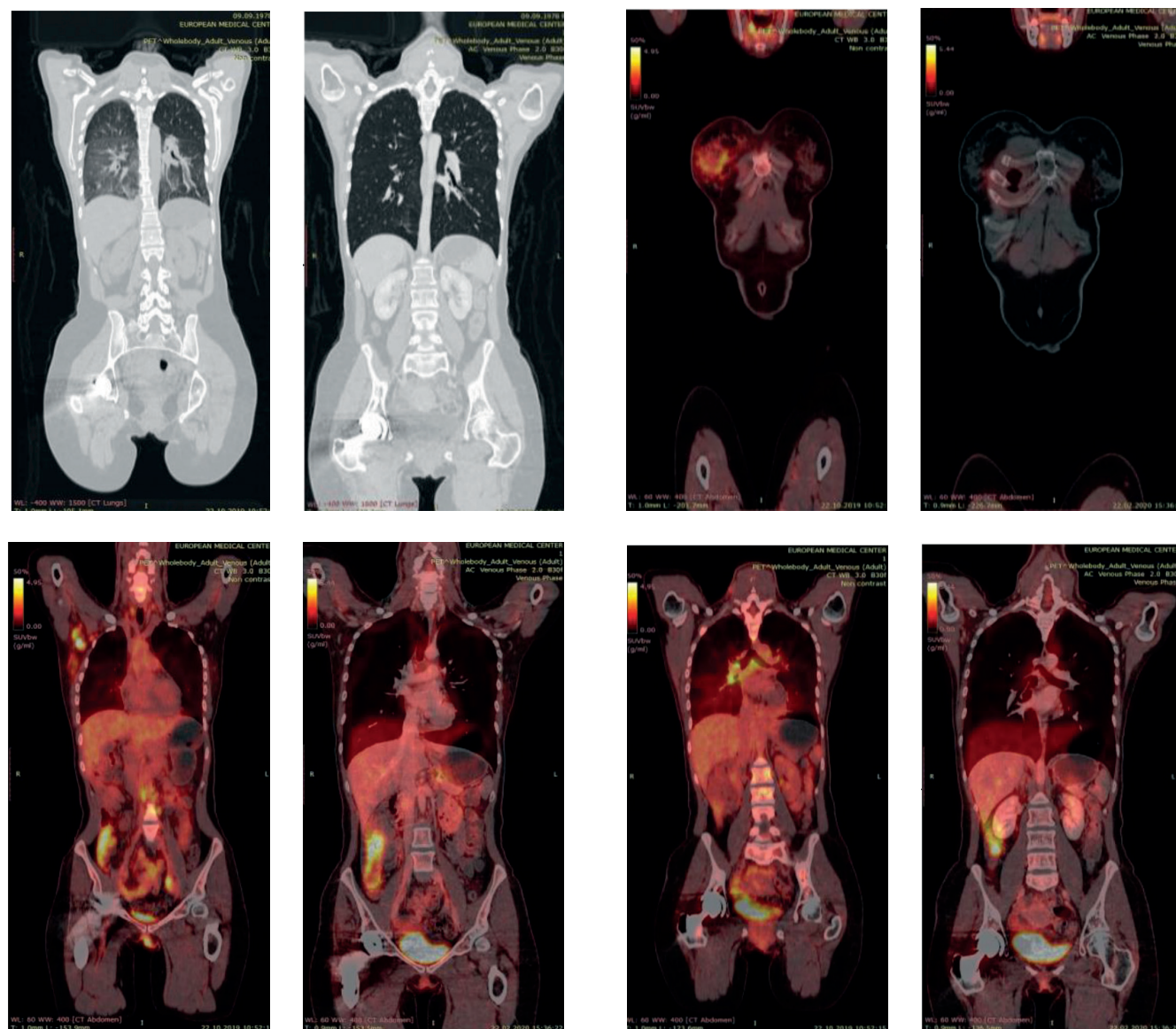
также учет приема лекарственных препаратов, способных к увеличению показателей печеночных ферментов.

Важным фактором в отношении показателей печеночных ферментов является определение висцерального криза, поэтому всегда необходима оценка данных анализов крови и соотношение клинического статуса пациента и данных обследования.

Для своевременного выявления нарушения биохимических показателей крови рекомендовано проводить оценку функции печени перед началом терапии, затем 1 раз в 2 нед. в течение двух первых циклов, а также в начале каждого из последующих четырех циклов и далее по клиническим показаниям (рис. 8).

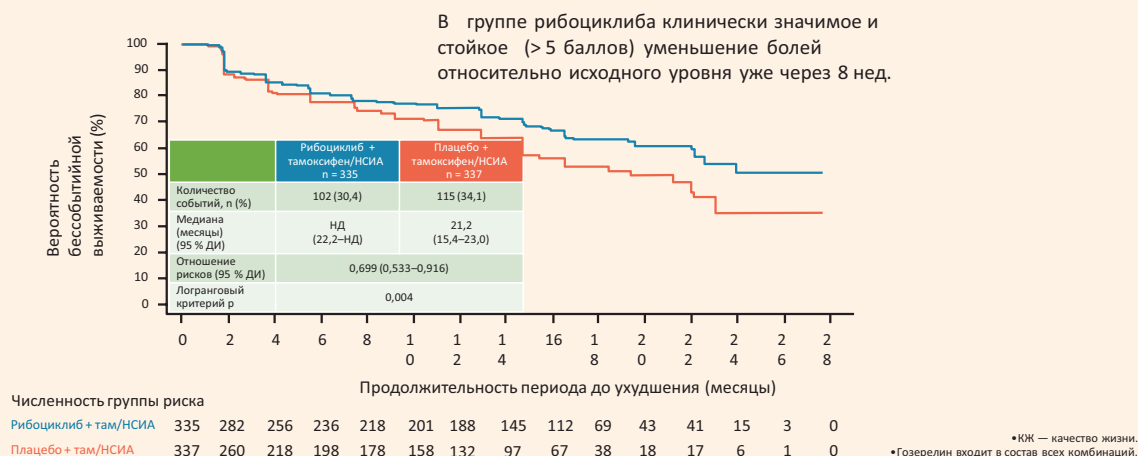
Далее будет представлен случай использования рибоциклиба у предлеченной больной на фоне тяжелой гематологической токсичности после многократных курсов химиотерапии.

- **Рисунок 6.** Выраженный положительный эффект от терапии рибоциклибом по данным ПЭТ-КТ от 02.2020
- **Figure 6.** A pronounced positive effect of ribociclib therapy according to PET-CT findings, 02.2020



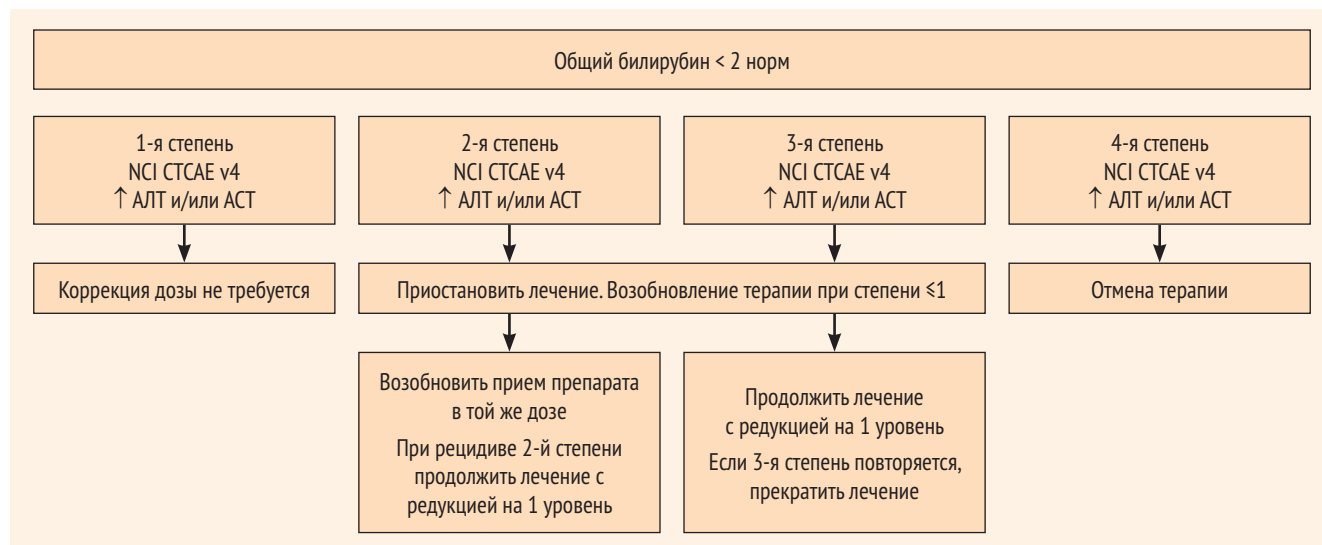
- **Рисунок 7.** Качество жизни пациенток на фоне терапии рибозиклибом  
 ● **Figure 7.** Patients' quality of life against the background of ribociclib therapy

### Исходы, сообщаемые пациентами (EORTC QLQ-C30 – общее состояние здоровья)



При терапии рибозиклибом отмечалось существенное улучшение качества жизни: значительное увеличение времени до однозначного ухудшения общего состояния здоровья/КЖ по меньшей мере на 10% в группе терапии рибозиклибом по сравнению с группой приема плацебо

- **Рисунок 8.** Коррекция дозы рибозиклиба в зависимости от степени гепатотоксичности  
 ● **Figure 8.** Ribociclib dose adjustment depending on the degree of hepatotoxicity



### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

У пациентки Д. 1982 г. р. в 2012 г. был установлен диагноз «рак левой молочной железы T2N1M0» (на момент постановки диагноза возраст пациентки 30 лет). По данным первичного гистологического исследования – инфильтрирующий умеренно-дифференцированный протоковый рак молочной железы.

В августе 2012-го по месту жительства выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По результатам послеоперационного гистологического и иммуно-

гистохимического (ИГХ) исследований – инвазивный протоковый рак молочной железы с метастазами в 2 из 9 лимфатических узлов, РЭ 0, РП 0, Ki67 более 50%, HER2 neu (3+). От проведения какой-либо адъювантной терапии пациентка отказалась.

В ноябре 2012-го по данным УЗИ регионарных зон выявлены метастазы в подключичные л/у слева размерами 9 x 4 и 4 x 3 мм. Выполнена пункционная биопсия л/у – при цитологическом исследовании верифицирован железистый рак. Проведено 2 курса химиотерапии в режиме CAF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-е дни +



доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед. Далее с февраля по март 2013 г. проведено 2 курса лекарственного лечения по схеме: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. + трастузумаб 6 мг/кг в/в каждые 3 нед. По результатам контрольного обследования отмечено увеличение метастазов в подключичных л/у слева до 11 x 7 и 7 x 4 мм соответственно. С марта по май 2013 г. проведено 4 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС6 + трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед.». По данным динамического контроля в мае 2013 г. отмечено появление метастаза в подмышечном л/у слева до 6 мм, который был верифицирован цитологически. Учитывая отрицательные результаты лекарственного лечения, пациентка обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где был проведен пересмотр гистологических и ИГХ-препаратов и ретестирован трижды негативный фенотип рака молочной железы с индексом Ki67 – 19%.

С июля 2014-го начата терапия капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup> р.о. 1–14 дни, каждые 3 нед., а также проведена ДЛТ на послеоперационный рубец СОД 50 Гр и на зоны регионарного метастазирования СОД 40–50 Гр.

В феврале 2014-го по данным КТ ОГК выявлено прогрессирование заболевания в виде появлении метастазов по плевре: на уровне средней доли по ходу шестого межреберья метастатический узел размерами 32 x 11 мм; по боковой костальной плевре на уровне четвертого межреберья размерами 22 x 7 мм, а также мелкие узелки справа и по ходу междолевой плевры. С марта по октябрь 2014-го проведено 9 курсов ХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1-й день, каждые 3 нед. с положительным эффектом в виде регрессии размеров очагов на 22%. Однако в октябре 2014 г. вновь отмечен рост очагов по плевре.

С октября 2014 г. начата терапия эрибулином 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., каждые 21 день.

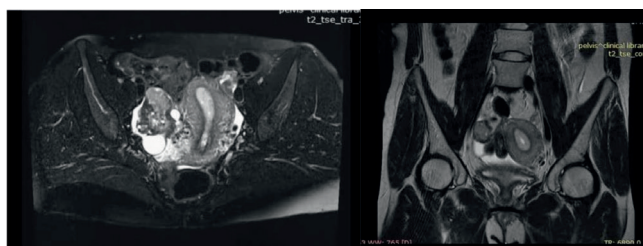
По данным контрольного обследования в марте 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров метастатических очагов. Терапия эрибулином продолжена. Суммарно пациентке проведено 57 курсов химиотерапии эрибулином до июля 2018 г., что привело к развитию тромбоцитопении III ст. и полинейропатии III ст. В связи с токсичностью после 29-го курса химиотерапии доза препарата редуцирована до 0,7 мг/м<sup>2</sup>.

По данным промежуточных контрольных обследований очаги по плевре находились в стадии стабилизации

В августе 2018-го у пациентки появились жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Проведено МРТ органов малого таза, по результатам которого выявлено объемное кистозно-солидное образование правого яичника размерами 7,9 x 5,9 x 3,7 см, а также объемное образование в левом яичнике аналогичной солидной уплотненной структуры общими размерами до 2,2 x 2,1 x 1,2 см (рис. 9).

● **Рисунок 9.** Образования в правом и левом яичниках с подозрением на метастатический процесс (данные МРТ органов малого таза с в/в контрастированием от 08.2018)

● **Figure 9.** The right and left ovarian masses with suspected metastatic disease (contrast-enhanced MRI of the pelvis findings, 08.2018)



В августе 2018 г. пациентке выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. По данным гистологического исследования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в яичниках метастазы инфильтративного рака молочной железы неспецифического типа 2-й ст. злокачественности. ИГХ – РЭ 7 баллов, РП 5 баллов, HER2 neu 0, Ki 67 25%.

Учитывая данные ИГХ по ретестированию метастатического процесса, с октября 2018 г. начата терапия в режиме «летрозол 2,5 мг/сут ежедневно с добавлением рибоциклиба 600 мг р.о., 1–21 день, каждые 28 дней».

По данным КТ ОГК с марта по октябрь 2019 г. – единичные плоские и мелкие узелки по костальной и диафрагмальной плевре справа, на уровне средней доли по ходу 6-го межреберья и мелкие узелки по ходу междолевой плевры остаются без динамики по сравнению с исследованием от 09.2018, выполненным перед назначением схемы «летрозол + рибоциклиб» (рис. 10).

● **Рисунок 10.** Данные КТ ОГК в динамике, показывающие стабилизацию диссеминированного процесса по ходу плевры:

а) КТ ОГК от 09.2018; б) КТ ОГК от 03.2019; в) данные КТ ОГК от 10.2019

● **Figure 10.** Thoracic CT progression findings, showing the stabilization of the perifissural disseminated process: а) Thoracic CT dated 09.2018; б) Thoracic CT dated 03.2019; в) Thoracic CT dated 10.2019



При контрольном клиническом анализе крови после 3-го курса терапии отмечалось снижение уровня нейтрофилов до 4-й ст. без клинически значимых симптомов. Учитывая данное осложнение, а также многочисленные курсы химиотерапии, пациентке рекомендована редукция дозы до 400 мг р.о. в 1–21-й дни, каждые 28 дней.

Пациентка продолжает терапию летрозолом в сочетании с рибоциклибом до настоящего момента с постоянным контролем анализов крови и сердечной деятельности. Значимых осложнений терапии зафиксировано не было. Таким образом, показано, что эффективность терапии с включением ингибиторов CDK4/6 достигнута даже на поздних стадиях лечения, в частности после проведения многочисленных курсов ХТ.

### Обсуждение. Гематологическая токсичность

В отношении развития нейтропении, по данным некоторых исследований, восстановление показателей нейтрофилов происходит на 5–7-й дни после приостановки терапии [26] и отличается от нейтропении, индуцированной химиотерапией. В настоящее время редукция дозы осуществляется с 600 до 400 и с 400 до 200 мг/сут.

По данным исследования оценки эффективности лечения на фоне редукции дозы рибоциклиба было показано, что снижение дозы не влияло на медиану выживаемости без прогрессирования. Так, в исследовании MONALEESA-2 медиана ВБП составила 27,7 мес. без редукции против 25,3 мес. с редукцией  $\geq 1$  уровня соответственно, в исследовании MONALEESA-7 – 23,8 мес. против 27,5 мес. соответственно [20]. Алгоритм корректировки дозы препарата представлен на рис. 11 [27].

Важно отметить, что корректировка нейтропении не должна проходить с использованием препаратов Г-КСФ, а также терапии дексаметазоном с учетом несоответствия механизмам действия данных препаратов. Нейтропения,

вызванная применением CDK4/6-ингибиторов, связана с блокировкой клеточного цикла и процесса созревания клеток, в то время как нейтропения, ассоциированная с применением химиотерапевтических агентов, вызывает повреждение клеток – предшественников нейтрофилов, для восстановления которых требуется длительное время, и этот период характеризуется серьезным риском развития инфекционных осложнений.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

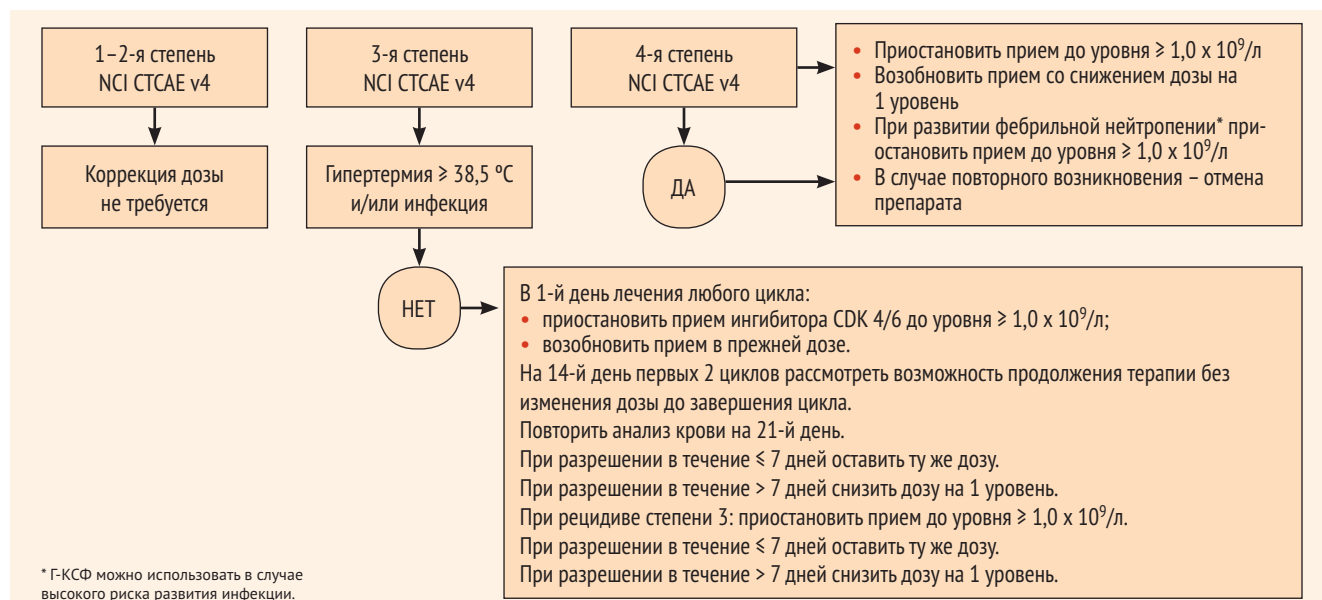
У пациентки К. 1969 г. р. в 2010 г. при дообследовании по месту жительства диагностирован рак левой молочной железы T2N1M0. По результатам гистологического и ИГХ-исследования образования в молочной железе – инфильтративный протоковый рак, РЭ 76, РП 76, HER2 neu 1+, Ki67 32%. В октябре 2010-го пациентке проведена предоперационная ДЛТ на образование в молочной железе СОД 50 Гр, на подключичную область СОД 44 Гр, на аксиллярную область СОД 40 Гр.

В сентябре 2010 г. выполнена радикальная мастэктомия слева, по результатам послеоперационного гистологического заключения – инфильтративный рак неспецифического типа со слабовыраженным лечебным патоморфозом, в 3 из 6 л/у метастазы рака без признаков лечебного патоморфоза. В качестве адъювантной химиотерапии с октября 2010 г. по февраль 2011 г. проведено 6 курсов в режиме «циклофосамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–14-й дни + доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 нед.». В марте 2011 г. пациентке выполнена двусторонняя овариэктомия и начата адъювантная гормонотерапия анастрозолом 1 мг/сут.

В марте 2013-го по данным динамического обследования выявлен солитарный метастаз в грудину. В апреле 2013-го по месту жительства проведена ДЛТ СОД 30 Гр на

● **Рисунок 11.** Корректировка дозы рибоциклиба в зависимости от степени развития нейтропении

● **Figure 11.** Ribociclib dose adjustment depending on the degree of neutropenia



область метастаза грудины. С мая 2013 г. по август 2013 г. проведено 6 курсов ПХТ (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. + карбоплатин AUC5 в/в кап. каждые 3 нед. с добавлением золедроновой к-ты 4 мг 1 раз в 28 дней). После окончания ХТ с августа 2013 г. по май 2014 г. проводилась терапия летрозолом, прием которого пациентка самостоятельно отменила.

В августе 2014 г. пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где была проведена открытая биопсия метастаза в грудине. По данным гистологического исследования – фрагменты плотной фиброзной ткани с дистрофически измененными комплексами инфильтративного рака неспецифического типа с лечебным патоморфозом 2-й ст. По результатам ИГХ-исследования РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2 – отр., KI 67 – 3%. Пациентке назначена терапия экзестаном 25 мг/сут, которую она получала в течение 4 лет. Продолжена терапия бисфосфонатами. Прогрессирование в октябре 2018 г. по данным КТ ОГК: выявлены метастазы в лимфоузлы средостения максимальным размером до 2 см, множественные метастазы по плевре с обеих сторон максимальными размерами до 3,6 см, гидроторакс справа, метастаз в грудине оставался в фазе стабилизации.

С ноября 2018-го начата терапия по схеме «рибоциклиб 600 мг/сут, р.о. 1–21 дни + фулвестрант 500 мг в/м каждые 4 нед.», продолжена терапия золедроновой кислотой 1 раз в 3 мес. При первом динамического контроле в феврале 2019 г. отмечается выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах большинства очагов по плевре, с сокращением максимальных размеров до 3 см в л/у средостения, с уменьшением контрольных очагов до 1,1 см.

При всех дальнейших динамических обследованиях отмечалось нарастание положительного эффекта со стороны метастазов по плевре и в л/у средостения (рис. 12).

По данным контрольного обследования в феврале 2020 г. большинство очагов по костальной и диафрагмальной плевре перестали отчетливо определяться. Сохраняющийся единственный узел по передней костальной плевре слева в своих максимальных поперечных размерах сократился с 2,1 x 1,4 см до 2,0 x 1,2 см (рис. 13).

На сегодняшний момент длительность терапии по схеме «рибоциклиб 600 мг/сут, р.о. 1–21 дни, 1 нед. перерыв + фулвестрант 500 мг в/м каждые 4 нед.» составляет более 18 мес. без клинически значимой токсичности.

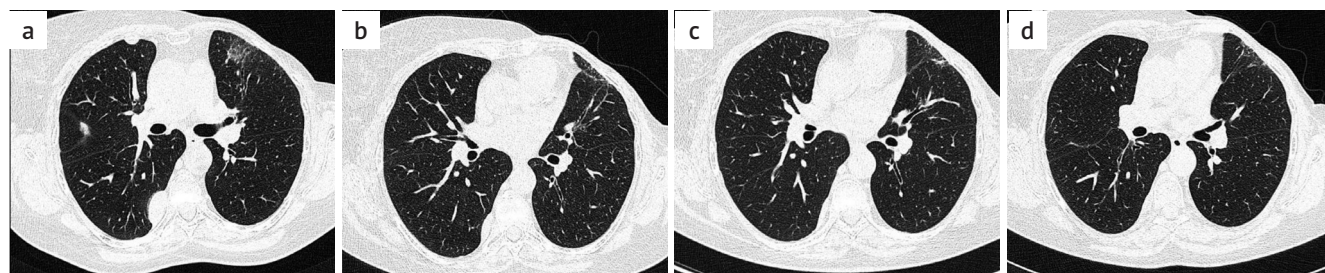
Данный случай демонстрирует высокую эффективность ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией в первых линиях лечения, а также эффективность данной терапии у пациентов, ответивших на предыдущую эндокринотерапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью терапии метастатического люминального HER2-отрицательного рака молочной железы остается продление жизни. Наравне с этим, чрезвычайно важным является сохранение качества жизни пациентов, их социальной и профессиональной активности. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, позволили не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество, что продемонстрировано в нескольких рандомизированных клинических

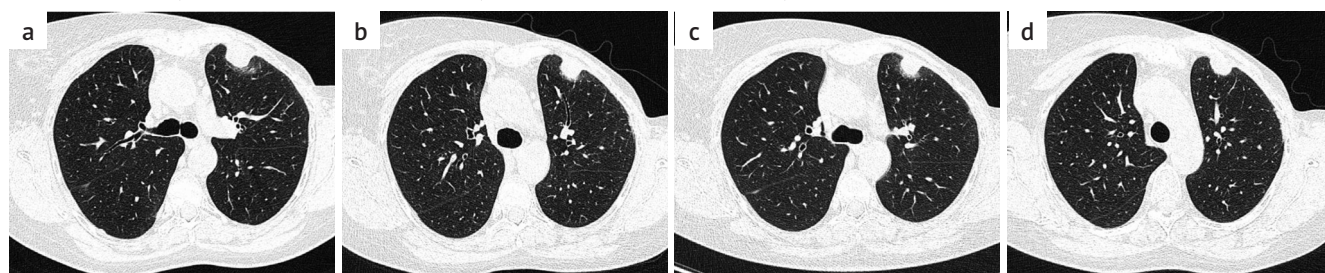
● **Рисунок 12.** Выраженный эффект от проведенной терапии рибосиклибом в сочетании с эндокринотерапией фулвестрантом по данным КТ ОГК: а) КТ ОГК от 02.2019; б) КТ ОГК от 05.2019; в) КТ ОГК от 10.2019; г) КТ ОГК от 02.2020

● **Figure 12.** Pronounced effect of the ribociclib therapy combined with fulvestrant endocrine therapy according to the thoracic CT findings: а) Thoracic CT dated 02.2019; б) Thoracic CT dated 05.2019; в) Thoracic CT dated 10.2019; д) Thoracic CT dated 02.2020



● **Рисунок 13.** Сохраняющийся метастатический узел по передней костальной плевре слева с постепенным уменьшением в размерах: а) КТ ОГК от 02.2019; б) КТ ОГК от 05.2019; в) КТ ОГК от 10.2019; г) КТ ОГК от 02.2020

● **Figure 13.** Remaining metastatic node along the anterior costal pleura on the left gradually decreasing in size: а) Thoracic CT dated 02.2019; б) Thoracic CT dated 05.2019; в) Thoracic CT dated 10.2019; д) Thoracic CT dated 02.2020





исследованиях III фазы. Токсичность данной группы препаратов остается предсказуемой и управляемой. Для каждого из нежелательных явлений разработан свой алгоритм действий, позволяющих минимизировать риски, связанные с проводимой терапией, сохраняя при этом эффективность лечения. Таким образом, на сегодняшний день эндокринотерапия в комбинации с ингибиторами CDK4/6 остается комбинацией выбора

для пациенток с метастатическим люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы, чувствительным к эндокринотерапии, что отражено в клинических рекомендациях всех мировых онкологических сообществ.



Поступила / Received 21.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2020

Принята в печать / Accepted 08.06.2020

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: [https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914\\_zno\\_v\\_2015.pdf](https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf).
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Жукова Л.Г., Хаткова Е.И., Феоктистова П.С., Гречихина К.С., Смолин С.А., Арутюнян Э.А., Коляго Е.М. Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Медицинский Совет*. 2019;(10):56–62. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-56-62.
- Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delaloge S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.013.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group [published correction appears in *J Clin Oncol* 2001 Jul 1;19(13):3302]. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596.
- Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748–3757. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
- Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolskiet J., Felt D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized FIRST study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
- Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panaski L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
- Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debléd M. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
- Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871–1888. doi: 10.1093/annonc/mdl385.
- Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
- Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. 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.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl\_5):v851–v934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>.
- Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T. et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06.
- Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. 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;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-07.
- Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
- Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F., Bardia A., Wheatley-Price P. et al. Abstract P6-18-04: Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *Cancer Research*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-04-P6-18-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-04.
- Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Конн М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2015;(4, спецвыпуск):99–115. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-99-115.
- Hu W., Sung T., Jessen B.A., Thibault S., Finkelstein M.B., Khan N.K., Sacaan A.I. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
- Конonenko И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2019;(10):42–55. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-42-55.

## References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow state medical research Institute – branch of the Federal state medical research CENTER of radiology of the Ministry of health of Russia; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: [https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914\\_zno\\_v\\_2015.pdf](https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf).
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Zhukova L.G., Khatkova E.I., Feoklistova P.S., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Arutyunyan E.A., Kolyago E.M. Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. Generalizing results



- of randomized trials and real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):56–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-56-62.
5. Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delalogue S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.013.
  6. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
  7. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.
  8. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group [published correction appears in *J Clin Oncol* 2001 Jul 1;19(13):3302]. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596.
  9. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748–3757. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
  10. Robertson J.F., Lindemann J.P., Lombart-Cussac A., Rolksiet J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized “FIRST” study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
  11. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
  12. Gobbi E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
  13. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871–1888. doi: 10.1093/annonc/mdl385.
  14. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
  15. Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
  16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdl155.
  17. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. 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.
  18. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
  19. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentis M.D., Im S.A. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl\_5):v851–v934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>.
  20. Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T. et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06.
  21. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. 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;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
  22. Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-07.
  23. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
  24. Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F., Bardia A., Wheatley-Price P. et al. Abstract P6-18-04: Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *Cancer Research*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-04-P6-18-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-04.
  25. Stenina M.B., Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Kopp M.V., Koroleva I.A., Malygin S.E. et al. Practical guidelines for the drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors*. 2015;(4, special issue):99–115. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2015-45-99-115.
  26. Hu W., Sung T., Jessen B.A., Thibault S., Finkelstein M.B., Khan N.K., Sacca A.I. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
  27. Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Selchuk V.Yu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):42–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-42-55.

### Информация об авторах:

**Маркович Алла Анатольевна**, к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Калугин Максим Вячеславович**, врач-онколог научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: okelmd@gmail.com

**Гордеева Ольга Олеговна**, врач-онколог отделения химиотерапии №3, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**Якубова Мариам Жафяровна**, врач-онколог химиотерапевтического отделения дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6; e-mail: yak9090@mail.com

### Information about the authors:

**Alla A. Markovich**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of outpatient Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Maxim V. Kalugin**, oncologist, Scientific Advisory Department of outpatient Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: okelmd@gmail.com

**Olga O. Gordeeva**, oncologist, Chemotherapeutic Department No. 3, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**Mariam Zh. Yakobova**, oncologist, Chemotherapeutic Department, Day Hospital, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Oncological Dispensary”; 6, Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; e-mail: yak9090@mail.com