

Место рибоциклиба в лечении люминального HER-2-негативного метастатического рака молочной железы с метастазами в центральную нервную систему

К.С. Гречухина^{1✉}, dr.grechukhina@gmail.com, К.А. Воронцова¹, Д.А. Филоненко¹, П.С. Тютюнник¹, В.В. Щадрова¹, В.В. Глебовская², Л.Г. Жукова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Для пациенток с метастатическим подтипом люминального HER-2-негативного (HR+/HER2-) рака молочной железы (мРМЖ) при отсутствии висцерального криза золотым стандартом лечения является комбинация ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) и ингибиторов ароматазы вне зависимости от их менопаузального статуса и характера метастазирования. Эффективность такого подхода была подтверждена в циклах исследований MONARCH, PALOMA, MONALEESA для препаратов абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб соответственно. Метастазирование в центральную нервную систему (ЦНС) при раке молочной железы затрудняет лечение пациенток и обуславливает поиск новых подходов к выбору терапии. На сегодняшний день активно используются нейрохирургические и радиохирургические методики, однако лекарственная терапия по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций. Данные о применении ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы у пациенток с метастазами в ЦНС ограничены. Большинство исследований не включает пациенток с метастазами в головной мозг, и только в исследованиях PALOMA-2,3 и MONALEESA-3 допускалось включение пациентов либо с «неактивными» метастазами в ЦНС, либо после воздействия локальных методов лечения (например, радиохирургии, радиотерапии или хирургии). В исследование реальной клинической практики применения комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом ComPLEEment-1 разрешалось включение пациентов с активными метастазами в головной мозг (n = 51), при этом подгрупповой анализ продемонстрировал выигрыш от использования комбинации рибоциклиба и ингибиторов ароматазы у пациенток в этой сложной клинической ситуации. В статье авторы рассматривают имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, а также иллюстрируют собственные наблюдения.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный подтип, клиническое наблюдение, рибоциклиб, летрозол

Для цитирования: Гречухина К.С., Воронцова К.А., Филоненко Д.А., Тютюнник П.С., Щадрова В.В., Глебовская В.В., Жукова Л.Г. Место рибоциклиба в лечении люминального HER-2-негативного метастатического рака молочной железы с метастазами в центральную нервную систему. *Медицинский совет.* 2022;16(22):42–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-42-51>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of ribociclib in treatment of luminal Her-2-negative mBC with CNS metastases

Katerina S. Grechukhina^{1✉}, dr.grechukhina@gmail.com, Karina A. Vorontsova¹, Daria A. Filonenko¹, Pavel S. Tyutyunnik¹, Victoria V. Shchadrova¹, Valeriya V. Glebovskaya², Liudmila G. Zhukova¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

For patients with the metastatic subtype of luminal HER-2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (mBC) in the absence of visceral crisis, the gold standard of treatment is a combination of CDK4/6 inhibitors and aromatase inhibitors, regardless of their menopausal status and the sites of metastasis. The effectiveness of this approach was confirmed in the MONARCH, PALOMA, MONALEESA study cycles for the drugs abemaciclib, palbociclib and ribociclib, respectively. Metastasis in the central nervous system (CNS) in breast cancer complicates the treatment of patients and leads to the search for new approaches to the choice of therapy. To date, neurosurgical and radiosurgical techniques are actively used, however, drug therapy still stands for the leading positions. Data on the use of CDK4/6 inhibitors or aromatase inhibitors in patients with CNS metastases are limited. Most studies did not include patients with CNS metastases, only PALOMA-2,3 and MONALEESA-3 studies allowed the inclusion of patients with

either “inactive” CNS metastases or after exposure to local treatment methods (for example, radiosurgery, radiotherapy, or surgery). In the study of real clinical practice of combined endocrine therapy with ribociclib (CompLEEment-1) allowed the inclusion of patients with active brain metastases ($n = 51$), while the subgroup analysis demonstrated the benefits of using a combination of ribociclib and aromatase inhibitors in patients in this difficult clinical situation. In the article, the authors review the available data from randomized clinical trials and real clinical practice, and also illustrate with their own observation.

Keywords: breast cancer, luminal subtype, clinical observation, ribociclib, letrozole

For citation: Grechukhina K.S., Vorontsova K.A., Filonenko D.A., Tyutyunnik P.S., Shchedrova V.V., Glebovskaya V.V., Zhukova L.G. Role of ribociclib in treatment of luminal Her-2-negative mBC with CNS metastases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-42-51>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы CDK4/6 прочно вошли в рутинную онкологическую практику и занимают важное место в терапии люминального метастатического рака молочной железы (HR+/HER2- мПМЖ). Рибоциклиб – первый препарат в классе, который получил одобрение FDA в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом как у пациенток в пременопаузе, так и в постменопаузе. Комбинация рибоциклиба с эндокринотерапией продемонстрировала свою эффективность и в 1-й, и во 2-й линиях как у пациентов с невисцеральными, так и висцеральными метастазами. Однако информации об эффективности данных комбинаций при метастатическом поражении центральной нервной системы недостаточно ввиду ограничения возможности включения подобных пациентов в клинические исследования. В данной работе представлены имеющиеся данные из известных рандомизированных и наблюдательных клинических исследований об эффективности рибоциклиба при метастазах HR+/HER2- ПМЖ в ЦНС, а также приведен клинический случай из собственной рутинной практики.

MONALEESA-7

Одним из исследований, посвященных лечению ингибиторами CDK4/6 пре- и перименопаузальных пациенток, стало исследование MONALEESA-7. В исследование включались пациентки с HR+/HER2- мПМЖ, ранее получившие

не более 1-й линии химиотерапии по поводу распространенной болезни. В соотношении 1:1 в 2 рукава было рандомизировано 672 пациентки – контрольная группа моноэндокринотерапии и экспериментальная группа комбинированной эндокринотерапии (рибоциклиб + летрозол). Обе группы получали медикаментозную овариальную супрессию аГНРГ. Первичной конечной точкой исследования являлась медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), вторичными конечными точками – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), качество жизни и безопасность терапии.

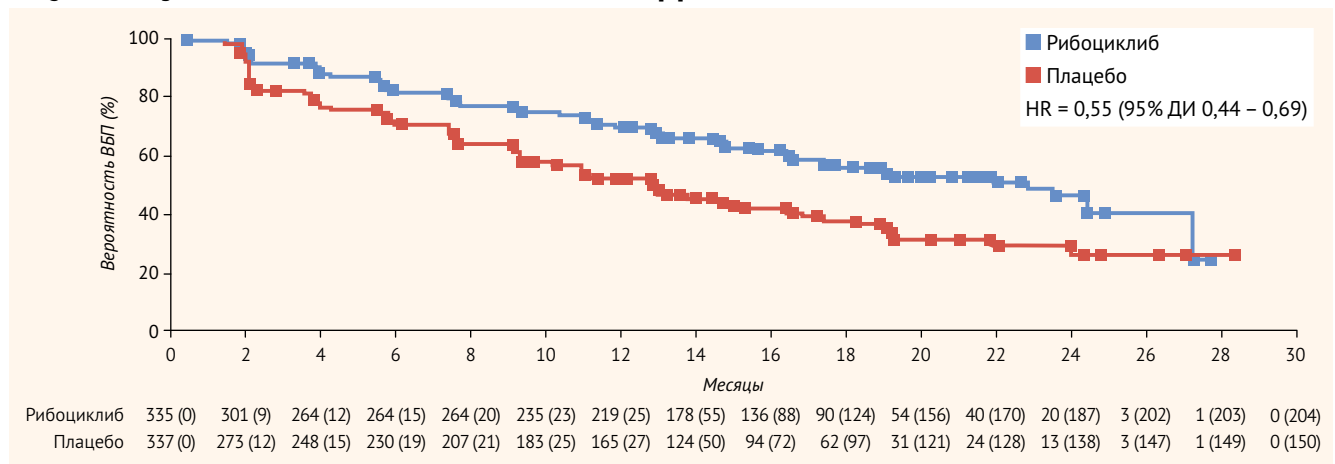
Медиана возраста пациенток в исследовании MONALEESA-7 составила 43 года и оказалась достаточно «молодой» (на 20 лет «младше» медианы возраста MONALEESA-2, -3). Это связано с основным критерием включения – пациентка должна была быть в пре- или перименопаузе [1–3]. Пациенты стратифицировались в зависимости от наличия метастазов в печени и легких, проведения химиотерапии в первой линии лечения и варианта эндокринного препарата (тамоксифен и ингибитор ароматазы).

Контрольная группа пациенток получала либо летрозол 2,5 мг, либо тамоксифен 20 мг/сут ежедневно. В лечение экспериментальной группы был добавлен рибоциклиб 600 мг/сут в дни 1–21, курс каждые 4 нед. (здесь и далее 1q4w). Все пациентки обеих групп также получали овариальную супрессию гозерелином 3,6 мг, 1q4w.

Медиана наблюдения составила 34,6 мес. Как показано на *рис. 1*, добавление рибоциклиба к эндокринотерапии

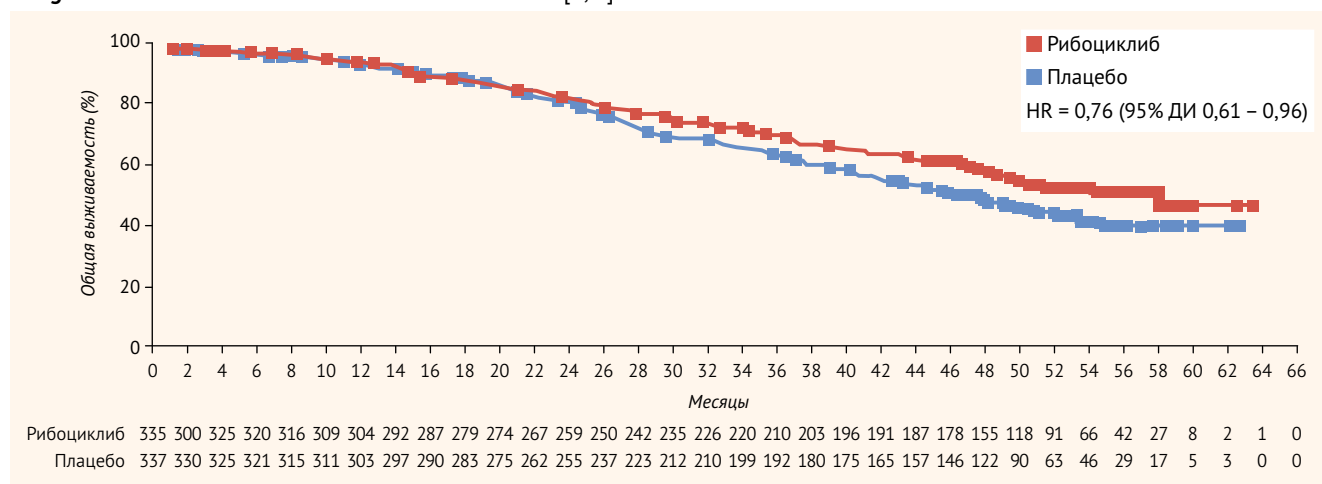
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в исследовании MONALEESA-7 [4]

● **Figure 1.** Progression-free survival in the MONALEESA-7 trial [4]



● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в исследовании MONALEESA-7 [6, 7]

● **Figure 2.** Overall survival in the MONALEESA-7 trial [6, 7]



позволило увеличить медиану ВБП на 10,8 мес. (медиана ВБП – 23,8 мес. [95% CI 19,2-NR] против 13,0 мес. [95% CI 11,0–16,4]), а относительный риск прогрессирования снизить на 45% (HR = 0,55 [95% CI 0,44–0,69], $p < 0,001$) [4, 5]. Примечательно, что при подгрупповом анализе летрозол выступил в качестве более эффективного партнера, чем тамоксифен: медианы ВБП составили 27,5 и 22,1 мес. соответственно [2].

ЧОО в измеряемых очагах составила 51% (из них на частичный ответ пришлось 48%, а на полный – 3%) в экспериментальной группе против 36% (ЧО – 34%, ПО – 3%) в группе моноэндокринотерапии.

Преимущество в ВБП и ЧОО экстраполировалось также и на общую выживаемость: при медиане наблюдения в 53,5 мес. медиана ОВ в группе рибоциклиба составила 58,7 мес., а в группе плацебо – 48 мес. (в подгруппе ингибиторов ароматазы – 47,7 мес.) (рис. 2). Относительный риск смерти снижался на 24% (HR = 0,76 [95% CI 0,61–0,96]) [6, 7].

Подгрупповые анализы как общей, так и выживаемости без прогрессирования продемонстрировали преимущество всех подгрупп пациентов от комбинированной терапии (в т.ч. пациентки с висцеральными метастазами и с большим распространением болезни) (рис. 3, табл.).

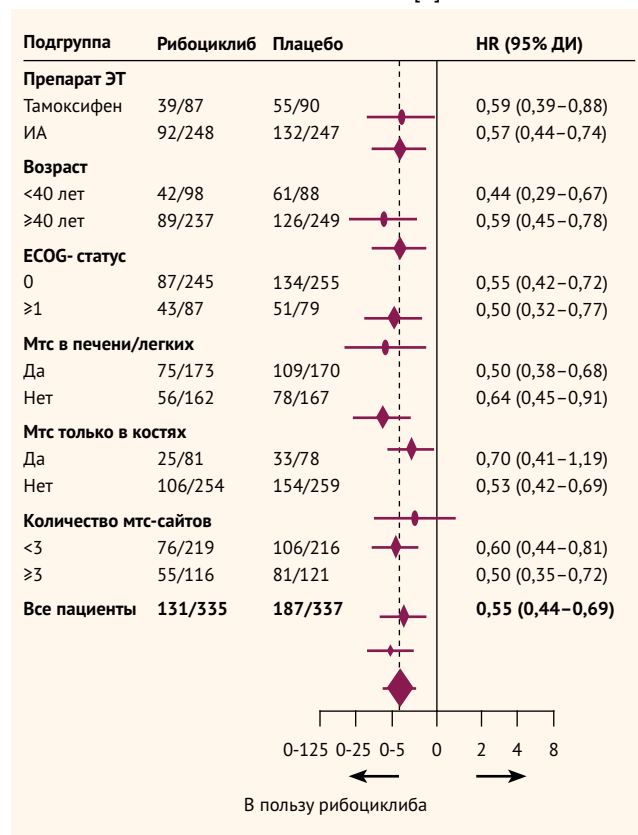
Профиль нежелательных явлений в MONALEESA-7 был довольно типичен для всего цикла исследований с рибоциклибом. Нежелательные явления (НЯ) любой степени развивались у 98% пациентов, а частота 3–4-й ст. составила 77%. Особый интерес представляют класс-специфические НЯ: нейтропения – 76% (3–4-я ст. – 61%), лейкопения – 31% (3–4-я ст. – 14%), повышение АЛТ – 12% (3–4-я ст. – 5%), повышение АСТ – 12% (3–4-я ст. – 4%), удлинение интервала QTcF – 10% (из них 1% – 3-й ст. и ни одного случая 4-й ст.). Фебрильная нейтропения отмечена только у 2% пациентов. Обновленный анализ безопасности не показал каких-либо тревожных сигналов и новых НЯ: нейтропения 3–4-й ст. составила 65%, гепатобилиарная токсичность 3–4-й ст. – 12%, удлинение QTcF 3-й ст. – 2% [2, 4].

Редукция дозы рибоциклиба по поводу НЯ потребовалась 35% пациентов, однако обоснованное снижение

дозы никак не повлияло на эффективность терапии: медиана общей выживаемости не достигнута в подгруппе «редуцированных доз» точно так, как не достигнута и в «полнодозовой группе» [8]. В отношении ВБП ее медиана была даже выше на 3,7 мес. в группе пациенток, которым потребовалось снижение дозы (27,5 мес. против 23,8 мес.). Среди пациенток, завершивших лечение (78,8% пациенток), всего у 4,8% отмена обусловлена НЯ.

● **Рисунок 3.** Фрагмент forest-plot подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования в исследовании MONALEESA-7 [5]

● **Figure 3.** Forest-plot of subgroup analysis for progression-free survival in the MONALEESA-7 trial [5]



● **Таблица.** Фрагмент данных подгруппового анализа общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 [6, 7]

● **Table.** Plot of data from subgroup analysis for overall survival in the MONALEESA-7 trial [6, 7]

Подгруппа пациентов		Медиана ОВ, месяцы		HR (95% ДИ)
		Рибоциклиб + ЭТ + аГНПГ	Плацебо + ЭТ + аГНПГ	
Все пациенты		58,7 месяцев	48,0	0,76 (0,61–0,96)
ECOG	0	НД	49,6	0,76 (0,58–1,00)
	1	47,0	37,2	0,71 (0,46–1,10)
Возраст	<40	51,3	40,5	0,65 (0,43–0,98)
	≥40	58,8	51,7	0,81 (0,62–1,06)
Химиотерапия по поводу мРМЖ	Да	47,2	39,0	0,75 (0,44–1,27)
	Нет	НД	49,6	0,78 (0,61–1,01)
Мтс в печени/легких	Да	50,6	44,5	0,84 (0,62–1,14)
	Нет	58,8	50,0	0,70 (0,50–0,98)
Мтс только в костях	Да	НД	51,1	0,78 (0,47–1,28)
	Нет	58,7	45,5	0,76 (0,59–0,99)
Количество мтс-сайтов	<3	58,8	51,7	0,80 (0,69–1,08)
	≥3	50,3	40,9	0,71 (0,49–1,02)
Характер мРМЖ	De novo	НД	49,6	0,53 (0,36–0,79)
	Прогрессирование	48,6	43,1	0,94 (0,71–1,24)

COMPLEMENT-1

CompLEElement-1 является самым крупным исследованием эффективности и безопасности среди всех iCDK4/6. Его можно расценивать как анализ реальной клинической практики, т.к. в него включалась расширенная популяция пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, в т.ч. и пациентки с метастатическим поражением головного мозга.

В исследование включались пациентки как в пре-, так и в постменопаузе, которые ранее не получали эндокринотерапию по поводу HR+/HER2- мРМЖ (допускалась одна линия химиотерапии) [9]. Всего в рамках исследования лечение получили 3 246 пациенток (из них 51 пациентка с метастатическим поражением ЦНС) в стандартном одобренном режиме комбинации рибоциклиба с летрозолом (при необходимости добавлялась овариальная супрессия аГНПГ). Дизайн исследования подразумевал две фазы: основную (от первого визита/пациента до 18 мес. после последнего визита/пациента) и расширенную (follow-on до последнего пациента/визита).

Первичной конечной точкой исследования стало изучение безопасности и переносимости лечения. Вторичными конечными точками стали изучение ЧОО, ВБП.

На момент финального анализа медиана наблюдения составила 25,4 мес. Медиана ВБП составила 27,1 мес. [95% CI

25,7-NR], а вероятность ВБП на момент 24 мес. составила 54,7% [95% CI 52,5–56,] (рис. 4). Полученные результаты сопоставимы с результатами MONALEESA-2 (25,3 мес.) и MONALEESA-7 (23,8 мес.) [10, 11].

ЧОО составила 43,6% (из них 40,9% – ЧО, 2,7% – ПО) для пациенток с измеряемой болезнью, что несколько меньше, чем в исследованиях MONALEESA-2 (52,7%) и MONALEESA-7 (51%). Это объясняется расширенной популяцией пациенток и с наличием метастатического поражения головного мозга, и предлеченных химиотерапией, и с большим количеством метастатически пораженных органов [2, 10, 11].

Профиль НЯ не отличался от цикла исследований MONALEESA.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МРМЖ

Рак молочной железы занимает «лидирующее» место среди других злокачественных опухолей по частоте метастазирования в ЦНС: до 30% от общего числа пациентов мРМЖ. При люминальном HER2-негативном мРМЖ частота этого варианта метастазирования наименьшая – от 5 до 10% [12, 13]. Тем не менее метастатическое поражение ЦНС вне зависимости от подтипа РМЖ определяет худший прогноз: в частности, при HR+/HER2- мРМЖ медиана 5-летней выживаемости составляет только 2% [14]. Медиана общей выживаемости от момента выявления метастазов в головном мозге при HR+/HER2- составляет порядка 10 мес., что сопоставимо с медианой ОВ при трижды негативном мРМЖ (6 мес.) – самым прогностически неблагоприятным подтипом [15–17].

Также стоит отметить, что наличие метастазов в головном мозге за счет неврологических симптомов, когнитивных и моторных нарушений снижает качество жизни пациенток, а его улучшение является одной из принципиально значимых целей терапии при мРМЖ [18].

За последнее десятилетие стало складываться впечатление, что встречаемость метастазов в головной мозг увеличивается, но по факту во многом это связано именно с улучшением выявляемости и расширением диагностических возможностей [19, 20].

Текущие рекомендации включают в себя в первую очередь варианты локального контроля – нейрохирургические методики и облучение: либо стереотаксическую лучевую терапию (SRT), либо облучение всего головного мозга (WBRT) [21–25]. Стереотаксическое облучение является вариантом выбора при наличии небольшого количества измеряемых очагов менее 3–4 см [26]. SRT позволяет подвести высокие дозы облучения непосредственно к опухолевому очагу или ложу удаленной опухоли и достичь локального контроля при хорошей переносимости [27]. WBRT рекомендовано для пациенток с множественными очагами в головном мозге, однако ассоциировано с последующими нейрокогнитивными нарушениями, и потому этот метод нежелательно применять у пациенток с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 мес. [28].

Как правило, пациенты с наличием метастатического поражения головного мозга исключаются из клинических исследований, что может быть связано с трудностями в объективной оценке интракраниального ответа, т. е. требуется применение дополнительных методов лечения (таких как нейрохирургия или радиотерапия), а также симптоматической терапии глюкокортикостероидами [29]. Таким образом, мы не располагаем данными рандомизированных протоколов, которые позволили бы достоверно ответить на вопрос об эффективности и безопасности конкурентного проведения лекарственной терапии и облучения [30]. Имеются лишь отдельные публикации на эту тему. Так, например, A. Niwinska et al. сообщили об увеличении медианы ОВ с 3 до 14 мес. при комбинации лучевой терапии с эндокрино- или химиотерапией [31, 32].

Учитывая, что лучевая терапия может приводить к аресту клеточного цикла, можно ожидать потенциально синергетического эффекта от сочетания SRT с терапией iCDK4/6 [33–35]. Однако доказательного подтверждения этому и, что важно, информации о переносимости препаратов этой группы в комбинации с лучевой терапией мы пока не имеем [36–38].

Из исследований, посвященных iCDK4/6, пациентки с метастазами в ЦНС не включались в MONARCH-3 и MONALEESA-7 вовсе, а в других исследованиях очаги ЦНС должны были быть «стабильными», т. е. лечение по поводу них должно было быть завершено не позднее 4 нед. до включения в исследование и не требовать сопроводительной терапии (например, глюкокортикостероидов) [4, 39]. Например, в исследования PALOMA-2 и -3 допускалось включение пациентов с ранее пролеченными метастазами в головном мозге, однако число их было крайне малым для какой бы то ни было статистической обработки [40, 41]. В исследовании MONALEESA-3 в группу рибоциклиба были включены только 5 пациенток со стабильными метастазами в головной мозг: у 3 из них развился частичный ответ, у 2 – прогрессирование заболевания [42].

Известно, что рибоциклиб связывается с белками в плазме крови до 70%, распределяясь в соотношении 1:1 между эритроцитами и плазмой крови [43–45]. Однако проникает ли рибоциклиб через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)? Ведь мы знаем, что проблема терапии мелкомолекулярными ингибиторами остается актуальной в связи с затруднением проникновения препаратов через ГЭБ [46]. В чем же трудность?

Гематоэнцефалический барьер представляет собой плотный слой эндотелиальных клеток и ножковых отростков астроцитов, который формирует селективный барьер диффузии препаратам, циркулирующим в крови, не различая токсины и лекарственные препараты. Некоторые соединения проникают через ГЭБ путем пассивной неразрывимой диффузии, некоторые – активным транспортом или активным эндоцитозом. Противоопухолевые препараты, как правило, крайне плохо проникают через ГЭБ, обычно лучше всего проникают липофильные, нейтральные, малые молекулы [47]. И напротив, отмечено,

что анастрозол сам по себе практически не проникает в ЦНС [48].

Считается, что наличие метастатического поражения головного мозга уже компрометирует ГЭБ и делает его более восприимчивым к проникновению веществ.

В экспериментах на мышах оценивалась проникающая способность рибоциклиба через ГЭБ. Авторы исследования пришли к выводу, что рибоциклиб обладает достаточной проникающей способностью через ГЭБ и, таким образом, может теоретически использоваться для терапии интракраниальных опухолей [49].

A.S. Gunther et al. оценили концентрацию рибоциклиба в спинно-мозговой жидкости в онкопедиатрической практике. Как рибоциклиб, так и его активные метаболиты продемонстрировали высокую пенетрантность через ГЭБ, что может обуславливать его интракраниальный противоопухолевый эффект [50, 51]. На сегодняшний день проходит ряд клинических исследований, которые могли бы оценить эффективность рибоциклиба в лечении интракраниальных опухолей (как первичных, так и вторичных): NCT03387020, NCT02933736, NCT03434262.

Эффективность и безопасность сочетанного применения iCDK4/6 и лучевой терапии неоднократно изучались и описаны в мировой литературе.

В большей части исследований изучалась безопасность сочетанного применения рибоциклиба и паллиативной лучевой терапии на область костных метастазов. В исследовании S. Hans и I. Meattini не отмечено увеличения нежелательных явлений, связанных с лекарственной терапией, а также не зарегистрировано каких-либо неврологических осложнений [52, 53].

Одним из исследований, в котором оценивалась эффективность iCDK4/6 в лечении церебральных метастазов МРМЖ, стало исследование эффективности абемациклиба. В него включались предлеченные (медиана – 4 линии х/т) 52 пациентки, у которых была продемонстрирована выраженная частота контроля интракраниального заболевания – 25% [54, 55].

N.B. Figura et al. провели небольшое ретроспективное исследование, в которое было включено 15 пациенток (суммарно на которых пришлось 42 метастатических очага в ЦНС). Пациентки получали iCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, также им проводилась лучевая терапия (WBRT или SRT). Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты нейротоксичности во время или после завершения облучения. Вторичными конечными точками являлись частота интракраниального контроля, а также общая выживаемость. При оценке эффекта лечения через 6 мес. был отмечен контроль интракраниального заболевания в 88%, который сохранялся и через 12 мес. на прежнем уровне (88%). Через 6 мес. после завершения лучевой терапии прогрессирование заболевания произошло у 37% пациенток, а через 12 мес. – еще у 31%. Медиана общей выживаемости составила 36,7 мес. от момента выявления метастатического поражения головного мозга, что превышает медиану исторического контроля. Согласно опубликованным данным, частота пострадиационного

некроза составляет около 8% через 12 мес. и 11% – через 14 мес. [56]. В исследовании N.B. Figura et al. частота данного НЯ составила 5%, что ниже заявленного в литературе. Авторы исследования пришли к выводу, что одновременное применение лучевой терапии и iCDK4/6 не приводит к увеличению частоты нейротоксичности у пациенток [57].

К сожалению, большая часть данных о клинической эффективности сочетанного применения рибоциклиба и других iCDK4/6 и WBRT представлены в настоящее время только в виде описаний отдельных клинических случаев. Так, I. Radke et al. описали развившийся ответ на лечение после WBRT, который продлился в течение 9 мес. После 9 мес. ответа у пациентки произошло экстракраниальное прогрессирование в виде появления метастазов в печени и легких [58].

ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ЦНС В COMPLEMENT-1

Как уже было отмечено, в исследование CompLEement-1 включались пациентки (n = 51) в т. ч. с поражением ЦНС. В начале 2022 г. был опубликован подгрупповой анализ исследования [59]. Оценивалась переносимость и безопасность применения рибоциклиба, а также время до прогрессирования и частота объективного ответа. На момент среза данных (08.11.2019) медиана наблюдения составила 25,4 мес. Основную фазу исследования завершили 37,3% (n = 19) пациентов.

Как показано на рис. 4, на момент среза данных медиана ВБП у изучаемой подгруппы пациенток достигнута не была [95% ДИ 15,5-НД].

ЧОО составила 42,9%, а стабилизация заболевания отмечена в 37,1% случаев. Таким образом, медиана ВБП и ЧОО в столь непростой подгруппе пациенток не отличалась от общей популяции.

Частота развития НЯ, связанных с лечением, и профиль этих НЯ были ожидаемыми и не отличались от общей популяции. Нежелательные явления, связанные с лечением,

отмечены у 94% пациенток (3–4-я ст. – 64,7%). Среди НЯ 3–4-й ст. наиболее частыми являлись нейтропения (51%), лейкопения (9,8%) и повышение печеночных ферментов (суммарно 9,8%). Неврологических нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Всего по тем или иным причинам лечение завершили 62,7% пациенток. Среди завершивших пациентов самой частой причиной было прогрессирование заболевания (35,3%), НЯ (11,8%), решение врача (3,9%), смерть (2%). Таким образом, популяция пациенток с метастатическим поражением ЦНС завершала лечение в связи с НЯ реже, чем пациентки в общей популяции (15,5%).

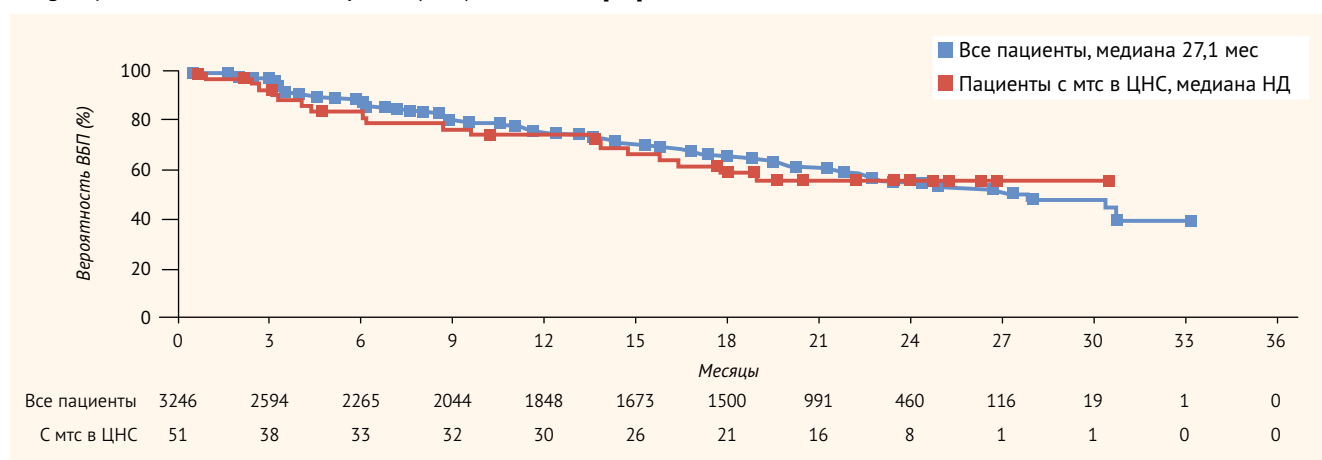
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: МОЛОДАЯ ПАЦИЕНТКА С DE NOVO HR+/HER2- МРМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ЦНС В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Молодая женщина Г. без отягощенного семейного анамнеза в отношении онкологических заболеваний в связи с длительными головными болями обратилась к неврологу. Ей была назначена вазодилатирующая терапия, не принесящая облегчения. В это же время (ноябрь 2018 г.) пациентка самостоятельно обнаружила опухоль в правой молочной железе и утолщение кожи над ней, в связи с чем обратилась к онкологу в Центр. На момент обращения к онкологу пациентке было 40 лет. Выраженных сопутствующих заболеваний нет, только нарушение толерантности к глюкозе и ожирение 1-й ст. Менструальный цикл сохранен, менструации регулярные, безболезненные, цикл 28 дней. В анамнезе 2 беременности, которые закончились аборт.

При УЗИ молочных желез и маммографии у пациентки выявлена опухоль с характеристиками BI-RADS 5. По результатам биопсии был установлен инвазивный дольковый рак молочной железы 2-й ст. злокачественности. По данным иммуногистохимического анализа суррогатный подтип опухоли определен как люминальный В, HER-2-негативный (РЭ 76, РП 86, HER-2 1+, Ki-67 20%). При секвенировании генов *BRCA1/2* мутаций в них не выявлено. Мутаций в гене *PIK3CA* также не было выявлено.

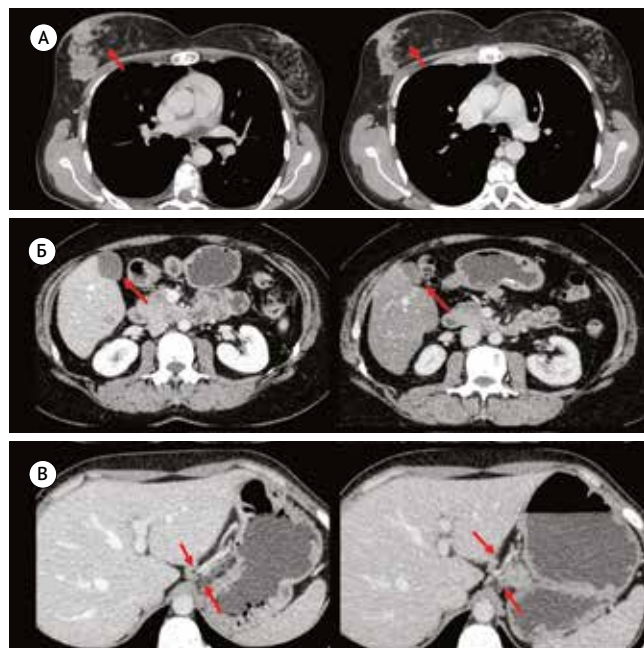
● **Рисунок 4.** Кривые выживаемости Каплана – Мейера без прогрессирования, медианы выживаемости без прогрессирования в общей популяции и подгруппе с метастазами в центральную нервную систему [59]

● **Figure 4.** Kaplan-Meier curves of progression-free survival, median progression-free survival in the entire population and the subgroup with central nervous system (CNS) metastases [59]



● **Рисунок 5.** КТ вовлеченных зон у пациентки до начала лечения (декабрь 2019 г.) и после 8 циклов (июль 2020 г.)

● **Figure 5.** A CT scan of the affected regions in a patient before treatment (December 2019) and after 8 cycles of treatment (July 2020)



А – первичная опухоль в молочной железе, Б – метастаз в печени, В – парааортальный лимфоузел

С целью стадирования заболевания пациентке выполнена КТ трех зон и остеосцинтиграфия, по результатам которых выявлена первичная опухоль в молочной железе до 42 мм с распространением на кожу, аксиллярная лимфаденопатия и метастазы в парааортальных лимфатических узлах до 18 мм, солитарный метастаз в печени до 38 мм. Также пациентке была выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, учитывая ее жалобы на упорную головную боль и появившееся головокружение. На томограммах определялись 5 очагов (в теменных, височных и затылочных долях) до 13 мм максимально с перифокальным отеком. Несмотря на малый размер поражений, неврологическая симптоматика была обусловлена именно ими. При осмотре офтальмологом отека диска зрительного нерва выявлено не было. Пациентке была назначена противоотечная терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон 4 мг утром и днем в/м на фоне терапии ингибиторами протонной помпы).

Таким образом, по данным дообследования у пациентки Г. диагностирован рак молочной железы cT4aN1M1: метастатическое поражение головного мозга, парааортальных лимфатических узлов, печени. Лабораторных отклонений выявлено не было.

Выбор варианта терапии оказался непростым: с одной стороны, у пациентки не было веских оснований прибегнуть к химиотерапии, поскольку висцеральное распространение не было множественным и в опухоли была отмечена выраженная экспрессия рецепторов эстрогена. С другой стороны, у пациентки имелось поражение головного мозга, эффективность используемых в рутинной практике режимов химио- и эндокринотерапии при котором не велика.

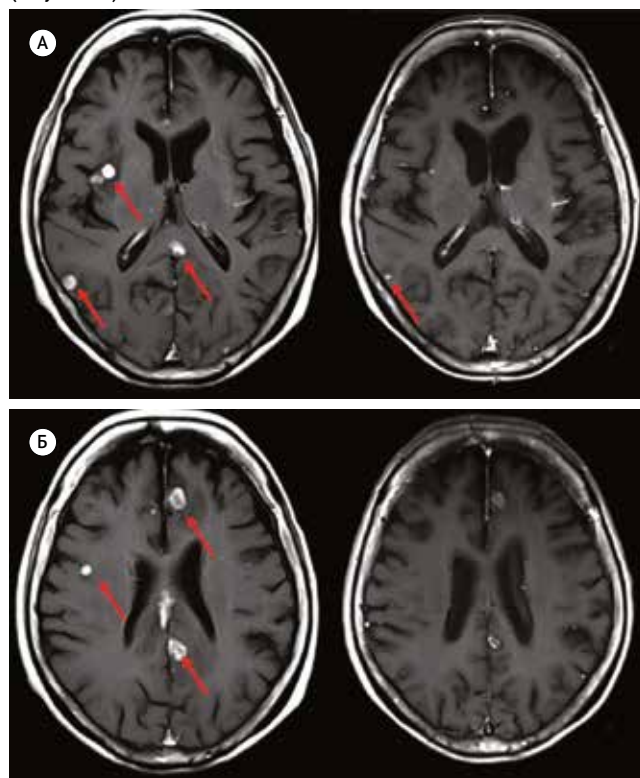
На момент определения тактики лечения не было и данных подгруппового анализа CompLEEment-1, в связи с чем оставался открытым вопрос, насколько применимы iCDK4/6 при интракраниальных метастазах. Пациентке были изложены все аргументы «за» и «против», Г. согласилась на вариант терапии, предложенный в исследовании MONALEESA-7: рибоциклиб в дозе 600 мг д. 1–21 + летрозол 2,5 мг ежедневно + гозерелин 3,6 мг д. 1, 1q4w.

В январе 2019 г. пациентке проведена SRT на все 5 очагов в головном мозге (РОД 27 Гр, 5 фракций) с выраженным положительным клиническим эффектом в виде регресса неврологических симптомов. Пациентка не прерывала терапию рибоциклибом на время лучевой терапии (в этот период времени она получала уже 3-й цикл терапии). На фоне лечения не возникло каких-либо неврологических нежелательных явлений. Перед 4-м циклом у пациентки выявлена нейтропения 4-й ст., что потребовало прерывания лечения до разрешения нейтропении до 2-й ст. и последующей редукции дозы до 400 мг.

На фоне проводимой терапии у пациентки был достигнут стойкий контроль над болезнью в виде стабилизации по критериям RECIST1.1. Отмечалось некоторое уменьшение суммы наибольших измерений таргетных очагов (85 мм → -15%), однако частичного ответа достичь не удалось (рис. 5). При интракраниальном контроле через 6 мес. отмечен полный ответ по МРТ с контрастированием (рис. 6).

● **Рисунок 6.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентки до начала лечения (декабрь 2019 г.) и после 6 мес. от проведения SRT (июль 2020 г.)

● **Figure 6.** A brain MRI with intravenous contrast in a patient before treatment (December 2019) and 6 months after SRT (July 2020)



Пациентка получала терапию в запланированном режиме до марта 2021 г. (время приема рибосиклиба 27 мес.). На фоне лечения, помимо ранее описанной нейтропении, у нее не отмечено других НЯ, интервал QTcF оставался в пределах нормы. Неврологическая симптоматика не возобновлялась.

К сожалению, в марте 2021 г. пациентка заболела COVID-19 (подтвержден по ПЦР) с нарастающей дыхательной недостаточностью, по поводу которой была госпитализирована в стационар. Лечение проводилось в условиях отделения интенсивной терапии, однако у пациентки нарастала площадь поражения легких и в мае 2021 г. она скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность комбинации рибосиклиба с эндокринотерапией у пациенток в пре- и перименопаузе, как уже говорилось выше, была изучена в исследовании MONALEESA-7. Однако в данное исследование не включались пациентки с метастатическим поражением головного мозга, в связи с чем не было убедительных данных за эффективность комбинации рибосиклиба у молодых пациенток с метастазами в головной мозг. Опубликованные данные сообщали об эффективности такого подхода и о безопасности комбинации препаратов с проведением лучевой терапии. На сегодняшний день полученные данные исследования ComPLEEment-1 говорят о том, что такая терапия действительно является эффективной опцией.

Выживаемость без прогрессирования (точнее, до смерти) пациентки составила 29 мес., однако оценить распространенность заболевания на момент смерти пациентки не представлялось возможным. При регулярных КТ-исследованиях грудной клетки появления метастазов в этой области обнаружено не было. В целом ВБП у данной пациентки абсолютно соответствует результатам,

продемонстрированным в исследовании MONALEESA-7 (медиана ВБП 23,8 мес.). В исследовании ComPLEEment-1 оценивалась медиана ВБП не только в общей популяции, но и у пациенток с метастазами в ЦНС, выживаемость пациентки Г. также сопоставима с полученными (не достигнута, однако близка к 27 мес., как и в общей популяции).

Сочетанное применение SRT и лекарственного лечения позволило добиться выраженного интракраниального эффекта с регрессом неврологической симптоматики. Также комбинация не вызвала возникновения клинически значимых НЯ. Маловероятно, что нейтропения 4-й ст. была связана с сочетанием рибосиклиба и лучевой терапии, т. к. для iCDK4/6 характерна нейтропения как раз в сроки возникновения этого НЯ у пациентки.

Экстракраниально у пациентки не было выраженного распространения, однако имелись метастазы в печени и лимфатических узлах. На фоне терапии пациентке удалось добиться контроля над болезнью в рамках стабилизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше клиническое наблюдение подтверждает уже имеющиеся данные об эффективности и безопасности применения рибосиклиба и стереотаксической лучевой терапии при наличии метастатического поражения головного мозга. Достигнут полный ответ в интракраниальных очагах и контроль над болезнью в экстракраниальных. Несмотря на неблагоприятный прогноз пациенток с метастазами в ЦНС, комбинированная эндокринотерапия на основе рибосиклиба может и должна рассматриваться в качестве одной из наиболее предпочтительных опций лечения.



Поступила / Received 03.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2022

Принята в печать / Accepted 26.08.2022

Список литературы / References

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching P.A., de Laurentiis M., Im S.-A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1903765>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal. *Ann Oncol.* 2021;32:S1283–1346.
- Tripathy D., Im S., 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
- Tripathy D., Sohn J., Im S.-A., Colleoni M., Franke F., Bardia A. et al. Abstract GS2-05: First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Suppl.):GS2–05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs2-05>.
- Tripathy D., Im S.-A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treatment. *Cancer Res.* 2021;81(4 Suppl.):PD2–04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04>.
- Lu Y.-S., Im S.-A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR + /HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851–859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-3032>.
- de Laurentiis M., de la Cruz Merino L., Hart L., Bardia A., Sohn J., Neven P. et al. 331P – Impact of ribociclib (RIB) dose reduction on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA (ML) -3 and -7. *Ann Oncol.* 2020;31:S348–395. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40429-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40429-6/pdf).
- de Laurentiis M., Borstnar S., Campone M., Warner E., Boffill J.S., Jacot W. et al. Full population results from the core phase of ComPLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(3):689–699. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06334-0>.
- Harbeck N., Franke F., Villanueva-Vazquez R., Lu Y.S., Tripathy D., Chow L. et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920943065. <https://doi.org/10.1177/1758835920943065>.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H., Yap Y., Sonke G., 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
12. Tabouret E., Chinot O., Metellus P., Tallet A., Viens P., Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: An overview. *Anticancer Res*. 2012;32(11):4655–4662. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/32/11/4655>.
 13. Malani R. A view on the landscape of breast cancer brain metastases. *CNS Oncol*. 2020;9(3):CNS59. <https://doi.org/10.2217/cns-2020-0013>.
 14. Witzel I., Laakmann E., Weide R., Neunhöffer T., Park-Simon T.J., Schmidt M. et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. 2018;102:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.004>.
 15. Lin N.U., Claus E., Sohl J., Razzak A.R., Arnaout A., Winer E.P. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113(10):2638–2645. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23930>.
 16. Dawood S., Broglio K., Esteve F.J., Yang W., Kau S.W., Islam R. et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol*. 2009;20(4):621–627. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDN682>.
 17. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Chao S.T., Shanley R., Luo X. et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467–472. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1083-9>.
 18. Gil-Gil M.J., Martínez-García M., Sierra A., Conesa G., del Barco S., González-Jiménez S., Villà S. Breast cancer brain metastases: A review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Trans Oncol*. 2014;16(5):436–446. <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1110-5>.
 19. Rostami R., Mittal S., Rostami P., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol*. 2016;127(3):407–414. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2075-3>.
 20. Kotecki N., Lefranc F., Devriendt D., Awada A. Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780312. <https://doi.org/10.1177/1758835918780312>.
 21. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D., Kassam A., Flickinger J.C. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):427–434. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00198-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00198-4).
 22. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483–2491. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
 23. Patil C.G., Pricola K., Sarmiento J.M., Garg S.K., Bryant A., Black K.L. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;9(9):CD006121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006121.pub4>.
 24. Gennari A., André F., Barrios C.H., Cortés J., de Azambuja E., DeMichele A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
 25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 4.0 2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
 26. O'Sullivan C.C., Davarpanah N.N., Abraham J., Bates S.E. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. *Semin Oncol*. 2017;44(2):85–100. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.006>.
 27. Kondziolka D., Kano H., Harrison G.L., Yang H.C., Liew D.N., Niranjan A. et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *J Neurosurg*. 2011;114(3):792–800. <https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS10461>.
 28. Lin X., DeAngelis L.M. Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3475–3484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>.
 29. Nguyen L.V., Searle K., Jerzak K.J. Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(59):6317–6322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27238>.
 30. Kronish I.M., Fenn K., Cohen L., Hershman D.L., Green P., Jenny Lee S.A., Suls J. Extent of Exclusions for Chronic Conditions in Breast Cancer Trials. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pk059. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky059>.
 31. Leone J.P., Lin N.U. Systemic Therapy of Central Nervous System Metastases of Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(6):49. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0802-6>.
 32. Niwińska A., Murawska M., Pogoda K. Breast cancer brain metastases: Differences in survival depending on biological subtype, RPA RTG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol*. 2009;21(5):942–948. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp407>.
 33. Whittaker S., Madani D., Joshi S., Chung S.A., Johns T., Day B. et al. Combination of palbociclib and radiotherapy for glioblastoma. *Cell Death Discov*. 2017;3:17033. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.33>.
 34. Hashizume R., Zhang A., Mueller S., Prados M.D., Lulla R.R., Goldman S. et al. Inhibition of DNA damage repair by the CDK4/6 inhibitor palbociclib delays irradiated intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor and glioblastoma xenograft regrowth. *Neuro Oncol*. 2016;18(11):1519–1528. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOW106>.
 35. Pelton K., Meng A. EXTH-63. Preclinical efficacy of a cdk inhibitor (TG02) in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(6 Suppl.):vi73. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.305>.
 36. Cadoo K.A., Gucalp A., Traina T.A. Palbociclib: An evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2014;6:123–133. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S46725>.
 37. Tripathy D., Bardia A., Sellers W.R. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–3262. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3157>.
 38. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., Sanchez-Martinez C., Del Prado M., Lallena M.J. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):825–837. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7>.
 39. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Trédan O., Bourayou N., Sohn J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
 40. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209–219. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505270>.
 41. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.-A., Gelson K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1607303>.
 42. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., Sonke G.S., Bachelot T., Chan A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl.):1054. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1054.
 43. Tripathy D., Bardia A., Sellers W.R. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–3262. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3157>.
 44. Raub T.J., Wishart G.N., Kulanthai P., Staton B.A., Ajamie R.T., Sawada G.A. et al. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(9):1360–1371. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.062745>.
 45. Yin L., Li H., Liu W., Yao Z., Cheng Z., Zhang H., Zou H. A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy. *Eur J Med Chem*. 2018;144:1–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.003>.
 46. Lim E., Lin N.U. Updates on the management of breast cancer brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(7):572–578. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144276>.
 47. Fong C.W. Permeability of the Blood – Brain Barrier: Molecular Mechanism of Transport of Drugs and Physiologically Important Compounds. *J Membr Biol*. 2015;248(4):651–669. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9778-9>.
 48. Miyajima M., Kusuhara H., Takahashi K., Takashima T., Hosoya T., Watanabe Y., Sugiyama Y. Investigation of the effect of active efflux at the blood-brain barrier on the distribution of nonsteroidal aromatase inhibitors in the central nervous system. *J Pharm Sci*. 2013;102(9):3309–3319. <https://doi.org/10.1002/jps.23600>.
 49. Patel Y.T., Davis A., Baker S.J., Campagne O., Stewart C.F. CNS penetration of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in non-tumor bearing mice and mice bearing pediatric brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(2):447–452. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03864-9>.
 50. Guntner A.S., Peyrl A., Mayr L., Englinger B., Berger W., Slavic I. et al. Cerebrospinal fluid penetration of targeted therapeutics in pediatric brain tumor patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):78. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00953-2>.
 51. DeWire M., Fuller C., Hummel T.R., Chow L.M.L., Salloum R., de Blank P. et al. A phase I/II study of ribociclib following radiation therapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *J Neurooncol*. 2020;149(3):511–522. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03641-2>.
 52. Hans S., Cottu P., Kirova Y.M. Preliminary results of the association of Palbociclib and radiotherapy in metastatic breast cancer patients. *Radiation Oncol*. 2018;126(1):181. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.010>.
 53. Meattini I., Desideri I., Scotti V., Simontacchi G., Livi L. Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer. *Breast*. 2018;42:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.096>.
 54. Tolaney S., Sahebjam S., le Rhun E., Lin N., Markel Bear M., Yang Z. et al. Abstract P1-19-01: A phase 2 study of abemaciclib in patients with leptomeningeal metastases secondary to HR+, HER2- breast cancer. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P1-19-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P1-19-01>.
 55. Anders C.K., le Rhun E., Bachelot T.D., Yardley D.A., Awada A., Conte P.F. et al. A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl.):1017. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1017.

56. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-48>.
57. Figura N.B., Potluri T.K., Mohammadi H., Oliver D.E., Arrington J.A., Robinson T.J. et al. CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2019;144(3):583–589. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03260-6>.
58. Radke I., von Wahlde M.K., Schülke C., Tio J. Ribociclib in Breast Cancer Brain Metastases: A Case Report. *Breast Care (Basel).* 2020;15(5):543–547. <https://doi.org/10.1159/000504405>.
59. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Salvador Bofill J. et al. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 – negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIb ComPLEEment-1 trial. *Breast.* 2022;62:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.016>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гречухина К.С.

Концепция и дизайн исследования – Жукова Л.Г., Воронцова К.А.

Написание текста – Гречухина К.С.

Сбор и обработка материала – Щадрова В.В., Тютюнник П.С., Глебовская В.В., Филоненко Д.А.

Обзор литературы – Гречухина К.С.

Перевод на английский язык – Гречухина К.С.

Анализ материала – Жукова Л.Г., Гречухина К.С.

Редактирование – Жукова Л.Г.

Утверждение окончательного варианта статьи – Жукова Л.Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Katerina S. Grechukhina

Study concept and design – Liudmila G. Zhukova, Karina A. Vorontsova

Text development – Katerina S. Grechukhina

Collection and processing of material – Victoria V. Shchadrova, Pavel S. Tyutyunnik, Valeriya V. Glebovskaya, Karina A. Vorontsova

Literature review – Katerina S. Grechukhina

Translation into English – Katerina S. Grechukhina

Material analysis – Liudmila G. Zhukova, Katerina S. Grechukhina

Editing – Liudmila G. Zhukova

Approval of the final version of the article – Liudmila G. Zhukova

Информация об авторах:

Гречухина Катерина Сергеевна, врач-онколог, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; dr.grechukhina@gmail.com

Воронцова Карина Андреевна, к.м.н., заведующая отделом организации клинических исследований, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>; k.vorontsova@mknc.ru

Филоненко Дарья Александровна, к.м.н., заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>; d.filonenko@mknc.ru

Тютюнник Павел Станиславович, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-хирург отделения высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>; p.tyutyunnik@mknc.ru

Щадрова Виктория Васильевна, врач-рентгенолог, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>; vikashhadrova@yandex.ru

Глебовская Валерия Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>; oncovalery@mail.ru

Жукова Людмила Григорьевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; zhukova.lyudmila008@gmail.com

Information about the authors:

Katerina S. Grechukhina, Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; dr.grechukhina@gmail.com

Karina A. Vorontsova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Research Organization, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>; k.vorontsova@mknc.ru

Daria A. Filonenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>; d.filonenko@mknc.ru

Pavel S. Tyutyunnik, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon of the Department of High-tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>; p.tyutyunnik@mknc.ru

Victoria V. Shchadrova, Radiologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>; vikashhadrova@yandex.ru

Valeriya V. Glebovskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiotherapist of the Radiology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>; oncovalery@mail.ru

Liudmila G. Zhukova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; zhukova.lyudmila008@gmail.com