

# Не дайте ей исчезнуть: новые возможности продления жизни пациенток с HR+ HER2-распространенным раком молочной железы

## Обзор сателлитного симпозиума, состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате). 28 января 2021 г.

### Эксперты:

**Артамонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

### Аннотация

Увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества являются основными целями терапии гормонозависимого HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы (HR+ HER2- pPMЖ). 28 января 2021 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма», посвященный преимуществам терапии препаратом Рисарг (рибоциклиб) в комбинации с гормонотерапией. Эксперты-онкологи поделились актуальными данными и своим опытом применения рибоциклиба. Ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией стали «золотым стандартом» 1-й линии терапии HR+ HER2- pPMЖ, а выбор конкретного препарата проводится на основании данных клинических исследований и с учетом индивидуальных особенностей пациентки. Результаты исследований рибоциклиба (MONALEESA-3 и MONALEESA-7) демонстрируют достоверное увеличение медианы общей выживаемости и снижение риска смерти на 28 и 30%. Профиль переносимости рибоциклиба является хорошо изученным и управляемым, поэтому благодаря грамотному мониторингу можно снизить риск развития нежелательных явлений и провести необходимую модификацию дозы, что позволяет сохранить высокоэффективную терапию большинству пациентов. Применение рибоциклиба позволяет достичь главные цели терапии – продлить жизнь пациентки и сохранить или улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, общая выживаемость, качество жизни

**Для цитирования:** Не дайте ей исчезнуть: новые возможности продления жизни пациенток с HR+ HER2- распространенным раком молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 53–60. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200764

### NEWS

## Don't let it disappear: new opportunities to prolong the life of HR+ HER2- advanced breast cancer patients

### Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online). January 28th, 2021

#### Experts:

**Elena V. Artamonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Irina V. Kolyadina** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education on the basis of Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

#### Abstract

Increasing life expectancy and maintaining its quality are the main goals of the hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) therapy. A Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 28th, 2021, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the benefits of Risarg (ribociclib) therapy in combination with hormone therapy (HT). Experts-oncologists shared current data and their experience with ribociclib. The combination of CDK4/6 inhibitors with HT became a gold standard for the 1st line therapy for HR+ HER2- aBC. And the choice of a specific drug is based on the data of clinical studies and is made taking into account the individual characteristics of the patient. The results of ribociclib studies (MONALEESA-3 and MONALEESA-7) demonstrate a significant increase in the median overall survival and a decrease in the risk of death by 28 and 30%. The tolerance profile of ribociclib is well studied and controlled, therefore the risks of adverse events can be reduced by the competent monitoring, and the necessary dose modification can be made, which allows most patients to maintain highly effective therapy. The use of ribociclib allows to achieve the main goals of therapy – to prolong the patient's life and maintain or improve its quality.

**Keywords:** hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, overall survival, quality of life

**For citation:** Don't let it disappear: new opportunities to prolong the life of HR+ HER2- advanced breast cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 53–60. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200764

«Если сердце в груди, а груди больше нет, где бьется мое сердце?.. На свадьбе у дочери. На дне рождения сына. На первой встрече с внуками. В долгожданном отпуске с мужем. Мое сердце будет биться там, где мне хорошо...» Эти моменты счастья так естественны в жизни любой женщины! Но все они могут быть перечеркнуты внезапным и страшным диагнозом – метастатический рак молочной железы (мРМЖ)...

В самом начале симпозиума профессор Е.В. Артамонова подняла важнейшую тему о качестве жизни женщин, которым был поставлен диагноз «гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный РМЖ (HR+ HER2- рРМЖ), об их эмоциональном состоянии и о том, какой может быть их жизнь, их отношения с окружающими людьми и их настроение, если тяжелую болезнь удастся взять под контроль. Очень много сейчас говорят о профессиональном выгорании, о необходимости дистанцироваться от клинической ситуации. Но такой подход не всегда верен, он не в традициях российской медицины. Врачам-онкологам свойственно опереживать пациенткам: не просто рассматривать их клиническую ситуацию и течение болезни, но и принимать близко к сердцу их жизненные неуряди-

цы или, наоборот, успехи и радости. Ведь женщины-пациентки такие разные – молодые и пожилые, чуть более красивые или чуть менее, веселые, серьезные, грустные... Кто-то из них всю жизнь работал и не успел познать ничего, кроме работы; другие же посвятили себя заботам о доме и семье. Некоторые любят путешествовать, другие никогда не уезжали из родного города и только-только задумались об этом. Кто-то любит лежать на диване и читать, кто-то предпочитает не отвлекаться от экрана телевизора. У каждой могут быть близкие, любимые люди, дети, внуки, мужа. От выбора терапии врачом-онкологом зависит не только жизнь и здоровье женщин, не только то, как долго они проживут со своим тяжелым диагнозом, как преодолеют это время, перейдут от первого шока к надежде, но и то, как они будут переносить проводимое лечение, – помешают ли нежелательные явления и токсичность наслаждаться жизнью или же их отсутствие позволит сохранить активность и вести обычный образ жизни. Поэтому очень важно использовать все возможности для того, чтобы оказать максимально эффективную помощь пациенткам. К счастью, такие возможности появились, и метастатический РМЖ перестал быть однозначным приговором.

## Рибоциклиб: новые возможности для продления жизни пациенток HR+ HER2- рРМЖ Обзор выступления д-ра мед. наук Е.В. Артамоновой

### Эффективность ингибиторов CDK4/6 при рРМЖ по данным рандомизированных клинических исследований

В класс ингибиторов циклинзависимых киназ (иCDK4/6) входят три препарата: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. В ходе всех рандомизированных клинических исследований (РКИ) MONALEESA (рибоциклиб) [1, 2], PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) и в 1-й, и во 2-й линии терапии с различными гормональными партнерами – ингибиторами ароматазы (ИА) и фулвестрантом – было показано, что добавление иCDK4/6 увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования болезни (МВБП) в 2 раза у женщин с метастатической формой люминального HER2- РМЖ.

В исследовании MONALEESA-2 (международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у женщин в постменопаузе) добавление рибоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии привело к существенному расхождению кривых ВБП. Расхождение кривых регистрировалось очень рано – уже через 8 нед терапии, т.е. при первом обследовании пациенток, и этот выигрыш был очень стойким. Включение рибоциклиба в режим лечения привело к увеличению МВБП на 9,3 мес (с 16,0 мес в группе плацебо + летрозол до 25,3 мес в группе рибоциклиб + летрозол) [3].

Группа пациенток, получающих гормонотерапию (ГТ) 1-й линии по поводу мРМЖ, очень разнообразна и включает следующие подгруппы:

- *Гормоночувствительные* пациентки, которые прогрессируют в срок более 1 года после завершения адъювантной ГТ.
- *Гормонорезистентные* пациентки, которые прогрессируют на фоне проведения адъювантной ГТ или в период до 1 года от ее завершения. В этой группе можно выделить пациенток с *первичной гормонорезистентностью*, т.е. с ранним прогрессированием в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ, и со *вторичной гормонорезистентностью*, т.е. с прогрессированием в период более 2 лет от начала адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания. Очевидно, что чувствительность к ГТ 1-й линии в этих группах будет различаться.
- *Пациентки с первичным мРМЖ*, или *de novo мРМЖ*, которые могут оказаться как гормоночувствительными, так и гормонорезистентными, но на данном этапе это неизвестно. В Российской Федерации доля таких пациенток составляет практически 8% от всех случаев впервые обнаруженного РМЖ [4].

Целью лечения мРМЖ является, в первую очередь, увеличение продолжительности жизни при сохранении или улучшении ее качества. Доказательная база в отношении роли рибоциклиба в достижении этой цели получена в плацебо-контролируемом РКИ III фазы MONALEESA-3, в ходе которого сравнили терапию комбинацией рибоциклиб + фулвестрант с ГТ только фулвестрантом. В исследовании принимала уча-

стие смешанная группа пациенток в постменопаузе с люминальным HER2- мРМЖ: либо без предшествующей ГТ по поводу мРМЖ (1-я линия лечения), либо с одной предшествующей линией эндокринной терапии (ЭТ). Такой состав группы связан с тем, что при гормонозависимом мРМЖ важную роль играет предлеченность. Пациентка может получать ИА в качестве адъювантной терапии или в 1-й линии лечения метастатической формы болезни, и в том, и в другом случае при прогрессировании на ИА традиционно назначается фулвестрант. Таким образом, стратегия использования рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом изучалась как в 1-й, так и во 2-й линии лечения мРМЖ.

В ходе исследования MONALEESA-3 было показано, что добавление рибоциклиба достоверно увеличивало МВБП. В абсолютных цифрах выигрыш составил 7,7 мес (МВБП 20,5 мес, относительный риск – ОР 0,593; 95% доверительный интервал – ДИ 0,480–0,732;  $p < 0,001$ ) [5]. Период наблюдения за общей выживаемостью (ОВ) при первом анализе данных составил 46 мес. Наблюдалось раннее и стойкое расхождение кривых. Медиана ОВ в группе плацебо + фулвестрант составила 40 мес, в то время как в группе рибоциклиб + фулвестрант она на момент анализа не была достигнута (ОР 0,724; 95% ДИ 0,568–0,924;  $p < 0,00455$ ) [1]. Профессор Е.В. Артамонова заострила внимание на том, что приведенные данные являются первичными и не отражают законченное исследование, но тем не менее убедительно доказывают, что рибоциклиб достоверно улучшает продолжительность жизни больных мРМЖ. Подгрупповой анализ по ОВ показал, что выигрыш регистрировался в различных субпопуляциях пациенток: как в 1-й линии терапии, так и у больных с ранними рецидивами и во 2-й линии терапии [5].

Особая группа пациенток – это молодые женщины в пре- и перименопаузе. Клиническое течение болезни у них достаточно агрессивное, и овариальная супрессия является обязательной опцией ГТ HR+ HER2- мРМЖ. Все чаще пациентки выбирают опцию химической кастрации, которая обусловлена применением аналогов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона гипофиза. Таким образом, возникает вопрос, насколько эффективностью иCDK4/6 будет реализовываться в комбинации с овариальной супрессией и ГТ. Исследование MONALEESA-7 в настоящее время является первым и единственным специальным исследованием 1-й линии терапии у женщин в пременопаузе [2, 6]. В данное исследование включали пациенток в пре- или перименопаузе с люминальным HER2- рРМЖ, которые ранее не получали ЭТ по поводу метастатической формы болезни. Допустимым было назначение адъювантной ГТ и одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу метастатической формы заболевания. Такая ситуация, когда больным молодого возраста при прогрессировании и выявле-

нии метастазов сразу же назначают ХТ, является типичной для России. Рандомизация в исследовании была на овариальную супрессию в комбинации с ЭТ и овариальную супрессию в комбинации с ЭТ и рибоциклибом. В результате показано, что включение рибоциклиба в комплексную стратегию терапии привело к достоверному увеличению ВВП. В абсолютных цифрах выигрыш составил почти 13,7 мес (мВВП 27,5 мес, ОР 0,569; 95% ДИ 0,436–0,743) [6]. Наблюдалось раннее расхождение кривых, и уже при первом обследовании проявлялся выигрыш в группе рибоциклиба. Период первичных наблюдений составил 46 мес, в течение которых медиана ОБ в группе рибоциклиба все еще не была достигнута (для сравнения, в группе плацебо она составила 40,9 мес). Снижение риска смерти при включении рибоциклиба в терапию достигло 29%. Из данных подгруппового анализа видно, что выигрывали как пациентки, которые получали ХТ по поводу метастатической формы болезни, так и пациентки, которые не получали ХТ. При этом снижение риска смерти было примерно сопоставимым. Также крайне важен тот факт, что впечатляющий выигрыш от комбинированной стратегии, включающей рибоциклиб, зарегистрирован у больных с массивной распространенностью опухолевого процесса, поражением метастазами трех и более зон или органов и систем [2].

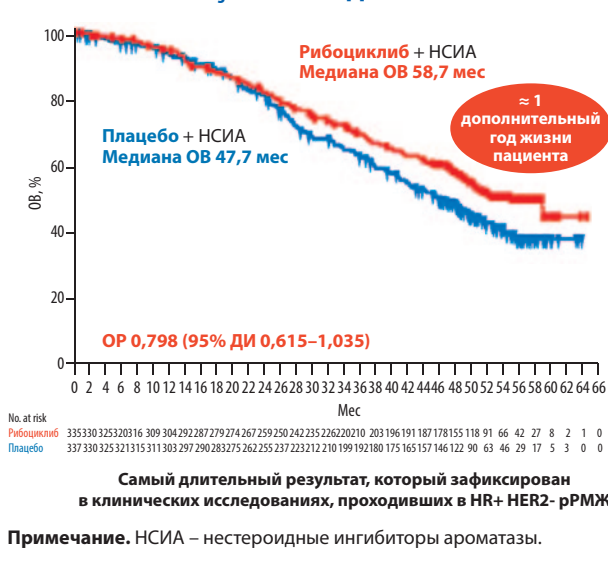
На конгрессе SABCS 2020, который прошел в декабре 2020 г. в Сан-Антонио, были представлены обновленные (окончательные) данные исследования MONALEESA-7, которое длилось 65 мес [7]. Было показано, что молодые женщины в пре- и перименопаузе с люминальным HER2- рМЖ жили достоверно дольше, если в режим ГТ 1-й линии кроме овариальной супрессии и ИА был включен рибоциклиб. Медиана ОБ в этой группе достигла 58,7 мес (против 47,7 мес в группе плацебо), что в абсолютных цифрах означает дополнительно 11 мес жизни пациентки (рис. 1). Профессор Е.В. Артамонова отметила, что дополнительный год жизни, безусловно, является существенной прибавкой вне зависимости от того, о каком возрасте пациенток идет речь. Но особо важен этот год жизни, если пациентка – молодая женщина, как правило, с агрессивным течением рМЖ. Оценивая данные непрямого сравнения, можно также заключить, что медиана ОБ длительностью почти 59 мес является на сегодняшний день максимальной, зарегистрированной в клинических исследованиях при люминальном HER2- рМЖ.

Объединенный анализ исследований MONALEESA-3 и MONALEESA-7, в ходе которых изучалась эффективность рибоциклиба, был представлен на ASCO 2020 [8]. Примерно у 60% участниц этих исследований имелись висцеральные метастазы (исключая висцеральный криз). В результате установлено, что висцеральные метастазы не мешают реализоваться эффекту комбинированного лечения и добавление рибоциклиба увеличивает продолжительность жизни пациенток с висцеральными метастазами, это выражается в выигрыше от включения рибоциклиба и расхождении кривых ОБ. В подгруппе пациенток с метастазами в печени, которые имеют максимальный риск прогрессирования и смерти при рМЖ, комбинированная терапия с применением рибоциклиба показала снижение риска смерти на 47% в исследовании MONALEESA-7 и на 37% – в исследовании MONALEESA-3. Медиана ОБ достоверно увеличилась с 24,1 мес в группе плацебо до 36,1 мес в группе рибоциклиба по результатам исследования MONALEESA-3 (ОР 0,629; 95% ДИ 0,421–0,942). В исследовании MONALEESA-7 в группе контроля медиана ОБ составила 33,6 мес, а в группе рибоциклиба она не была достигнута (ОР 0,531; 95% ДИ 0,321–0,877) [8].

### Исследование ComPLEEment-1: эффективность рибоциклиба в условиях реальной клинической практики

Все представленные выше данные были получены в РКИ, которые связаны с отбором пациенток, в том числе по сопутствующей терапии, сопутствующим заболеваниям и общему состоянию. Но в клинической практике приходится работать с более тяжелыми пациентками (с большей распространенностью болезни, тяжелой сопутствующей патологией, множественными опухолями), поэтому наблюдательные исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики, необходимы для подтверждения тех результатов, которые были

Рис. 1. ОБ пациенток при терапии комбинацией рибоциклиб + НСИА в сравнении с плацебо + НСИА по данным MONALEESA-7 [7].  
Fig. 1. Overall survival of patients treated with a combination of ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitors in comparison with placebo + nonsteroidal aromatase inhibitors according to MONALEESA-7 [7].



получены в РКИ. Так, крупнейшее наблюдательное исследование ComPLEEment-1, результаты которого были представлены на ASCO 2020, включало 3246 пациенток в пре- и постменопаузе с HR+ HER2- рМЖ; пациентки могли получать до одной линии предшествующей ХТ и не должны были получать предшествующую эндокринотерапию по поводу метастатической формы болезни; включались пациентки с метастазами в головной мозг и с ECOG PS 2 (такие пациентки традиционно исключаются из РКИ). Пациенткам назначалась терапия рибоциклибом в комбинации с летрозолом. Было установлено, что мВВП в общей популяции пациенток составила 27,1 мес, т.е. практически 2,5 года (95% ДИ 25,7–НД – не достигнуто) [9]. Непрямое сравнение с данными РКИ MONALEESA-2 и MONALEESA-7, в которых пациентки получали 1-ю линию терапии с рибоциклибом, показывает, что результаты, полученные в реальной клинической практике на популяции более тяжелых пациенток, оказались даже лучше (медиана ВВП 27,1 мес в ComPLEEment-1 и 25,3/23,8 мес – в MONALEESA-2/7). Профили безопасности и эффективности комбинации рибоциклиба с ГТ, полученные в наблюдательном исследовании на обширной когорте пациенток, соответствовали таковым в РКИ, и новых сигналов по безопасности выявлено не было. Профессор Е.В. Артамонова подчеркнула крайне важный аспект, связанный с подтверждением хорошего качества жизни пациенток при назначении рибоциклиба, что также соответствует данным, полученным в РКИ [3, 6, 9].

Особый клинический интерес в исследовании ComPLEEment-1 представляют следующие подгруппы пациенток с HR+ HER2- рМЖ:

- с предшествующей ХТ;
- с ECOG PS 2;
- с висцеральными метастазами и предшествующей ХТ;
- с ECOG PS 2 и висцеральными метастазами (самая тяжелая подгруппа).

Анализ эффективности рибоциклиба в этих подгруппах показал, что препарат обеспечивает хороший клинический выигрыш с высокой частотой объективного ответа: 35,5, 33,8, 34,4 и 37,3% соответственно [10]. Таким образом, современная комбинированная терапия показала высокую эффективность при лечении тяжелых когорт пациенток, о чем следует помнить при выборе между этим подходом и ХТ.

Пациентки в перименопаузе также составляют особую когорту пациенток, которым часто назначают ХТ исключительно из-за самого статуса перименопаузы. Субанализ эффективности рибоциклиба в этой подгруппе в исследовании ComPLEEment-1 был представлен на конгрессе SABCS 2020, где показано, что назначение рибоциклиба таким пациенткам высокоэффективно.

Пациентки в пременопаузе с люминальным HER2- рРМЖ из реальной клинической практики имели существенный выигрыш по всем оцениваемым показателям: медиана ОВ составила 25,1 мес (95% ДИ 22,1–НД), достигнута высокая частота объективного ответа (49,3%), и продемонстрирована высокая частота достижения клинической эффективности (69,7%) [11].

### Заключение

По данным консенсуса ABC5 иCDK4/6 в комбинации с ГТ должны стать стандартом лечения для пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, так как они демонстрируют существенное преимущество в ВВП, ОВ, сохраняют или улучшают качество жизни. иCDK4/6 могут комбинироваться с ИА или фулвэстратом при de novo или рецидивирующем РМЖ, в 1-й (предпочтительно) и 2-й линиях терапии, в случаях первичной или вторичной резистентности. Рекомендация относится к женщинам в постменопаузе, пременопаузе в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и мужчинам, преимущественно в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона.

**P.S. О применении рибоциклиба в условиях пандемии COVID-19 с учетом риска развития нежелательных явлений.**

## Когда вы управляете терапией Обзор выступления д-ра мед. наук И.В. Колядиной

Свой доклад профессор И.В. Колядина начала с рассказа об обыкновенной женщине, которую зовут Галина Ивановна. Она работает учителем в школе, ей 65 лет. Всю свою жизнь Галина Ивановна посвятила своей любимой работе и своей семье и надеялась что, когда уйдет на пенсию, то наконец начнет исполнять накопившиеся желания. Два года назад ей был поставлен диагноз мРМЖ. У Галины Ивановны началась депрессия. Она понимала всю фатальность ситуации и понимала, что, возможно, ее желания никогда не исполнятся. Два года назад она начала терапию рибоциклибом с летрозолом, а примерно через 1 год после начала терапии у нее была отмечена выраженная положительная динамика. Галина Ивановна снова превратилась в жизнерадостную женщину и начала исполнять желания из своего списка. Таким персонализированным вступлением профессор И.В. Колядина напомнила, что за каждым клиническим случаем стоит жизнь и судьба реальных женщин. И целью ее доклада стал рассказ о том, как сделать так, чтобы желания таких женщин могли сбываться, как сделать лечение пациенток не просто максимально эффективным, но и максимально безопасным.

Благодаря появлению класса иCDK4/6 в лечении люминального HER2- РМЖ произошла настоящая революция. Это лечение стало максимально эффективным, оно позволяет существенно продлевать жизнь до прогрессирования заболевания, иметь контроль над проявлениями болезни и даже увеличить продолжительность жизни пациенток. Но остается вопрос: как сделать так, чтобы эта терапия имела приемлемый профиль безопасности, как сохранять качество жизни пациенток?

CDK4/6 играют очень важную роль в сигнальном пути, поскольку являются конечной точкой передачи митотического сигнала от рецепторов эстрогена. Взаимодействие CDK 4 и 6-го типа с циклинами D вызывает фосфорилирование супрессорного белка ретинобластомы, который и запускает клеточный цикл. Таким образом, блокада этого сигнального пути для останова клеточного цикла при люминальном HER2- РМЖ является важнейшей задачей современной онкологии [13–17]. Но роль CDK4 и CDK6 разная: CDK4 играет ключевую роль при канцерогенезе, а CDK6 – в костном мозговом кровотоке [18]. Поэтому селективность блокады CDK4/6 влияет не просто на эффективность лечения основными представителями иCDK4/6, но и на развитие НЯ при терапии данными препаратами. Среди НЯ особого интереса – нейтропения, удлинение QT-интервала и повышение печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

### Нейтропения

Палбоциклиб и рибоциклиб являются селективными блокаторами обеих циклинзависимых киназ (4 и 6), поэтому при терапии этими препаратами наблюдается, с одной стороны, вы-

сокая эффективность, но с другой – высокий уровень нейтропении. Абемациклиб помимо CDK4/6 блокирует еще и циклинзависимые киназы 1 и 2-го типа (CDK1 и CDK2) [19]. Однако тропность к киназам у него разная: тропность к CDK6 у абемациклиба в 14 раз слабее по сравнению с тропностью к CDK4, поэтому при терапии этим препаратом не наблюдается высокого уровня нейтропении. Таким образом, три этих препарата необходимо применять по-разному. Палбоциклиб и рибоциклиб применяют по схеме «3 недели приема, неделя перерыва». Этот недельный перерыв делается для того, чтобы восстановился уровень нейтрофилов в крови. Абемациклиб применяют в постоянном режиме без перерывов, что связано с низким уровнем нейтропении (по сравнению с палбоциклибом и рибоциклибом).

Нейтропения при терапии иCDK4/6 особая, она не связана с повреждением костного мозга. Как и опухолевые клетки, клетки костного мозга просто перестают делиться (как бы «уходят в спячку»). Недельного перерыва достаточно для того, чтобы клетки снова начали делиться и восстановились нормальные показатели крови. Таким образом, нейтропения является первым важнейшим НЯ при терапии иCDK4/6. Уровень ее максимален при терапии палбоциклибом, поэтому все нюансы развития нейтропении изучены при терапии данным иCDK4/6 [20–24]. По данным комбинированного анализа PALOMA-2/3, частота развития тяжелой нейтропении достаточно весома: у 56,1 и 10,4% пациенток развивалась нейтропения 3 и 4-й степени соответственно. Причем терапия палбоциклибом приводит к одинаковому уровню нейтропении вне зависимости от эндокринного партнера, будь то ИА или фулвэстрат. Развитие нейтропении является дозозимитирующим НЯ, и каждой 3-й пациентке приходится редуцировать дозу для того, чтобы сохранить терапию.

Профессор Е.В. Артамонова подчеркнула, что необходимо следить за возникновением НЯ и вовремя использовать возможность редукции дозы, поскольку задержка лечения пациенток с мРМЖ может привести к ухудшению состояния и, к сожалению, закрытию окна терапевтических возможностей. А задача онкологических центров – приложить все усилия для бесперебойного обеспечения помощи онкологическим больным, обеспечения максимальной безопасности проводимого лечения без отмены эффективной терапии, которая увеличивает продолжительность жизни пациенток.

При непосредственном сравнении данных по нейтропии при терапии палбоциклибом и рибоциклибом в практике онкологов США было отмечено, что уровень, время до развития и время до разрешения нейтропении сильнее выражены на палбоциклибе, чем на рибоциклибе (данные представлены на ESMO-2020) [25]. Через 2, 4 и 8 мес после начала терапии палбоциклибом или рибоциклибом нейтропению имели 91 и 83%, 86 и 79%, 76 и 72% пациенток соответственно. Медиана до разрешения нейтропении составила 29 дней на палбоциклибе и 20 дней на рибоциклибе. Следует отметить, что нейтропения может возникать и при терапии абемациклибом, но уровень ее развития ниже, а время до развития больше по сравнению с другими иCDK4/6. Таким образом, при терапии абемациклибом в 1-й месяц также необходимо контролировать анализы крови каждые 2 нед.

## Удлинение QT-интервала

Вторым НЯ особого интереса при терапии рибоциклибом является удлинение QT-интервала. Это НЯ развивается достаточно редко (3 и 4-й степени – всего у 3,3% пациенток), но требует клинического мониторинга. При возникновении НЯ любой степени должен быть проведен анализ концентраций электролитов в сыворотке крови (калия, кальция, фосфата, магния), анализы следует повторять до возвращения значений к норме. Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что контроль электролитов крови является обязательным при терапии рибоциклибом до 6 мес от начала терапии, поскольку элементарный сдвиг электролитов, который можно легко скомпенсировать, может быть частой причиной удлинения QT-интервала.

## Повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ

Третье НЯ, которое встречается при терапии всеми иCDK4/6, – повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ. Однако это НЯ не означает необратимую печеночную токсичность. В частности, для рибоциклиба было показано, что после отмены препарата абсолютно у всех пациенток наступала нормализация уровня ферментов печени.

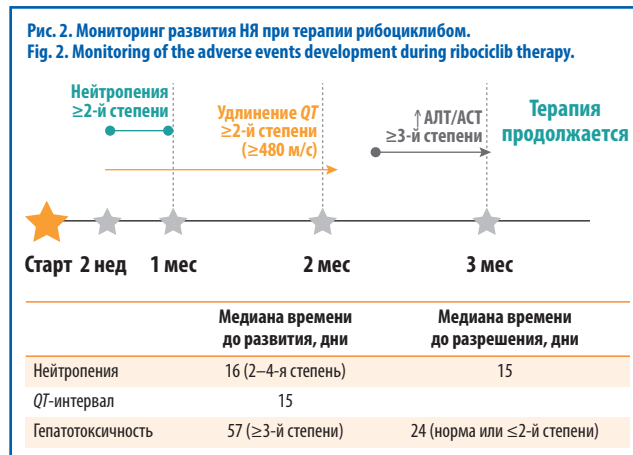
## Другие НЯ при терапии иCDK4/6

Еще одно НЯ, которое нехарактерно для рибоциклиба и малохарактерно для палбоциклиба, но очень характерно для абемациклиба – это **диарея**. Частота развития диареи при терапии абемациклибом чрезвычайно высока: суммарно до 90,2%, включая диарею 3-й степени у 19,7% (по данным исследования MONARCH-1) и 9,5% (по данным исследования MONARCH-3) пациенток [26, 27]. Частота развития диареи была выше в течение 1-го месяца применения абемациклиба, после чего снижалась. Это НЯ специального интереса развивается довольно рано, в 1-ю неделю терапии абемациклибом: медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, медиана продолжительности диареи – от 9 до 12 дней для диареи 2-й степени тяжести и от 6 до 8 дней для диареи 3-й степени тяжести. Купирование диареи достигалось с помощью сопутствующей терапии такими лекарственными средствами, как лоперамид, и/или посредством коррекции дозы. Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что, по данным исследования MONARCH-3, появление диареи не влияет на эффективность абемациклиба, но пациенток нужно предупреждать об этом НЯ и о том, что необходимо менять диету и образ жизни: постараться исключить рафинированные продукты, вызывающие газообразование и диарею, стараться есть пищу часто и маленькими порциями, обязательно увеличить прием жидкости, а при появлении первых признаков жидкого стула начать терапию лоперамидом и увеличить объем потребляемой жидкости до 2 л/сут. Если это 2-я степень диареи и она в течение суток не контролируется, то необходимо прервать терапию абемациклибом, дождаться нормализации состояния и после этого продолжить терапию. При рецидивах, персистирующем течении диареи, а также при третьей и большей степени диареи после прерывания терапии выполняют редукцию дозы на одну ступень.

## Анализ НЯ в исследовании ComPLEEment-1 (IIIb фазы)

На конгрессе SABCS 2020 были представлены результаты пререгистрационного исследования III фазы ComPLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациенток с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании ComPLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Профиль безопасности предсказуем, и можно справиться со всеми НЯ.

Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании ComPLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, на



пример, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT-интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах [31].

НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии (рис. 2), поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 нед в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT-интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии [32]. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию.

## Влияние редукции дозы на эффективность комбинированной терапии с иCDK4/6

Как видно из данных представленных исследований, редукция дозы при терапии иCDK4/6 требуется достаточно большому проценту пациенток (более 1/3). Профессор И.В. Колядина подчеркнула, что не следует этого бояться. По данным исследований MONALEESA-2/3/7, эффективность рибоциклиба не снижается при коррекции дозы. Медиана ВБП пациенток, для которых была выполнена редукция дозы, оказалась абсолютной такой же, как у пациенток, у которых редукция дозы не было: в исследовании MONALEESA-2 – 25,3 и 27,7 мес соответственно; в исследовании MONALEESA-7 – 27,5 и 23,8 мес соответственно [12]. Анализ результатов исследований MONALEESA-2 и MONALEESA-7 выявил также, что редукция дозы рибоциклиба не приводит к ухудшению показателей ОВ. Эти данные были представлены на ESMO-2020 [33]. Таким образом, правильно и вовремя выполненная редукция дозы рибоциклиба позволяет контролировать развитие НЯ. Алгоритмы коррекции дозы при развитии НЯ просты и эффективны, позволяют контролировать НЯ и пролонгировать эффективное лечение (см. таблицу), при этом будут достигнуты те же самые результаты, что и у пациенток без редукции дозы.

## Возможности терапии иCDK4/6 у больных со статусом ECOG PS 2

Традиционно пациенты с отягощенным соматическим статусом ECOG PS 2 исключаются из рандомизированных исследований, поэтому практически нет данных по эффективности лечения иCDK4/6 у таких пациенток, возможно ли оно вообще, необходим ли какой-то особый мониторинг за лечением этих пациенток. В исследовании ComPLEEment-1 были включены 112 пациенток со статусом ECOG PS 2, причем 77 пациенток имели ECOG PS 2 с висцеральными метастазами, а еще в 49% случаев – пациентки старше 65 лет. В целом если сравнить

Модификация дозы рибоциклиба в случае возникновения НЯ [34] Modification of ribociclib dose in case of adverse events [34]					
	Медиана времени до развития/разрешения	Не корректировать дозу	Приостановить терапию и возобновить в той же дозе	Приостановить терапию и снизить дозу до следующего уровня*	Отменить терапию
Нейтропения	16 дней (степень 2–4)/15 дней	Степень 1 или 2 АЧН 1000/мм <sup>3</sup> – < нижняя граница нормы Степень 2	Степень 3 (1-й случай) АЧН 500–<1000/мм <sup>3</sup> Возобновить после снижения до степени ≤2	Степень 3 (повторно) АЧН 1000/мм <sup>3</sup> – < нижняя граница нормы Степень 3 (фебрильная**) Степень 4 АЧН <500/мм <sup>3</sup> Возобновить после снижения до степени ≤2	
Повышение уровня АСТ/АЛТ	57 дней (степень >3)/24 дня (норма или степень <2)	Степень 1 (>ВГН – 3×ВГН) Степень 2 (>3 до 5×ВГН при исходной оценке <sup>†</sup> )	Степень 2 (>3 до 5×ВГН), если исходно была степень <2 (1-й случай) Возобновить после восстановления до исходного или меньшего уровня	Степень 2 (>3 до 5×ВГН), если исходно была степень <2 (повторно) Возобновить после восстановления до исходного или меньшего уровня	Степень 3 (>5 до 20×ВГН) [повторно] Степень 4 (>20×ВГН) АЛТ/АСТ >3×ВГН с уровнем общего билирубина >2×ВГН, независимо от исходной тяжести, в отсутствие холестаза
Удлинение интервала QT	15 дней/-			QTcF >481 мс QTcF >500 мс Возобновить после уменьшения интервала QTcF >481 мс	QTcF >500 мс или изменение на >60 мс по сравнению с исходным в комбинации с пируэтной тахикардией, полиморфной желудочковой тахикардией или жалобами, или признаками, указывающими на серьезную аритмию
Другие проявления токсичности##		Степень 1 или 2 <sup>##</sup>	Степень 3 (1-й случай) Возобновить после восстановления до степени ≤1	Степень 3 (повторно) Возобновить после восстановления до степени ≤1	Степень 4

**Примечание.** ВГН – верхняя граница нормы, QTcF – скорректированный интервал QT по формуле Fridericia, АЧН – абсолютное число нейтрофилов. Если требуется снижение дозы ниже 200 мг, следует отменить терапию. Нейтропения степени 3 с однократным эпизодом лихорадки >38°C (или >38°C в течение более 1 ч, и/или с сопутствующей инфекцией). \*Без повышения уровня общего билирубина >2×ВГН. \*\*Инструкция по применению препарата Рисарг, ЛП-004670 от 26.08.2020. Режим доступа: <https://grls.rosrninzdrav.ru/> Ссылка активна на 18.10.2020. <sup>†</sup>Исходная оценка = до начала терапии. <sup>##</sup>За исключением нейтропении, гепатотоксичности и удлинения интервала QT. Начать адекватное медицинское лечение и мониторинг по клиническим показаниям.

результаты лечения, то бессобытийная выживаемость была несколько хуже в группах со статусом ECOG PS 2 и ECOG PS 2 + висцеральные метастазы по сравнению с общей когортой. Медиана ВВП в общей когорте составила 27,1 мес, в группе ECOG PS 2 – 19,5 мес, в группе ECOG PS 2 + висцеральные метастазы – 18,8 мес. При этом уровень объективного ответа был достаточно высок у этих групп (43,6, 33,8 и 37,3% соответственно). Уровень клинической эффективности – 69,1, 58,8 и 57,6% соответственно. Профессор И.В. Колядина отметила, что эти данные не позволяют отказывать когорте пациентов со статусом ECOG PS 2 в таком высокоэффективном лечении.

Безопасность лечения пациенток со статусом ECOG PS 2 подробно изучена в исследовании ComPLEEment-1. Установлено, что частота развития НЯ, в том числе приведших к прерыванию терапии и редукции дозы, не зависела от статуса ECOG и была идентична в различных группах. Частота развития серьезных НЯ была выше у больных со статусом ECOG PS 2 (13% против 6,3%). Но частота фатальных НЯ была низка во всех группах (около 1%) и не зависела от статуса ECOG.

Терапия иCDK4/6 не привела к летальным осложнениям, поэтому когорта пациенток со статусом ECOG PS 2 – это та категория пациенток, которая может получать высокоэффективную терапию. Профессор И.В. Колядина отметила, что на это, конечно, требуются смелость, тщательный мониторинг таких пациентов, но результаты лечения (высокие значения ВВП и достаточно неплохой уровень переносимости терапии) очень обнадеживают.

### Сохранение высокого качества жизни при терапии иCDK4/6

Очень важно, чтобы качество жизни пациентов стало как минимум не хуже на высокоэффективной терапии, а как максимум – улучшилось. Исследование MONALEESA-7, в котором рибоциклиб применялся в комбинации с эндокринной терапией у пациенток в пременопаузе, стало первым исследованием, убедительно показавшим сохранение высокого качества жизни пациенток [35]. Доказано, что время до ухудшения качества жизни было существенно дольше в группе комбинированной терапии с рибоциклибом по сравнению с группой плацебо (35,8 мес против 23,3 мес). Причиной этого профессор И.В. Колядина назвала то, что терапия рибоциклибом обеспечивала более долгий контроль над болезнью, пациентки дольше жили без прогрессирования и смерти. Исследование MONALEESA-7 стало единственным, которое от экспертов ABC5 получило максимальные 5 баллов за доказательность эффективности ВВП, ОВ и доказательство улучшения качества жизни на комбинированной терапии с рибоциклибом.

На конгрессе ESMO-2020 представлен суммарный анализ трех исследований MONALEESA-2/3/7. В этом анализе было показано, что терапия рибоциклибом в комбинации с ИА или фулвестрантом позволяет не просто сохранить высокое качество жизни, но и, несмотря на серьезность профиля НЯ, не ухудшить самочувствие пациенток. Уровень слабости и физических функций был не хуже, чем у пациенток на моноэндокринотерапии, при этом ментальное здоровье и эмоциональ-

ное состояние были лучше на терапии с рибоциклибом. А ментальное здоровье является важным компонентом оценки качества жизни, заключила профессор И.В. Колядина.

**Заключение**

иCDK4/6 – это новый класс высокоэффективных агентов для лечения HR+ HER2- мРМЖ, для которых характерен мощный и быстрый цитостатический эффект, основанный на остановке клеточного цикла в опухоли, что приводит к существенному выигрышу в ВБП для всех представителей этого класса (палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба).

Профиль НЯ при терапии иCDK4/6 хорошо изучен и управляем. Благодаря грамотному мониторингу можно снизить риск развития НЯ и провести необходимую модификацию дозы, что позволяет сохранить высокоэффективную терапию

большинству пациентов. Однако только для рибоциклиба в настоящее время доказан убедительный выигрыш в увеличении ОВ для всех когорт больных (в менопаузе, менопаузе, а также у мужчин), с любым эндокринным агентом (тамоксифен, ИА, фулвестрант) в качестве терапии 1 и 2-й линии, в том числе и у больных с редукцией дозы.

По мнению профессора И.В. Колядиной, терапия иCDK4/6 – это и есть то самое лучшее, что существует сейчас для лечения люминального HER2- РМЖ. Лечение, которое приводит к существенному выигрышу во всех показателях: в ВБП, объективном ответе, ОВ. И при этом благодаря тщательному мониторингу, благодаря предсказуемости и хорошей изученности профиля НЯ на сегодняшний момент удается сохранить терапию тотальному большинству пациенток и добиться высоких результатов лечения.

**Литература/References**

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149
- Im SA, Lu YS, 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
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, 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): 1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахадзоевой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahzadova. Moscow: MNOI them. PA Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian)].
- 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
- Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. 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 (ET) ± ribociclib. *SABCS 2020*; abstr P02-04.
- 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 (Suppl. 15): abstr 1054. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1054
- De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Updated results from the phase IIIb complement-1 study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in the treatment of HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl. 15): abstr 1055. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1055
- Cottu PH, Ring A, Marchetti P, et al. 333P. Ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis from the ComplEment-1 trial. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S379–S380. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.435
- Razek HA, Cottu P, Ring A, et al. Ribociclib + letrozole in premenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P510–10.
- Beck JT, Neven P, Sohn J, et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res* 2018; 79 (Suppl. 4): abstr P6-18-06-P6-18-06. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06
- Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (4): C19–24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112
- Knudsen ES, Witkiewicz AK. The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies. *Trends Cancer* 2017; 3 (1): 39–55. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.006
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17 (2): 93–115. DOI: 10.1038/nrc.2016.138
- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 321–30. DOI: 10.2147/DDDT.S137783
- Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. 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): 3251–62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157
- Kim S, Tiedt R, Loo A, et al. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget* 2018; 9 (81): 35226–40. DOI: 10.18632/oncotarget.26215
- Rossi V, Berchialli P, Giannarelli D, et al. Should all patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer receive CDK 4/6 inhibitor as first-line based therapy? A network meta-analysis of data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials. *Cancers* 2019; 11(11): 1661. DOI: 10.3390/cancers11111661
- Finn RS, Martin M, Ruqo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (20): 1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- 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): 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- Palbociclib PI.
- Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *The Oncologist* 2016; 21 (10): 1165–75. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0097
- Ettl J, Im S-A, Ro J, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res* 2020; 22: 27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
- Schwartzberg L, Kanakamedala H, Thuerigen A, et al. 332P. Treatment-emergent (TE) neutropenia and related hospitalizations and medication discontinuations in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated with palbociclib (PAL) or ribociclib (RIB): A real-world analysis. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S379. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.434
- Dickler MN, Tolaney SM, Ruqo 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): 5218–4. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0754
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5 (1). DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
- Sledge GW Jr, 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
- 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
- Lu J, Cottu P, Martin M, et al. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Expanded safety analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P510-05.
- Cottu P, De Laurentiis M, Marchetti P, et al. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEment-1 trial. *SABCS 2020*; abstr P514-07.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. 3552 – First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): 1–36. DOI: 10.1093/annonc/mdw435
- De Laurentiis M, de la Cruz Merino L, Hart L, et al. 331P. Impact of ribociclib (RIB) dose reduction on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA (ML)-3 and -7. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S378–S379. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.433
- Hortobagyi GN, et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): abstr LBA 3552.
- Harbeck N, Franke E, Villanueva-Vazquez R, 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: 1–8. DOI: 10.1177/1758835920943065

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021

