

Итоги обсуждения вопросов оптимального планирования терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы: место ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP

Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «Онкофорум», проведенных компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи»

Аннотация

Для обсуждения особенностей применения ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP, а также их места в стратегии лекарственной терапии пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы (мПМЖ) и BRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ в современных условиях Российской Федерации компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи» было проведено 3 региональных интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «Онкофорум». В работе онкофорумов приняли участие 35 специалистов федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В обзоре представлены итоги обсуждения участниками онкофорумов практических вопросов, связанных с определением оптимальных профилей пациенток с HR+/HER2- мПМЖ и BRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ для назначения CDK4/6-ингибиторов и PARP-ингибиторов, с оценкой доступных данных эффективности и профилей переносимости для каждого из CDK4/6-ингибиторов и PARP-ингибиторов и их влияния на выбор определенного препарата, а также возможностей и особенностей обеспечения ингибиторами CDK4/6 пациенток с HR+/HER2- мПМЖ и ингибиторами PARP – пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ в различных регионах РФ.

Ключевые слова: HR+/HER2- метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, BRCA-ассоциированный метастатический рак молочной железы, PARP-ингибиторы, талазопариб

Для цитирования: Итоги обсуждения вопросов оптимального планирования терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы: место ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 470–476. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201122

NEWS

Place of CDK 4/6 and PARP inhibitors in the modern treatment approach of HER2-negative breast cancer

Results of the educational and discussion events based on the "OncoForum" platform, organized by Pfizer with the support of TS Oncology

Abstract

Three educational and discussion events with 35 key specialists from federal and regional cancer centers representing 7 federal districts were organized by Pfizer with the support of TS Oncology. The events were organized on the basis of the "OncoForum" platform (virtual platform developed and operated by TS Oncology). Experts shared their opinion on CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors place in the optimal therapy strategy for patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) and BRCA-associated HER2- mBC in Russia. This review presents results of the discussions on practical aspects of defining the optimal profiles of patients with HR+/HER2- mBC and BRCA-associated HER2- mBC for using CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors, evaluating the efficacy data and toxicity profiles for each of the CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors, as well as market access specificities for CDK4/6 inhibitors to patients with HR+/HER2- mBC and PARP inhibitors to patients with gBRCA-associated HER2- mBC in different regions of the Russian Federation.

Keywords: HR+/HER2-negative metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib, BRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer, PARP inhibitors, talazoparib

For citation: Place of CDK 4/6 and PARP inhibitors in the modern treatment approach of HER2-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 470–476. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201122

В 2020 г. диагноз «рак молочной железы» (PMЖ) был установлен приблизительно у 2,3 млн человек, при этом около 0,7 млн умерли от этого заболевания, большая часть – вследствие распространенного (метастатического) процесса. Метастатический PMЖ (mPMЖ) остается неизлечимым заболеванием с медианой продолжительности жизни 3 года и 5-летней выживаемостью лишь 25% пациентов на фоне стандартных вариантов терапии (рис. 1) [1, 2].

За последние 10–15 лет в связи с появлением новых препаратов и их комбинаций ситуация кардинально изменилась: онкологи стали говорить о более длительном контроле заболевания и, соответственно, значимом увеличении продолжительности жизни с сохранением ее качества [3].

В частности, внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK4/6) изменило стандарты лечения первых 2 линий люминального HER2-негативного (HER2-) mPMЖ, доля которого составляет 60–70% всех случаев mPMЖ [4–6].

Ингибиторы PARP внесли существенные поправки в клинические результаты терапии gBRCA-ассоциированного mPMЖ, доля которого составляет до 6% всех пациенток с PMЖ [7–10].

Можно уверенно говорить о том, что инновационная терапия с включением ингибиторов CDK4/6 и PARP карди-

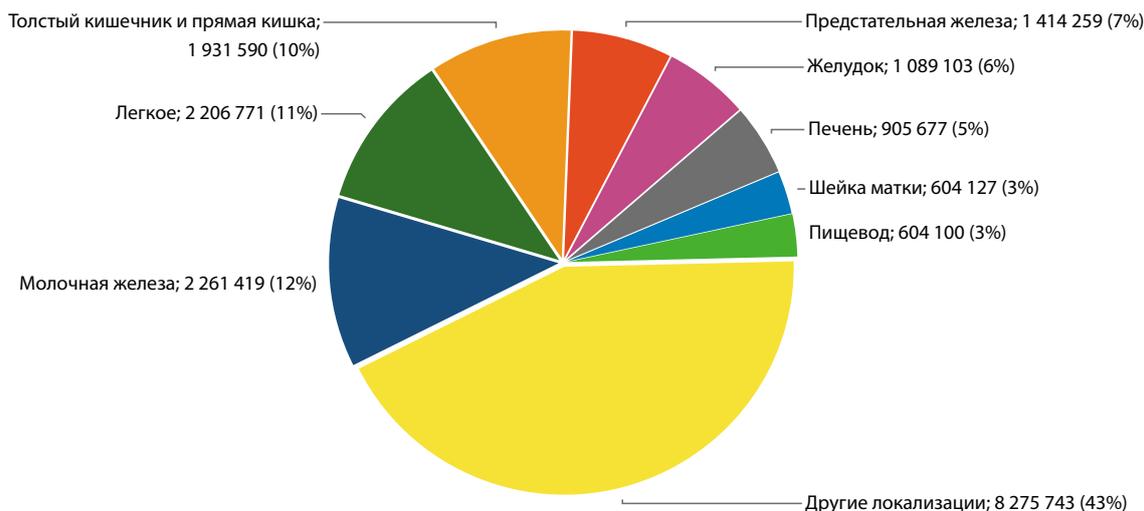
нально изменила парадигму лечения больных HR+/HER2- и gBRCA-ассоциированным mPMЖ.

Для изучения особенностей применения CDK4/6 и PARP-ингибиторов, а также с целью оптимального выбора стратегии лекарственной терапии для пациенток с HR+/HER2- mPMЖ и BRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ в современных условиях Российской Федерации компанией «Пфайзер» были проведены 3 региональных интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «Онкофорум» (виртуальной площадки, созданной и поддерживаемой компанией «ТС Онколожки»). В работе онкофорумов приняли участие 35 специалистов федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В ходе мероприятий участники поделились мнением и собственным опытом по следующим практическим вопросам:

- имеющиеся на местах ограничения в применении ингибиторов CDK4/6 в 1–2-й линии терапии HR+/HER2- mPMЖ;
- определение оптимальных путей обеспечения пациентов препаратами ингибиторов CDK4/6;
- определение профилей переносимости для каждого из CDK4/6-ингибиторов и их влияние на выбор препарата;
- определение профилей пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6;

Рис. 1. PMЖ в мире (Globocan, 2020).
Fig. 1. Breast cancer in the world (Globocan, 2020).

Количество новых случаев онкологических заболеваний в 2020 г., мужчины и женщины, все возрастные группы



Смертность от онкологических заболеваний в 2020 г., мужчины и женщины, все возрастные группы

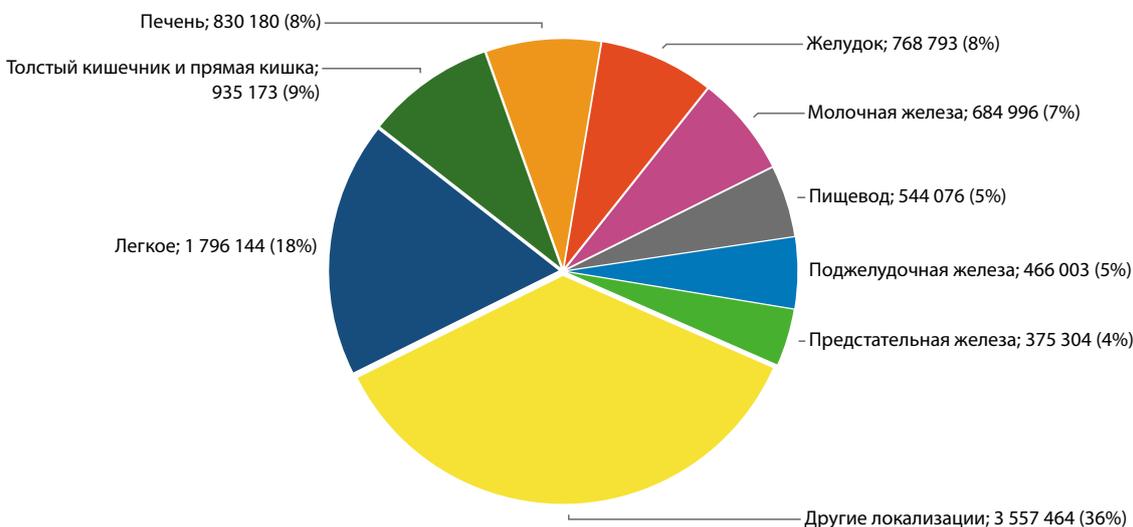


Таблица 1. РКИ ингибиторов CDK4/6 + НИА в 1-й линии ГТ (непрямое сравнение)
Table 1. Randomized clinical trials of CDK4/6 inhibitors + non-steroidal aromatase inhibitors in the 1st line of hormone therapy (indirect comparison)

	Постменопауза			Пре-/перименопауза
	PALOMA-2 (n=666) [11, 12]	MONARCH-3 (n=493) [13]	MONALEESA-2 (n=668) [14]	MONALEESA-7 (n=672) [15, 16]
Комбинация лечения	Палбоциклиб + летрозол (n=444)	Абемациклиб + НИА (n=328)	Рибоциклиб + летрозол (n=334)	Рибоциклиб + НИА/тамоксифен + гозерилин (n=335)
Медиана возраста, лет	62	63	62	43
Популяция	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (22%)	De novo Поздний рецидив	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (1,2%)	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (30%) ≤1 линии ХТ (14%)
Медиана ВБП, мес ОР	27,6 vs 14,5 0,56	28,1 vs 14,8 0,54	25,3 vs 16,0 0,57	23,8 vs 13,0 0,55
Медиана ОВ, мес ОР	Данные незрелые	Данные незрелые	Данные незрелые	НД vs 40,9 0,71

Примечание: НИА – нестероидные ингибиторы ароматазы, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков (отношение риска события в определенный момент времени в одной группе по сравнению с другой группой), НД – не достигнуто.

Таблица 2. РКИ ингибиторов CDK4/6 + фулвестрант у пациентов, получавших предшествующую терапию (непрямое сравнение)
Table 2. Randomized clinical trials of CDK4/6 inhibitors + fulvestrant in patients receiving prior therapy (indirect comparison)

	PALOMA-3 (n=521) [17, 18]	MONARCH-2 (n=669) [19, 20]	MONALEESA-3 (n=726) [21, 22]
Комбинация лечения	Палбоциклиб + фулвестрант (n=347)	Абемациклиб + фулвестрант (n=446)	Рибоциклиб + фулвестрант (n=484)
Статус менопаузы	Пре-/пери-/постменопауза	Пре-/пери-/постменопауза	Постменопауза
Пре-/перименопауза	21%	16%	0
Популяция	De novo (0%) Ранний рецидив (21%) ≥2 линий ГТ (79%), включая ≥3 линий – 35%	De novo (0%) Ранний рецидив 2-я линия ГТ (38%)	De novo (20%) Поздний/ранний рецидив (57%) 2-я линия ГТ (23%)
Предшествующая ХТ мРМЖ	34% получали 1 линию ХТ	Не допускалась	Не допускалась
Медиана ВБП, мес ОР	11,2 vs 4,6 0,50	16,4 vs 9,3 0,55	20,5 vs 12,8 0,57
Медиана ОВ, мес ОР	34,9 vs 28,0 0,81 (стратифицированный)	46,7 vs 37,3 0,76	НД vs 40,0 0,72

- определение профилей безопасности ингибиторов PARP при gBRCA-ассоциированном HER2- мРМЖ;
- определение профилей пациенток, получающих ингибиторы PARP;
- возможности обеспечения пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ ингибиторами PARP в регионах;
- требования мониторинга нежелательных явлений (НЯ) для контроля безопасности длительного приема ингибиторов CDK4/6 и PARP.

Все участники онкофорумов отметили, что CDK4/6 и PARP-ингибиторы должны являться неотъемлемой частью современного лечения мРМЖ в соответствии с зарегистрированными показаниями. Все специалисты были единодушны в том, что правильное определение характеристик пациентов для применения этих групп препаратов, а также точное понимание особенностей профилей токсичности для каждого из них позволяют оптимизировать тактику лечения начиная с ранних этапов и сохранить качество жизни пациенток с мРМЖ.

По мнению большинства специалистов, в настоящее время в РФ сохраняются проблемы финансового и административно-организационного характера, ограничивающие назначение ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в необходимом объеме. В то же время очевидно, что имеется и тенденция к улучшению ситуации по обеспечению пациентов данными препаратами.

HR+/HER2- мРМЖ

Доступные данные регистрационных клинических исследований (РКИ) ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) в лечении HR+/HER2- мРМЖ демонстрируют очень близкие результаты в отношении снижения риска прогрессирования и смерти (табл. 1, 2). По мнению экспертов онкофорумов, несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований между различными ингибиторами CDK4/6, эффективность этих препаратов при назначении в рамках 1–2-й линии терапии HR+/HER2- мРМЖ можно считать сопоставимой. Важно учитывать различия в популяции пациентов, включенных в РКИ различных ингибиторов CDK4/6, поскольку они оказывают значимое влияние на абсолютные показатели эффективности.

Таким образом, комбинация ингибиторов CDK4/6 и ГТ должна быть рекомендована для широкой популяции пациенток в качестве стандарта 1–2-й линий лечения HR+/HER2- мРМЖ с учетом данных РКИ, подгрупповых анализов, положений международных и национальных клинических рекомендаций [4–6, 23], так как она обеспечивает наилучшие клинические результаты по сравнению со стандартными вариантами лечения. Однако, сопоставляя данные по статистике применения ингибиторов CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ в зарубежной и отечественной реальной практике, следует отметить, что в РФ частота использования этих препаратов в 1-й линии терапии в 2,25 раза ниже.

Таблица 3. Управляемый контроль безопасности терапии ингибиторами CDK4/6¹⁻³
Table 3. Guided safety monitoring of CDK4/6 inhibitor therapy¹⁻³

Палбоциклиб								
	Цикл 1		Цикл 2		Циклы 3–6	Циклы 6+	По показаниям	
	День 1 ¹	День 15	День 1	День 15	День 1	День 1		
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	
Рибоциклиб								
	Цикл 1		Цикл 2		Циклы 3–6	Циклы 6+	По показаниям	
	День 1 ¹	День 14	День 1	День 14	День 1	День 1		
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
ЭКГ	✓	✓	✓				✓	
Электролиты крови	✓		✓		✓		✓	
АЛТ/АСТ/общий билирубин	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Абемациклиб								
	Месяц 1			Месяц 2		Месяц 3	Месяц 4	По показаниям
	День 1 ¹	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 12	Неделя 16	
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
АЛТ/АСТ/общий билирубин	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Примечание. ЭКГ – электрокардиография, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза;
¹для пациентов, у которых в течение первых 6 циклов уровень нейтропении не превышал 1–2-й степени, контроль ОАК проводят каждые 3 мес в начале цикла и по показаниям¹.

В реальной клинической практике РФ в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 назначают только 35% врачей [24] по сравнению с 79% специалистов за рубежом [25]. Очевидно, что данная ситуация связана не только со сложностями финансового и административного характера, но и с сохранением привычных подходов к лечению HR+/HER2- мРМЖ. Это уменьшает шанс оставшихся «за бортом» больных HR+/HER2- мРМЖ на наиболее эффективное сегодня лечение. По мнению специалистов, следует изменить подход к выбору пациентов, и вместо вопроса о том, каким пациенткам он должен назначить терапию ингибиторами CDK4/6, врач должен задуматься: кому он не может назначить терапию комбинацией ГТ и ингибитора CDK4/6? Это альтернативный и более гибкий подход специалиста, исключающий указанное лечение только у группы пациенток с висцеральным кризом и высоким риском рефрактерности к терапии.

Эксперты отметили значимые медицинские критерии, которые могут определять выбор конкретного ингибитора CDK4/6 с учетом соотношения пользы и потенциального риска терапии: ECOG-статус, возраст больных и коморбидность, сроки рецидива и прогрессирования, предельность и комплаентность пациенток, статус гематологических показателей, индивидуальная переносимость.

Эксперты подтвердили, что в своей клинической практике они опираются как на результаты РКИ, так и на личный опыт. «На мой выбор определенного ингибитора CDK4/6 влияет несколько факторов: какое лечение получала до этого пациентка (какая это линия терапии), какие сопутствующие заболевания имеются в анамнезе у пациентки, статус ECOG», – поделился один из участников онкофорумов.

По словам другого эксперта, «в выборе ингибитора CDK4/6 играют роль сопутствующая патология (кардиальная, гепатобилиарная и т.д.), предыдущие линии терапии, распространенность процесса, возможность контроля анализов и ЭКГ».

Таким образом, важная роль в выборе ингибитора CDK4/6 для каждой конкретной пациентки принадлежит оценке потенциальных рисков в отношении безопасности. Ингиби-

торы CDK4/6 различаются по профилю переносимости и требуют разных видов обязательного лабораторного и инструментального мониторинга для управления безопасностью терапии¹⁻³. Возможности реализации требований мониторинга на местах в обязательном порядке должны быть учтены специалистами (табл. 3).

По мнению большинства экспертов, преимуществом обладает тот препарат, который предполагает наименьшие затраты на мониторинг – как временные, так и финансовые. В случае палбоциклиба требуется только один вид инструментального лабораторного мониторинга для назначения и контроля терапии – общий анализ крови (ОАК). «При проведении терапии в дневном стационаре объем исследований при мониторинговании не так принципиален, но у нас имеется возможность выдачи препаратов по льготе, и, соответственно, чем уже профиль мониторинга, тем проще контролировать пациента дистанционно... Здесь приоритет – палбоциклиб», – считает один из экспертов.

Эксперты подчеркивают необходимость комплексной диагностики НЯ и в случае необходимости – консультации и взаимодействия с врачами смежных специальностей (мультидисциплинарный подход), что позволит незамедлительно откорректировать терапию с редуцированием дозы препарата или контролируруемыми временными перерывами.

На решение в пользу выбора того или иного ингибитора CDK4/6 также может повлиять доступность выбранной терапии, сопряженная с возможностями регионального бюджета и организационными особенностями на местах в регионах.

Многие эксперты считают, что оптимальный вариант обеспечения пациентов препаратами – это получение их через региональную льготу; данная задача успешно решается в ряде регионов. В настоящее время ингибиторы CDK4/6 включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и перечень медицинских препаратов, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций. В связи с этим препараты стали доступнее для большего числа российских пациентов, нуждающихся в качественной терапии.

¹Инструкция по медицинскому применению Итулси. ЛП-003878 от 09.06.2020.

²Инструкция по медицинскому применению Рисарг. ЛП-004670 от 26.08.2020.

³Инструкция по медицинскому применению Зенлистик. ЛП-005715 от 10.06.2021.

BRCA-ассоциированный HER2- мРМЖ

Участники онкофорумов отмечают, что наследственные мутации в генах BRCA традиционно соотносят с тройным негативным (ТН) фенотипом мРМЖ, что определяет и ожидаемую пользу от назначения ингибиторов PARP именно у этой категории пациенток. При этом не следует забывать, что наличие наследственных мутаций в генах BRCA встречается примерно у 5% больных с люминальным фенотипом мРМЖ, доля которого среди всех форм РМЖ максимальна. Данный аспект необходимо учитывать при планировании последовательной лекарственной терапии BRCA-ассоциированного HR+/HER2- мРМЖ [26].

В целом включение ингибиторов PARP в алгоритм лечения пациенток с gBRCA+ HER2- мРМЖ, по мнению экспертов, целесообразно в ранних линиях терапии (в первую очередь для ТН мРМЖ), до использования химиотерапии (ХТ), особенно препаратами производных платины. Исходя из реального клинического опыта экспертов, в случае решения использовать ингибиторы PARP после препаратов производных платины назначать их следует не ранее чем через 2 мес после завершения курса ХТ. У пациенток с BRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ наибольшую клиническую пользу от назначения ингибиторов PARP участники онкофорумов ожидают при наличии неблагоприятных факторов прогноза: молодой возраст, висцеральное метастазирование, поражение центральной нервной системы и болевой синдром.

Важным практическим вопросом является выбор оптимальной последовательности для ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в лечении BRCA-ассоциированного HR+/HER2- мРМЖ. Эксперты пришли к выводу, что для подавляющего большинства пациенток оптимальным выбором 1–2-й линии терапии должна быть комбинация ингибитора CDK4/6 и ГТ. По их мнению, только те пациентки, у которых исчерпаны возможности ГТ либо имеется доказанная гормонорезистентность, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на терапию ингибиторами PARP.

Участники онкофорумов были единодушны в том, что «пациентки с люминальным BRCA-ассоциированным мРМЖ имеют большой диапазон возможностей для планирования терапии при условии отсутствия висцерально-

го криза», в то время как «для ТН BRCA-ассоциированного мРМЖ ингибиторы PARP – это терапия выбора, учитывая ограниченность доступных эффективных режимов».

Обсуждая различия в профиле пациентов для назначения каждого из ингибиторов PARP (талазопариб и олапариб), зарегистрированных в РФ, на основании данных исследований EMBRACA и OlympiAD, аудитория экспертов пришла к выводу о том, что оба клинических исследования проводились в схожих популяциях пациентов и показали убедительные результаты эффективности этих целевых препаратов по сравнению со стандартной ХТ. Однако специалисты отметили, что по сравнению с РКИ олапариба (OlympiAD) в РКИ талазопариб (EMBRACA) были включены клинически более тяжелые и сложные категории пациентов – со статусом ECOG 2, получавшие до 3 линий предшествующей ХТ включительно, с коротким интервалом (от 6 мес) после окончания предшествующего неoadъювантного лечения препаратами производных платины. Подгрупповой анализ в исследовании EMBRACA также продемонстрировал достоверное преимущество талазопариб по сравнению со стандартной ХТ во всех группах пациентов, независимо от линии терапии, биологического подтипа опухоли (ТН или HR+), типа герминальной мутации BRCA (BRCA1 или BRCA2) и наличия метастатического поражения центральной нервной системы.

В рамках своих РКИ ингибиторы PARP продемонстрировали предсказуемый и управляемый профиль токсичности [9, 10, 27]. На основании собственного, пока зачастую небольшого опыта применения ингибиторов PARP участники отметили, что НЯ контролируются временным перерывом в терапии или редукцией доз препаратов. Наиболее значимым НЯ на фоне терапии ингибиторами PARP является анемия, которая требует внимания со стороны врача в виде регулярного контроля ОАК и при необходимости – готовности к проведению заместительной гемотрансфузии.

В настоящее время включение новых современных препаратов в российские клинические рекомендации [4, 5] будет способствовать неуклонному росту опыта специалистов в использовании ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в реальной клинической практике в РФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Globocan 2020 data sheets. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed: 15.09.2021.
2. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast*. 2018;39:131-8. DOI:10.1016/j.breast.2018.03.002
3. Hattori M, Iwata H. Advances in treatment and care in metastatic breast cancer (MBC): Are there MBC patients who are curable? *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):23.
4. Рекомендации Российского общества онкомаммологов: «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. 2021, вер. 2.0. Режим доступа: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf. Ссылка активна на 15.09.2021 [Rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva onkonnammologov: "Zolotoi standart" diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy. 2021, ver. 2.0. Available at: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
5. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. 2021 (KR379). Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. Ссылка активна на 15.09.2021 [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak molochnoi zhelezy. 2021 (KR379). Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
6. NCCN Guidelines. Breast cancer, Version 5.2021 – June 28, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed: 15.09.2021.
7. Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *J Clin Med*. 2019;8(4):435. DOI:10.3390/jcm8040435
8. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA mutated HER2-negative metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. DOI:10.1136/esmoopen-2018-000361
9. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66.
10. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
11. 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
12. 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
13. 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. *NPI Breast Cancer*. 2019;5:5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z
14. 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
15. 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
16. 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

17. 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
18. 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.
19. 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
20. 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
21. Slamon D, 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
22. Slamon D, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
23. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2). Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. Ссылка активна на 15.09.2021 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2020;10(3s2). Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
24. Артамонова Е.В., Коваленко Л.В., Болотина М.Б., и др. Ингибиторы CDK 4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. *Опухоль женской репродуктивной системы.* 2020;16(3):37-45 [Artamonova EV, Kovalenko LV, Bolotina MB, et al. Ingibitory CDK 4/6 v terapii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Vybora optimal'noi terapii estrogen-retseptor-polozhitel'nogo HER2-otritsatel'nogo metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy: obshcherossiiskii analiz predpochtenii vrachei ("Prometei") – pervye rezul'taty oprosa. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2020;16(3):37-45 (in Russian)].
25. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
26. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-8.
27. Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(3):718-29.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021