

Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости

А.В. Снеговой✉, И.Б. Кононенко

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ общей выживаемости у пациенток с гормонозависимым ERBB2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) при использовании ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией (ЭТ). Приведены данные исследований MONALEESA-2, 3, 7, PALOMA-2, 3, MONARCH-2, 3. Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 позволило пересмотреть алгоритм лечения пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Сегодня и в 1-й, и во 2-й линиях лечения предпочтительно использование комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ. Доказанное преимущество общей выживаемости в 1 и 2-й линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют эффективность рибосиклиба в комбинации с ЭТ. Результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- мРМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса пациентки, варианта ЭТ и распространенности болезни.

Ключевые слова: общая выживаемость, метастатический рак молочной железы, CDK4/6, рибосиклиб, ингибиторы циклинзависимой киназы, iCDK4/6, ингибиторы CDK4/6

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости. Современная Онкология. 2022;24(2):226–233. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201702

REVIEW

Current treatment aspects of hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer: overall survival outcomes

Anton V. Snegovoy✉, Inessa B. Kononenko

Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

This review provides an overall survival analysis in patients with hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer (mBC) treated with CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy (ET). The results of MONALEESA-2, 3, 7, PALOMA-2, 3, and MONARCH-2, 3 studies are provided. The emergence of a new class of drugs, CDK4/6 inhibitors, opened the way to revise the treatment algorithm for patients with HR+/HER2- mBC. Currently, in treatment lines 1 and 2, the combination of CDK4/6 inhibitors with ET is preferable. The proven overall survival advantage in treatment lines 1 and 2, and data from an exploratory analysis subgroup, demonstrate the efficacy of ribociclib in combination with ET. The results of the studies confirm the benefits of combination therapy in routine practice to treat HR+/HER2- mBC regardless of the patient's age, menopausal status, ET variant, and disease prevalence.

Keywords: overall survival, metastatic breast cancer, CDK4/6, ribociclib, cyclin-dependent kinase, iCDK4/6, CDK 4/6 inhibitors

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB. Current treatment aspects of hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer: overall survival outcomes. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):226–233. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201702

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию как в России, так и во всем мире. Благодаря внедрению программ онкологического скрининга и доступности эффективных диагностических методов у преобладающего числа больных РМЖ опухоль диагностируют на ранней стадии. В лечении таких пациентов достигнут значительный прогресс, что существенно улучшило по-

казатели выживаемости. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с гормонозависимой (HR-положительной), ERBB2 (ранее HER2)-отрицательной опухолью. Важный вклад в улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) у таких пациентов вносит адъювантная эндокринотерапия (ЭТ) [1, 2].

Однако, несмотря на успехи лечения, у 25% женщин в итоге происходит прогрессирование заболевания [3]. И хотя

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Снеговой Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного противоопухолевого лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: anvs2012@gmail.com; ORCID: 0000000201705681

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, врач-онколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

✉ **Anton V. Snegovoy** – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: anvs2012@gmail.com; ORCID: 0000000201705681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

HR-положительные опухоли не обладают значительным агрессивным потенциалом и имеют более прогнозируемое течение по сравнению с другими подтипами, метастатическая болезнь остается по-прежнему неизлечимым заболеванием. ЭТ является важным методом лечения женщин с HR-положительным, ERBB2-отрицательным метастатическим РМЖ. Применение ингибиторов ароматазы, фулвестранта, тамоксифена у пациенток с отдаленными метастазами РМЖ вне зависимости от их последовательности оказалось более успешным подходом по сравнению с химиотерапией в отношении улучшения как отдаленных результатов лечения, так и качества жизни [4]. Однако эффективность моноЭТ не ассоциировалась с продолжительным периодом выживаемости без прогрессирования (ВБП) и значимым увеличением ОВ. Поэтому выбор кандидатов для такой терапии ограничивался более возрастными пациентками с минимальными проявлениями заболевания, а также без висцеральных метастазов. Прогрессирование заболевания на фоне ЭТ связано с развитием резистентности к проводимому лечению [5]. Известно, что причинами резистентности являются повреждение генетического материала и запуск механизмов, защищающих опухоль от гибели. К таким молекулярным механизмам при РМЖ относится нарушение нормальной регуляции клеточного цикла. Закономерное прохождение клетки через различные фазы клеточного цикла управляется циклинзависимыми киназами (CDK), которые активируются в результате присоединения к ним циклинов. Циклинзависимые киназы фосфорилируют субстраты, главным образом белки семейства ретинобластомы [(pRb)] на специфических серин/треониновых сайтах фосфорилирования. Белок ретинобластомы является основным субстратом для комплекса циклин D-CDK4 и циклин D-CDK6 и играет ключевую роль в регуляции вхождения клетки в S-фазу. В нормальной клетке при митогенных сигналах комплекс циклин D-CDK4/6 фосфорилирует белок pRb в G1-фазе, что приводит к высвобождению транскрипционного фактора (E2F – DP) и вхождению клетки в S-фазу. Дефосфорилирование pRb после завершения S-фазы приводит к инактивации транскрипционного фактора и блокированию входа в следующую S-фазу.

Нарушение регуляции комплекса циклин D-CDK4 и циклин D-CDK6, чаще всего за счет гиперэкспрессии циклина D1, приводит к гиперфосфорилированию белка ретинобластомы. В результате блокады клеточного цикла не происходит и клетки вступают в митоз, что приводит к быстрой пролиферации опухолевых клеток [8–10]. Циклин D1 является ключевой мишенью для эстроген-индуцированной пролиферации клеток. Помимо центральной роли в регуляции клеточного цикла циклин D1 в качестве ли-

ганда связывается с эстрогеновыми рецепторами и активирует их [9].

Применение ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб) является одним из самых эффективных методов лечения метастатического РМЖ с положительным рецептором гормонов и отрицательным по ERBB2. Противоопухолевый механизм связан с ингибированием активности CDK4/6, что приводит к подавлению пролиферации опухолевой клетки. Проведенные исследования показали увеличение ВБП при добавлении ингибиторов CDK4/6 к ЭТ по сравнению с моноЭТ, при этом терапевтический эффект наблюдался у пациентов с метастазами в костях, висцеральных органах, а также в случаях рецептор-прогестерон-негативной опухоли [5, 11–23].

Однако «золотым стандартом» доказательства эффективности любого нового препарата остается ОВ [24]. В этом обзоре мы рассмотрим рандомизированные исследования, в которых были представлены данные по ОВ при использовании ингибиторов CDK4/6.

ОВ в 1-й линии лечения

ОВ – время от момента начала исследования (рандомизации, включения пациента, начала приема препарата и т.п.) до смерти от любой причины [25].

Задачу по достижению значимого улучшения ОВ в 1-й линии лечения ставили исследователи в 4 исследованиях: PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, MONALEESA-7 [26–31]. Ингибиторы CDK4/6 комбинировали с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) в исследованиях PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, с аналогами лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормона (ЛПРГ)+НСИА/тамоксифен – в MONALEESA-7. Из всех проведенных 4 исследований данные по ОВ были представлены только в исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-7 и PALOMA-2 (табл. 1).

MONALEESA-2 – исследование III фазы, в котором участвовали пациентки в постменопаузе с положительным по рецепторам гормонов и отрицательным по ERBB2 метастатическим РМЖ [28, 29]. Пациенты ранее не получали ЭТ или химиотерапии по поводу метастатического РМЖ. Включены 668 пациентов из 29 стран (334 пациента были рандомизированы в группу приема рибоциклиб + летрозол, а 334 пациента – в группу приема только летрозола).

Основная цель исследования – оценка времени до прогрессирования заболевания. Другими ключевыми целями были оценка медианы ОВ (периода времени, когда 50% пациентов были еще живы) и любых побочных эффектов, возникших во время лечения. Медиана ОВ пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом, составила 63,9 мес по сравнению с 51,4 мес у пациентов, полу-

Таблица 1. Данные по ОВ в 1-й линии лечения с использованием комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ
Table 1. Overall survival (OS) data for treatment line 1 with CDK4/6 inhibitor combined with adjuvant endocrinotherapy

Исследование	Статус менопаузы	Исследуемая терапия	Линия терапии	Конечные точки для вариантов терапии ингибитором CDK4/6+3Т vs плацебо+3Т		
				мВБП, мес, ОР (95% ДИ)	медиана времени до химиотерапии, ОР (95% ДИ)	мОВ, мес, ОР (95% ДИ)
Ингибитор CDK4/6±НСИА						
PALOMA-2 [26, 27]	Постменопауза	Палбоциклиб ± летрозол	1-я	27,6 vs 14,5 0,563 (0,461–0,687) p<0,0001	40,4 vs 29,9 0,735 (0,589–0,917) p<0,005	53,9 vs 51,2 0,956 (0,777–1,177) p=0,3378
MONALEESA-2 [28, 29]	Постменопауза	Рибоциклиб ± летрозол	1-я	25,3 vs 16,0 0,568 (0,457–0,704) p=9,63×10 ⁻⁶	50,6 vs 38,9 0,74 (0,61–0,91)	63,9 vs 51,4 0,76 (0,63–0,93) p=0,004
MONARCH-3 [30]	Постменопауза	Абемациклиб ± летрозол или анастрозол	1-я	28,2 vs 14,8 0,52 (0,415–0,665) p<0,0001	Значения медианы не опубликованы* 0,513 (0,380–0,691)	Нет данных*
MONALEESA-7 [31, 33]	Пременопауза. Перименопауза	Рибоциклиб ± 3Т + ГнРГ	1-я	27,5 vs 13,8 0,57 (0,436–0,743)	50,9 vs 36,8 0,694 (0,556–0,867)	58,7 vs 47,7 0,798 (0,615–1,035)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: мВБП – медиана ВБП, мВБП2 – медиана выживаемости от рандомизации до первого задокументированного прогрессирования заболевания во время последующей противоопухолевой терапии или до смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступило раньше, мОВ – медиана общей выживаемости, ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон.
*По состоянию на 07.10.2021 данные не опубликованы.

чавших лечение только летрозолом, разница – более 1 года (рис. 1) [28, 29]. Частота нежелательных явлений степени 3/4, представляющих особый интерес, в группах рибоциклиб + летрозол и летрозол + плацебо соответственно [6, 28, 29]:

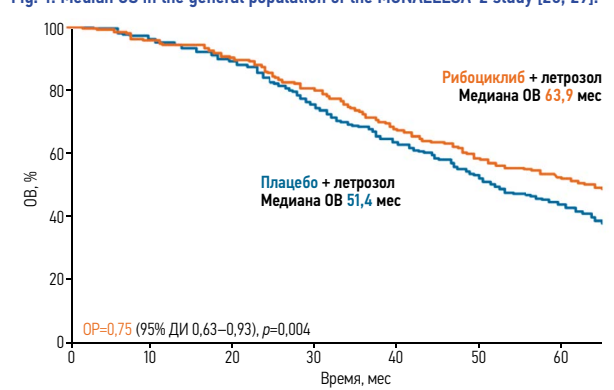
- нейтропения – 63,8 и 1,2%;
- гепатобилиарная токсичность – 14,4 и 4,8%;
- удлинённый интервал Q–T – 4,5 и 2,1%;
- интерстициальное заболевание легких/пневмонит – 0,6 и 0%.

Исследование MONALEESA-7 фазы III представляет собой единственное на сегодняшний день исследование ингибитора CDK4/6, в которое включали исключительно женщин в пре- или перименопаузе с гормон-рецептор-положительным (HR+), негативным к рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-) распространенным РМЖ. В исследовании принимали участие пациентки из 188 центров в 30 странах [31, 33]. Ранее не получавшие ЭТ для лечения метастатической болезни 672 пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу рибоциклиба (n=335) или в группу плацебо (n=337). В группе рибоциклиба большинство пациентов получали НСИА (n=248), часть больных – тамоксифен (n=87). В группе плацебо НСИА назначены 247 пациенткам, а тамоксифен получали 90 пациенток. Все женщины, вне зависимости от вида ЭТ, получали гозерелин [31, 33]. Результаты предварительного определенного 2-го промежуточного анализа исследования MONALEESA-7 продемонстрировали значительное улучшение ОВ в группе рибоциклиба + ЭТ по сравнению с группой плацебо + ЭТ, при этом медиана ОВ не была достигнута в группе рибоциклиба + ЭТ в сравнении с 40,9 мес в группе плацебо + ЭТ (отношение рисков – ОР 0,71, 95% доверительный интервал – ДИ 0,54–0,95) [31, 33]. Несмотря на то что медиана ОВ в группе рибоциклиба + ЭТ не была достигнута, пороговое значение, установленное протоколом, достигнуто, это подтверждало превосходство рибоциклиба над плацебо в отношении ОВ. На основании этих данных и в соответствии со статистическим планом исследование было признано окончательным [31, 33]. Однако пациентки с HR+/HER2- распространенным РМЖ имеют длительный анамнез естественного развития этого заболевания, и исходы могут меняться с течением времени. Поэтому важно было регистрировать результаты долгосрочного последующего наблюдения в этой группе пациенток [32]. В связи с этим проведен поисковый анализ в исследовании MONALEESA-7, который, вероятно, является самым продолжительным на сегодняшний день (медиана 53,5 мес) клиническим исследованием ингибитора CDK4/6 у пациенток с распространенным РМЖ в перименопаузе. На момент окончания сбора данных умерла 141 (42%) пациентка в группе рибоциклиба и 167 (50%) пациенток в группе плацебо. Медиана ОВ составила 58,7 мес в сравнении с 48,0 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,96); рис. 2 [33].

Аналогично окончательному анализу ОВ также проведена оценка в подгруппах, определенных по варианту ЭТ [33]. Из пациенток, получавших НСИА, умерли 107 (43%) из 248 в группе рибоциклиба и 120 (49%) из 247 в группе плацебо. Медиана ОВ составила 58,7 мес в сравнении с 47,7 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,80, 95% ДИ 0,62–1,04); рис. 3 [33, 34]. Из пациенток, получавших тамоксифен, умерли 34 (39%) из 87 в группе рибоциклиба и 47 (52%) из 90 в группе плацебо. Медиана ОВ не подавалась оценке в группе рибоциклиба и составила 49,3 мес в группе плацебо (ОР 0,71, 95% ДИ 0,45–1,10); рис. 4 [33, 34].

В подгрупповом анализе также произведена оценка ОВ у пациенток с заболеванием de novo [без предшествующей (нео)адьювантной ЭТ/химиотерапии и без предшествующей ЭТ/химиотерапии при распространенном РМЖ, за исключением короткого периода, разрешенного протоколом]. Медиана ОВ не была достигнута в группе рибоциклиба и составила 49,6 мес в группе плацебо (ОР 0,53, 95% ДИ 0,36–0,79) [33, 34].

Рис. 1. Медиана ОВ в общей популяции исследования MONALEESA-2 [28, 29].
Fig. 1. Median OS in the general population of the MONALEESA-2 study [28, 29].



Профиль безопасности соответствовал таковому при других комбинациях с рибоциклибом в исследованиях III фазы.

На последнем конгрессе ASCO в июне 2022 г. был представлен окончательный анализ по ОВ III фазы исследования PALOMA-2 при медиане наблюдения 90 мес.

Медиана ОВ в группе палбоциклиба и летрозола составила 53,9 мес в сравнении с 51,2 мес в группе плацебо (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,3378$), см. табл. 1 [27]. Таким образом, на основании проведенных исследований PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, MONALEESA-7 можно отметить, что комбинация ингибиторов CDK4/6 с ЭТ имеет значимое преимущество во времени до прогрессирования по сравнению с моноЭТ в 1-й линии терапии метастатического HR+/HER2- РМЖ (см. табл. 1). При этом значимое преимущество в ОВ в группе пациенток в периоды пре-/пери- и постменопаузы достигнуто только в исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-7.

2-я линия терапии

Эффективность ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ЭТ изучалась и во 2-й линии терапии (табл. 2) [16–18, 35–39].

Данные исследований PALOMA-3, MONALEESA-3, MONARCH-2, представленные в табл. 2, подтверждают увеличение медианы времени до прогрессирования при использовании комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ в группе пациенток с постменопаузой. При анализе данных ОВ во 2-й линии терапии статистическая значимость получена в исследованиях MONALEESA-3 и MONARCH-2 в группе пациенток в постменопаузе.

MONALEESA-3 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, которое проводилось в 174 исследовательских центрах (30 стран). Пациентами были мужчины и женщины в постменопаузе (возраст ≥ 18 лет) с гистологически/цитологически подтвержденным HR+/HER2- распространенным РМЖ [7, 35, 36].

Ценность исследования MONALEESA-3 в том, что авторы изучали эффективность рибоциклиба с фулвестрантом или моноЭТ фулвестрантом у пациентов с различной историей предшествующей терапии.

В группу 1-й линии терапии вошли пациенты с впервые установленным диагнозом распространенного РМЖ (de novo) или те, у кого рецидив произошел позже 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ без лечения по поводу прогрессирующего или метастатического заболевания. Группа 2-й линии объединяла следующих пациентов:

- рецидив произошел в процессе терапии или в течение 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ без лечения, прогрессирующего или метастатического заболевания (ранний рецидив);
- рецидив возник позже 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ с последующим прогрессированием после 1-й линии ЭТ;

Рис. 2. Медиана ОВ в общей популяции.
Fig. 2. Median OS in the general population.

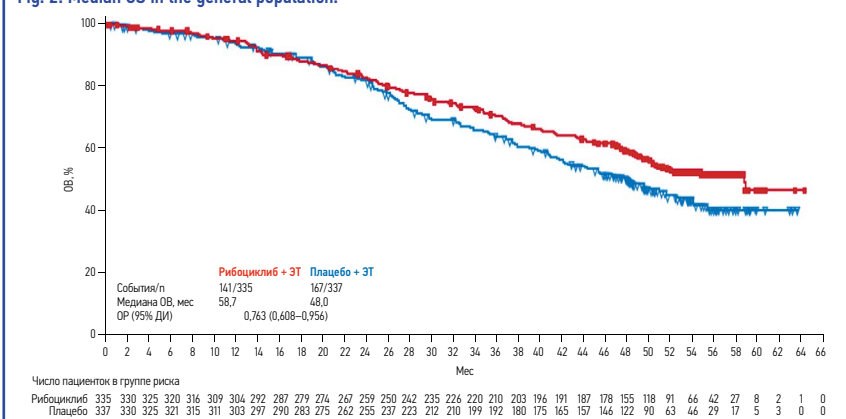


Рис. 3. Медиана ОВ в подгруппе пациенток рибоциклиб/плацебо + гозерилин + НСИА.
Fig. 3. Median OS in the patient subgroup treated with ribociclib/placebo + goserelin + nonsteroidal aromatase inhibitors.

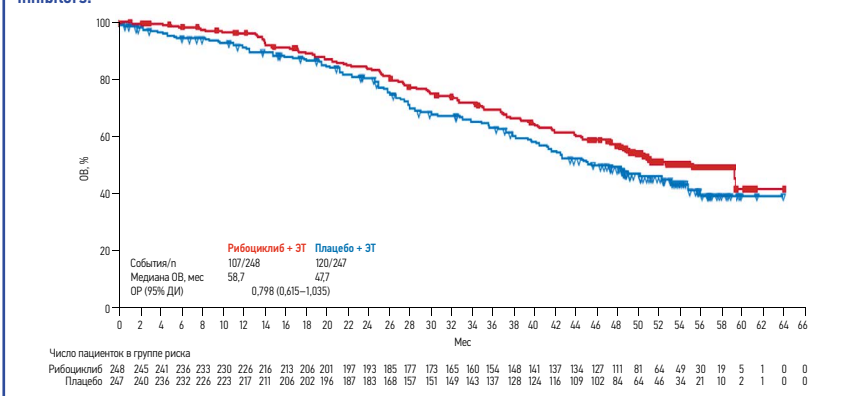
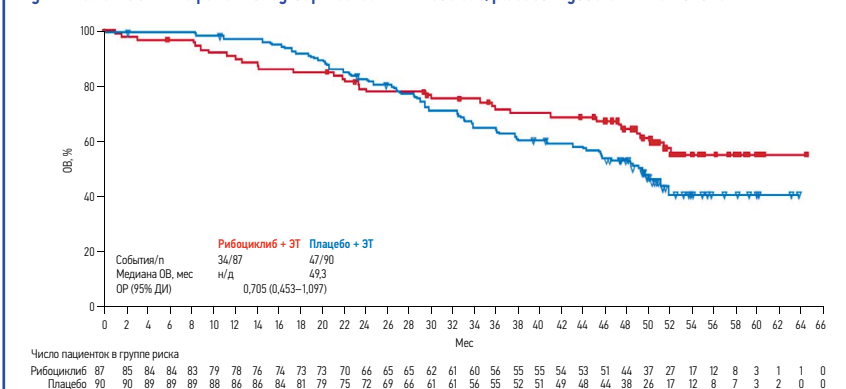


Рис. 4. Медиана ОВ в подгруппе пациенток рибоциклиб/плацебо + гозерилин + тамоксифен.
Fig. 4. Median OS in the patient subgroup treated with ribociclib/placebo + goserelin + tamoxifen.



- прогрессирование или метастатический РМЖ на момент постановки диагноза с прогрессированием после 1-й линии ЭТ без (нео)адъювантной терапии на ранних стадиях [36].

Пациенты, получавшие ранее химиотерапию для лечения метастатической болезни, фулвестрант или любой ингибитор CDK4/6, не могли быть включены в исследование. Рандомизированы 726 пациентов (484 в группу рибоциклиба, 242 в группу плацебо) в соотношении 2:1. Стратификация произведена по наличию/отсутствию метастазов в печень/легкие и предшествующей ЭТ. Группы сравнения получали либо комбинацию

фулвестранта 500 мг внутримышечно (1 и 15-й дни цикла 1, далее 1-й день каждого 28-дневного цикла) с рибоциклибом 600 мг/сут перорально (3 нед с последующим перерывом в течение 1 нед), либо фулвестрант с плацебо. Анализ эффективности проводился в популяции пациентов с назначенным лечением. Проведена оценка безопасности среди пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. ОВ была вторичной конечной точкой [35].

Первые данные по ОВ в общей популяции (1+2-я линии) были получены при медиане наблюдения 40 мес. В группе пациентов, получавших ри-

боциклиб с фулвестрантом, медиана ОВ не была достигнута по сравнению с группой плацебо + фулвестрант, где медиана ОВ составила 40,0 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,92; $p=0,00455$) [35, 36].

Окончательно ОВ проанализирована в расширенном последующем наблюдении (медиана наблюдения 56,3 мес), показавшем самую длительную медиану ОВ в клиническом исследовании ингибитора CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом. Медиана ОВ в общей популяции (1+2-я линии) составила 53,7 мес (рибоциклиб) в сравнении с 41,5 мес (плацебо); ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90 (рис. 5). Во 2-й линии лечения медиана ОВ составила 39,7 мес (рибоциклиб) в сравнении с 33,7 мес (плацебо); ОР 0,78, 95% ДИ 0,59–1,04 (рис. 6). Однако необходимо признать, что перекрестные сравнения исследований необходимо интерпретировать с осторожностью из-за различий в характеристиках популяции пациентов, в том числе по предшествующему лечению [36].

На последней конференции ESMO Breast Cancer в мае 2022 г. представлены обновленные результаты III фазы исследования MONALEESA-3. Но эти данные касались анализа ОВ в популяции пациентов, получавших исследуемую комбинацию в 1-й линии терапии. На момент среза данных (12 января 2022 г.) 1-ю линию терапии продолжали 16,5 и 8,6% пациентов в группах рибоциклиба и плацебо соответственно. При этом медиана наблюдения оказалась самой длинной в истории таких исследований, составив 70,8 мес. В группе пациентов, получавших рибоциклиб и фулвестрант в 1-й линии, по сравнению с получавшими плацебо и фулвестрант наблюдалось значимое преимущество в ОВ (медиана ОВ 67,6 мес против 51,8 мес соответственно, ОР 0,67, 95% ДИ 0,50–0,90). Показатель ОВ 5 лет составил 56,5% vs 42,1% для рибоциклиба и плацебо соответственно. Среди пациентов, прекративших лечение, 81,8 и 89,7% получали последующую противоопухолевую терапию. При этом ингибиторы CDK4/6 получали 16,7% vs 35,0% в группах рибоциклиба и плацебо. На сегодняшний день в истории клинических исследований III фазы, изучающих 1-ю линию ЭТ, данный исследовательский анализ показал самую продолжительную медиану ОВ – 67,6 мес с улучшением на 15,8 мес по сравнению с плацебо и относительным снижением риска смерти на 33% в группе рибоциклиба и фулвестранта. Эти впечатляющие результаты в популяции 1-й линии терапии еще больше поддерживают использование комбинации рибоциклиба с ЭТ у пациентов с HR-положительным, ERBB2-отрицательным метастатическим РМЖ [37].

В исследовании MONARCH-2 авторы изучали медиану ОВ у пациентов, получавших абемациклиб с фулвестрантом, но только во 2-й линии. В отличие от исследования MONALEESA-3 включа-

Таблица 2. Эффективность комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ во 2-й линии терапии
Table 2. Efficacy of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in treatment line 2

Исследование	Статус менопаузы	Исследуемая терапия	Линия терапии	Конечные точки для вариантов терапии ингибитор CDK4/6+3T vs плацебо + 3T		
				мВБП, мес, ОР (95% ДИ)	медиана времени до химиотерапии, ОР (95% ДИ)	мОВ, мес, ОР (95% ДИ)
Ингибитор CDK4/6 ± фулвестрант						
PALOMA-3* [16, 17, 39]	Постменопауза. Перименопауза. Пременопауза	Палбоциклиб ± фулвестрант	≥2	9,5 vs 4,6 0,46 (0,36–0,59) p<0,0001	17,6 vs 8,8 0,58 (0,47–0,73) p<0,001	34,9 vs 28,0 0,81 (0,64–1,03) p=0,09* [17] 34,8 vs 28,0 0,81 (0,65–0,99) p=0,0221**[39]
MONALEESA-3 [18, 34, 36]	Постменопауза	Рибоциклиб ± фулвестрант	1+2-я (общая популяция)	20,5 vs 12,8 0,593 (0,480–0,732) p<0,001 [18]	НД vs 29,5 0,70 (0,55–0,88) [34]	НД vs 40,0 0,72 (0,57–0,92) p=0,00455 [34] 53,7 vs 41,5 0,726 (0,588–0,897) [36]
			2-я или ранний рецидив	14,6 vs 9,1 0,571 (0,443–0,737) [34]	Нет данных**	39,7 vs 33,7 0,780 (0,587–1,037) [34]
MONARCH-2* [38]	Постменопауза. Пременопауза*** + аналоги ЛГРГ. Перименопауза***	Абемациклиб ± фулвестрант	2-я	16,9 vs 9,3 0,536 (0,445–0,645)	50,2 vs 22,1 0,625 (0,501–0,779)	46,7 vs 37,3 0,757 (0,606–0,945) p=0,01

Примечание. НД – медиана не достигнута.

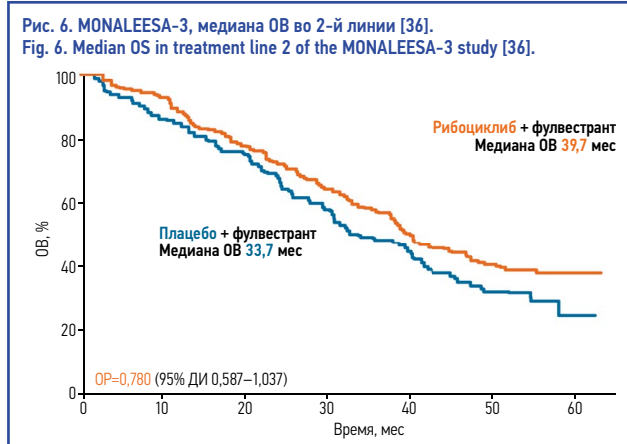
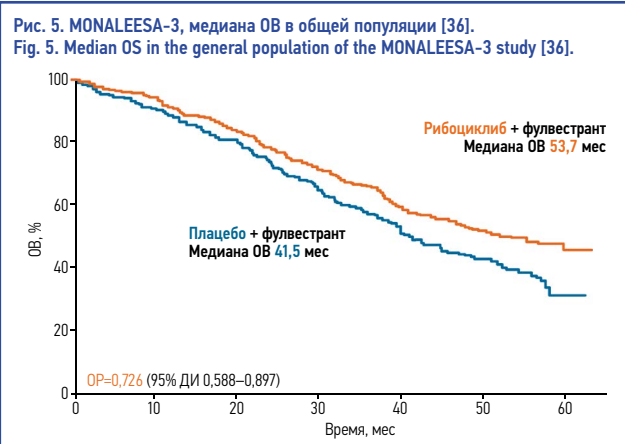
*В исследования PALOMA-3 и MONARCH-2 были включены пациенты с различным статусом менопаузы (пре-/пери-/постменопауза).

**По состоянию на 07.10.2021 данные не опубликованы.

***Значения мВБП и мОВ в исследовании MONARCH-2 для подгруппы пациентов в пре-/перименопаузе не были опубликованы; значения мОВ, мВБП, ОР и ДИ указаны для общей группы пациентов.

[†]Данные получены при двусторонней оценке гипотезы, входившей в статистический план исследования PALOMA-3.

^{††}Данные получены при односторонней оценке гипотезы, не входившей в статистический план исследования PALOMA-3.



ли пациентов как в постменопаузе, так и в пре-/перименопаузе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали абемациклиб или плацебо по 150 мг каждые 12 ч по непрерывной схеме в комбинации с фулвестрантом по 500 мг в соответствии с инструкцией. Стратификацию проводили в зависимости от висцеральных, только костных или других метастазов и чувствительности к предшествующей ЭТ (первичная или вторичная) [38].

Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователя. ОВ была вторичной конечной точкой. Из 669 включенных женщин 446 были рандомизированы в группу абемациклиба и фулвестранта и 223 – в группу плацебо + фулвестрант. В исследование включали пациентов, у которых прогрессирование заболевания возникло в ходе либо неоадъювантной, либо адъювантной ЭТ или в течение 12 мес после окончания адъювантной ЭТ либо при получении ЭТ 1-й линии. Не включали больных, получавших более 1-й линии ЭТ или какую-либо предшествующую химиотерапию по поводу метастатической болезни. Другими критериями исключения были предшествующее лечение

фулвестрантом, эверолимусом или ингибиторами CDK4/6, наличие висцерального криза или метастазов в центральной нервной системе [38].

Медиана ОВ в общей популяции (пре-/пери- и постменопауза) составила 46,7 мес для абемациклиба с фулвестрантом и 37,3 мес для плацебо с фулвестрантом (ОР 0,757, 95% ДИ 0,606–0,945; p=0,01) [38].

Данные по ОВ, представленные в обновленном анализе PALOMA-3, стоит рассматривать с осторожностью, поскольку они требуют дальнейшего изучения [39]. Дело в том, что статистический план исследования PALOMA-3 включал оценку медианы ОВ с использованием метода Каплана-Мейера, а значимость – с использованием одностороннего логарифмического рангового теста со стратификацией по наличию или отсутствию чувствительности к предшествующей ЭТ и висцеральных метастазов при рандомизации в группе пациентов, получающих лечение. Все приведенные значения p являлись двусторонними [17]. Заранее заданный порог значимости представлял собой двустороннее значение p, равное 0,047, которое было скорректировано

но для запланированных промежуточных анализов [17]. Такой низкий заданный порог значимости говорит о том, что вероятность достижения значимости по ОВ была невысокой. Данное предположение подтвердилось при медиане наблюдения 44,8 мес. Медиана ОВ составила 34,9 мес (95% ДИ 28,8–40,0) в группе палбоциклиба и фулвестранта и 28,0 мес (95% ДИ 23,6–34,6) в группе плацебо и фулвестранта. Стратифицированный коэффициент риска смерти составил 0,81 (95% ДИ 0,64–1,03; $p=0,09$). На сегодняшний день мы нередко видим результаты, когда суррогатная конечная точка, такая как ВБП, статистически значима, а ОВ не достигает этого значения. Такие результаты можно наблюдать в исследованиях BOLERO-2 [40] и PALOMA-3 [17]. Однако в протоколе PALOMA-3 исследователи меняют порог значимости с двустороннего на односторонний для доказательства значимости результатов ОВ [39]. Возможен ли такой подход в клинических исследованиях? Ответ на этот вопрос приводят авторы руководства UCLA Statistical Methods and Data Analytics [41]. «Выбор одностороннего теста значимости после выполнения двустороннего теста, который не смог отклонить нулевую гипотезу, неуместен, независимо от того, насколько «близок» к значимости был двусторонний тест. Неправильное использование статистических тестов может привести к неверным результатам, которые невозможно воспроизвести и которые вызывают большие сомнения – высокая цена за звезду значимости в таблице результатов!» [41]. Несмотря на это, исследование PALOMA-3 является положительным, поскольку увеличение ВБП как первичная конечная точка было достигнуто [17].

Особый интерес представляют данные об эффективности комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ во 2-й линии, а именно анализ ОВ у пациенток в пре- и перименопаузе. Данную популяцию больных изучали в исследовании PALOMA-3 (108 женщин) и MONARCH-2 (114 женщин). В исследовании PALOMA-3 медиана ОВ оказалась одинаковой в группах сравнения терапии и составила 38,0 мес для палбоциклиба и фулвестранта и 38,0 мес в группе плацебо с фулвестрантом (ОР 1,07, 95% ДИ 0,61–1,86; $p=0,25$) [17]. В исследовании MONARCH-2 около 17% включенных в исследование пациенток (114 из 669 пациентов) находились в периоде пременопаузы или перименопаузы. Анализ медианы ОВ в этой подгруппе пациенток пока не опубликован. При этом доступна информация в отношении рисков (ОР 0,689, 95% ДИ 0,379–1,252) [38].

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что во 2-й линии лечения применение комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ достоверно увеличивает время до прогрессирования во всех исследуемых популяциях (см. табл. 2). Статистически достоверное увеличение медианы ОВ у женщин в постменопаузе продемонстрировано в исследованиях MONALEESA-3 и в общей популяции (пре-/пери- и постменопауза) в исследовании MONARCH-2, но за счет пациенток в постменопаузе. ОР в группе пациенток пре- и перименопаузы выходит за пределы 1 (единицы), что говорит о равной эффективности как комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ, так и моноЭТ в исследуемой популяции.

На сегодняшний день доступны результаты поискового анализа в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7. Оценку ОВ проводили в зависимости от клинических данных: возраста пациента (старше или моложе 40 лет), распространенности метастатического поражения (печень, кости), резистентности к ЭТ, редукции дозы препарата, внутреннего молекулярного подтипа.

В исследовании MONALEESA-7 представлен анализ ОВ в зависимости от возраста пациентки (старше или моложе 40 лет) [34]. У пациенток в возрасте до 40 лет медиана ОВ составила 51,3 мес в сравнении с 40,5 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43–0,98). Аналогичная разница, но с более высокими показателями медианы ОВ наблюдалась у пациенток в возрасте ≥ 40 лет – 58,8 мес в сравнении с 51,7 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,81, 95% ДИ 0,62–1,07) [34].

Таблица 3. Эффективность рибоциклиба в зависимости от внутреннего подтипа люминального РМЖ
Table 3. Ribociclib efficacy depending on intrinsic subtype of luminal breast cancer

Подтип РМЖ	Рибоциклиб + ЭТ		Плацебо + ЭТ	
	ОВ, медиана, мес	95% ДИ	ОВ, медиана, мес	95% ДИ
Люминальный А	68,0	61,5–НД	54,6	48,3–66,2
Люминальный В	58,8	48,3–79,2	44,9	35,5–52,6
HER2E	40,3	33,4–49,0	29,4	23,9–42,0
Базальноподобный	19,4	10,7–33,2	21,2	12,8–НД

Примечание. НД – медиана не достигнута.

В исследованиях MONALEESA-7 и 3 дополнительно изучали ОВ у пациентов с метастатическим поражением висцеральных органов [42]. В исследовании MONALEESA-3 висцеральные метастазы были выявлены у 293 (60,5%) пациентов в группе рибоциклиба и у 147 (60,7%) в группе плацебо, а в исследовании MONALEESA-7 – у 150 (44,8%) и 142 (42,1%) пациентов соответственно. В MONALEESA-3 214 пациентов с висцеральными метастазами получали терапию 1-й линии (рибоциклиб, $n=137$; плацебо, $n=77$), в то время как 219 пациентов получали терапию 2-й линии или имели ранний рецидив (рибоциклиб, $n=151$; плацебо, $n=68$). Легкие и печень были наиболее частыми локализациями висцеральных метастазов у пациентов в MONALEESA-3 (49,8 и 44,8% соответственно) и MONALEESA-7 (51,4 и 58,2% соответственно). Медиана ОВ у пациентов с висцеральными метастазами в исследовании MONALEESA-3 составила 41 мес в группе рибоциклиба и 39,4 мес в группе плацебо. В исследовании MONALEESA-7 медиана ОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в то время как в группе плацебо показатель составил 39,9 мес. Также в этих исследованиях изучали пациентов с метастазами в печень. В исследовании MONALEESA-3 медиана ОВ в группе рибоциклиба была более продолжительной и составила 36,1 мес по сравнению с 24,1 мес в группе плацебо (ОР 0,629, 95% ДИ 0,421–0,942). При этом в исследовании MONALEESA-7 в группе рибоциклиба медиана ОВ не была достигнута в отличие от группы плацебо – 33,6 мес (ОР 0,531, 95% ДИ 0,321–0,877). Никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось [42].

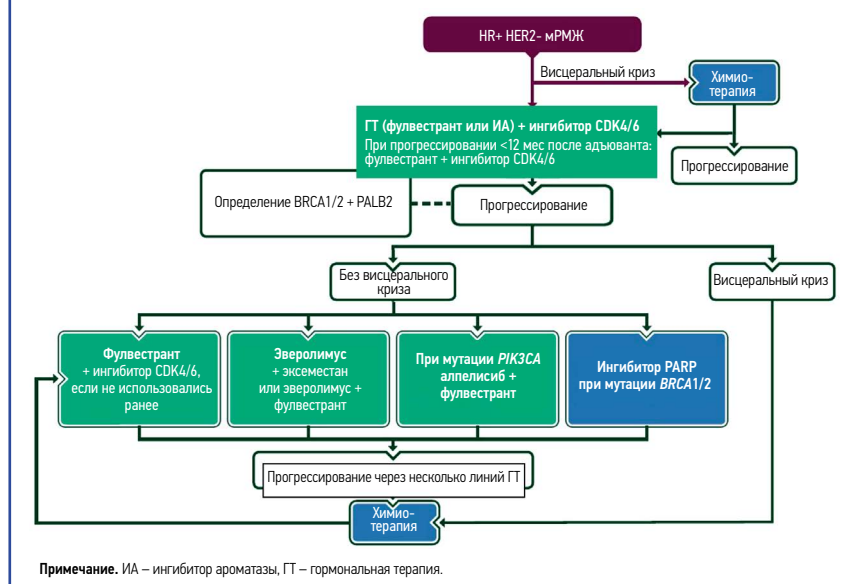
Также оценка ОВ была проанализирована у пациентов с метастатическим поражением костей скелета. Данные представлены в дополнительном анализе исследования MONALEESA-2. Медиана ОВ в группе рибоциклиба составила 72,6 мес, в группе плацебо – 56,4 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,50–1,21) [43].

В исследовании MONALEESA-3 оценивали ОВ в популяции эндокринорезистентных пациентов [35, 36]. В целом 507 пациентов ранее получали ЭТ (342 в группе рибоциклиба и 165 в группе плацебо); 53 (15,5%) и 25 (15,2%) были расценены как резистентные к ЭТ в группах рибоциклиба и плацебо соответственно. Применение рибоциклиба в этих подгруппах ассоциировалось с более высоким показателем медианы ОВ – 35,6 мес (95% ДИ 28,6–42,2) в сравнении с 31,7 мес (95% ДИ 13,0–41,5) при использовании плацебо [35, 36].

Таким образом, результаты поискового анализа в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7 подтверждают эффективность рибоциклиба у пациенток вне зависимости от возраста (старше или моложе 40 лет), наличия или отсутствия висцеральных или костных метастазов или наличия эндокринорезистентности.

С развитием геномного профилирования большое количество данных указывало на внутреннюю гетерогенность люминального подтипа РМЖ. С помощью использования панели генов PAM50 кроме люминального А и В подтипа удалось идентифицировать базальноподобный и HER2E (обогащенный рецептором эпидермального фактора роста человека 2-го типа) люминальные подтипы [44]. Необходимо обратить внимание, что HER2E люминальный подтип **не относится (!) к Her-2/неу положительному РМЖ**. В связи с этим был проведен корре-

Рис. 7. Рекомендации ESMO по лечению HR+/HER2- метастатического РМЖ [45].
Fig. 7. ESMO guidelines for the treatment of HR+/HER2-mBC [45].



ляционный анализ ОВ в зависимости от внутреннего подтипа у пациентов с люминальным HER2- метастатическим РМЖ в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7 [44]. Распределение подтипов было следующим: люминальный А – 54,4%, люминальный В – 27,9%, HER2E – 14,7%, базальноподобный – 3,0% [44]. Эффективность комбинации рибосиклиба с ЭТ по сравнению с плацебо + ЭТ представлена в табл. 3 [44].

Как видно из табл. 3, ОВ была связана с подтипом рака как в группе рибосиклиба + ЭТ, так и в группе плацебо + ЭТ ($p < 0,0001$ для обеих групп) [44].

Объединенный анализ исследований MONALEESA-2, 3 и 7 оказался убедительным в отношении данных по ОВ при использовании комбинации рибосиклиба + ЭТ у пациентов с люминальным А, люминальным В и HER2E подтипами РМЖ. Эффективность рибосиклиба + ЭТ у пациентов, имеющих подтип опухоли HER2E, обуславливающий более неблагоприятный исход по сравнению с люми-

нальными А и В подтипами, также дополнительно изучали в III фазе исследования HARMONIA. Пациенты с базальноподобным подтипом (3% в каждой группе) оказались наименее чувствительными к терапии рибосиклибом, однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки в этой подгруппе. Дополнительной ценностью данного исследования является подтверждение прогностической значимости внутреннего подтипа на основе панели PAM50 относительно ОВ у пациентов, получавших рибосиклиб + ЭТ, и пациентов, получавших только ЭТ. Результаты этого анализа согласуются с результатами предшествующего анализа ВБП с использованием объединенного набора данных исследований MONALEESA.

Выводы

Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 позволило пересмотреть алгоритм лечения паци-

ентов с HR+/HER2- метастатическим РМЖ. На сегодня в 1-й и во 2-й линиях лечения предпочтительно использование комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ (рис. 7) [45].

Заключение

Доказанное преимущество ОВ в 1 и 2-й линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют беспрецедентную эффективность рибосиклиба в комбинации с ЭТ. Представленные в обзоре результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- метастатического РМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса пациентки, варианта ЭТ и распространенности болезни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Снеговой – сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи; И.Б. Кононенко – разработка концепции и дизайн статьи, сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Snegovoy – collection of literature data and their interpretation, writing an article; I.B. Kononenko – development of the concept and design of the article, collection of literature data and their interpretation, writing the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

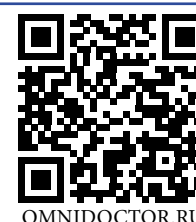
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Messina C, Catrini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):9-21. DOI:10.1007/s10549-018-4901-0
- Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1645-52. DOI:10.1080/03007995.2018.1479246
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Yap YS, Tseng LM, Blackwell KL, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal Asian women with hormone receptor-positive (HR plus), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): a subgroup analysis from MONALEESA-2. Abstract presented at: ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia 2016 Congress; December 18, 2016; Singapore, Republic of Singapore. Presidential Symposium.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
- Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(11):337-47. DOI:10.1177/2042098617722516
- Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative efficacy of CDK4/6 inhibitors plus aromatase inhibitors versus fulvestrant for the first-line treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Target Oncol.* 2019;14(2):139-48. DOI:10.1007/S11523-019-00633-9
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(3):153-66. DOI:10.1038/nrc2602
- Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RAM. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):518-28. DOI:10.1038/nrm3629
- Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17. DOI:10.1186/s13058-015-0661-5
- Palbociclib (IBRANCE). US FDA. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>. Accessed: 08.05.2022.

12. US FDA. FDA expands ribociclib indication in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ribociclib-indication-hr-positive-her2-negative-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. Accessed: 08.05.2022.
13. US FDA. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>. Accessed: 08.05.2022.
14. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
16. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
17. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
19. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
20. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
22. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4(1):41. DOI:10.1038/s41523-018-0094-2
23. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-60. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30804-6
24. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J*. 2009;15(5):395-400. DOI:10.1097/PP0.0b013e3181be231d
25. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):297-304. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70007-5
26. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-29. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4
27. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40 (Suppl. 17):LBA1003. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17
28. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML)-2 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2021;32(5):S1283-346. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival (OS) results from the Phase III MONALEESA-2 (ML)-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB); Presentation # LBA17_PR Sept 19, 2021.
30. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:80. DOI:10.1038/s41523-021-00289-7
31. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, 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) treated with endocrine therapy ± ribociclib (RIB). Poster Spotlight Session Abstracts. 2021:PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
32. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited – History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5643. DOI:10.3390/cancers13225643
33. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
34. Lu YS, El-Sagheer N, Hurvitz S, et al. Overall survival results by age subgroup from the phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presented at: 2021 ESMO Breast Cancer Virtual Congress; May 5-8, 2021. Abstract 93M0.
35. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:514-24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
36. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015-24. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
37. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. LBA4 Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (PTS) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 3):S194. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.280
38. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
39. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):1000. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000
40. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62. DOI:10.1093/annonc/mdl456
41. FAQ: What are the differences between one-tailed and two-tailed tests? Available at: <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/faq-what-are-the-differences-between-one-tailed-and-two-tailed-tests>. Accessed: 08.05.2022.
42. Yardley DA, Nusch A, Yap YS, 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):1054. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054
43. O'Shaughnessy J. Overall survival subgroup analysis by metastatic site from the phase 3 MONALEESA-2 study of first-line ribociclib + letrozole in postmenopausal patients with advanced HR+/HER2- breast cancer. Presentation # GS2-01 – Oral Home SABCS 2021. Accessed: 12.12.2021.
44. Carey L. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer, Presentation # GS2-00 – Oral. Available at: <https://www.sabcs.org/> Accessed: 08.05.2022.
45. Gennari A, André F, Barrios CH, 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. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU