

Безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы: анализ данных подгруппы пациентов из России в рамках исследования IIIb фазы ComrLEEment-1

Л.Г. Жукова^{✉1}, Л.В. Болотина², В.В. Дворниченко³, Н.В. Фадеева⁴, И.П. Ганьшина⁵, К.С. Гречухина^{✉1}, А.И. Хасанова⁶, Н.В. Кислов⁷, И.Ю. Кудрявцев⁸, А.Г. Манихас^{9,10}, Н.Э. Мусаева¹¹, А.А. Нижегородцева¹², О.Е. Садикова¹³, Д.Д. Сакаева¹⁴, А.В. Снеговой⁵, Д.Л. Строяковский¹⁵, С.А. Тюляндин⁵, Е.А. Тришкина¹⁶, Л.Ю. Владимировна¹⁷, Н.М. Волков¹⁸, Ю.В. Косталанова¹²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

⁷ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;

⁸ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;

⁹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;

¹²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹³ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», Москва, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, городской округ Красногорск, пос. Истра, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

[✉]Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4879-2687

Дворниченко Виктория Владимировна – д-р мед. наук, проф., президент ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». ORCID: 0000-0002-1777-5449

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. ORCID: 0000-0003-3923-929X

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0105-9376

[✉]Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

[✉]Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Victoria V. Dvornichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk Regional Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-1777-5449

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0003-3923-929X

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Аннотация

Обоснование. Применение ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) в сочетании с эндокринной терапией – ключевой способ инициального лечения распространенного люминального HER2-негативного (HR+/HER2-) рака молочной железы. В цикле регистрационных исследований MONALEESA-2 и 7 продемонстрирована эффективность и безопасность применения рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы в качестве первой линии лечения у пациенток в пост- и пременопаузе. В исследовании IIIb фазы ComrLEEment-1 тот же режим лечения оценивали в расширенной популяции пациентов с точки зрения как безопасности, так и эффективности. В статье представлен анализ данных подгруппы пациентов из России.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 129 пациентов из России, соответствовавших критериям включения в исследование ComrLEEment-1. Первичной конечной точкой была оценка частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при медиане наблюдения 25,4 мес. Вторичными конечными точками являлись оценки медианы выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и контроля над заболеванием.

Результаты. Результаты эффективности и безопасности терапии в подгруппе пациентов из России соответствовали общей популяции пациентов, включенных в ComrLEEment-1. Частота НЯ, потребовавших коррекции дозы или приостановки терапии, составила 58,1%, а полной отмены препарата – 15,5%. Наиболее частыми НЯ G \geq 3, связанными с лечением, были нейтропения и повышение уровня трансаминаз.

Заключение. Данные, полученные в подгруппе пациентов из Российской Федерации, подтверждают безопасность и переносимость рибоциклиба в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- раком молочной железы в условиях, приближенных к реальной клинической практике.

Регистрация: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02941926.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, HR+/HER2-, распространенный рак молочной железы, исследование ComrLEEment-1, Российская Федерация

Для цитирования: Жукова Л.Г., Болотина Л.В., Дворниченко В.В., Фадеева Н.В., Ганьшина И.П., Гречухина К.С., Хасанова А.И., Кислов Н.В., Кудрявцев И.Ю., Манихас А.Г., Мусаева Н.Э., Нижегородцева А.А., Садикова О.Е., Сакаева Д.Д., Снеговой А.В., Строяковский Д.Л., Тюляндин С.А., Тришкина Е.А., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М., Косталанова Ю.В. Безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы: анализ данных подгруппы пациентов из России в рамках исследования IIIb фазы ComrLEEment-1. Современная Онкология. 2024;26(1):56–64. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202595

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Хасанова Альфия Иреквна – канд. мед. наук, врач-онколог, ГАУЗ «РКОД Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0002-4880-4353

Кислов Николай Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ОКОД. ORCID: 0000-0002-0077-4909

Кудрявцев Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ КОКОД, гл. внештатный онколог МЗ Калужской области. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. онкологическим (маммологическим) отд-нием №1, зав. каф. радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0001-9616-6635

Мусаева Наталья Эдуардовна – зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии №2 КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». ORCID: 0000-0002-1999-0847

Нижегородцева Александра Анатольевна – врач-онколог химиотерапевтического отд-ния №2 ГБУЗ СОКОД.

Садикова Ольга Евгеньевна – зав. дневным стационаром ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер»

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина», председатель общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. ORCID: 0000-0002-0170-5681

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9807-2229

Тришкина Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог поликлинического отд-ния ГБУЗ ЛООД.

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного лечения опухолей, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4822-5044

Alfiya I. Hasanova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. ORCID: 0000-0002-4880-4353

Nikolay V. Kislov – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Hospital. ORCID: 0000-0002-0077-4909

Igor Yu. Kudryavtsev – D. Sci. (Med.), Kaluga Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Alexey G. Manikhas – D. Sci. (Med.), Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, City Clinical Oncologic Dispensary, ORCID: 0000-0001-9616-6635

Natalia E. Musaeva – Department Head, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-1999-0847

Alexandra A. Nizhegorodtseva – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary

Olga E. Sadikova – Department Head, Moscow Regional Oncologic Dispensary

Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0170-5681

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital No. 62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Sergei A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9807-2229

Ekaterina A. Trishkina – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Oncologic Dispensary.

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4822-5044

Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in an extended population of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis of data from a subgroup of patients from Russia in the phase IIIb CompLEEment-1 study

Liudmila G. Zhukova^{✉1}, Larisa V. Bolotina², Victoria V. Dvornichenko³, Natalia V. Fadeeva⁴, Inna P. Ganshina⁵, Katerina S. Grechukhina^{✉1}, Alfiya I. Hasanova⁶, Nikolay V. Kislov⁷, Igor Yu. Kudryavtsev⁸, Alexey G. Manikhas^{9,10}, Natalia E. Musaeva¹¹, Alexandra A. Nizhegorodtseva¹², Olga E. Sadikova¹³, Dina D. Sakaeva¹⁴, Anton V. Snegovoy⁵, Daniil L. Stroyakovskiy¹⁵, Sergei A. Tjulandin⁵, Ekaterina A. Trishkina¹⁶, Liubov Iu. Vladimirova¹⁷, Nikita M. Volkov¹⁸, Yulia V. Kostalanova¹²

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

³Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk, Russia;

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁵Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁶Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

⁷Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

⁸Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary, Kaluga, Russia;

⁹Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;

¹²Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara, Russia;

¹³Moscow Regional Oncological Dispensary, Moscow, Russia;

¹⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

¹⁵Moscow City Oncological Hospital No. 62, Krasnogorsk Urban District, Istra settlement, Russia;

¹⁶Leningrad Regional Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁸Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia

Введение

Известно, что рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований у женщин в России: доля выявленных случаев заболевания составила 18,3% [1, 2]. В 2022 г. в России РМЖ диагностирован у 66 990 женщин, при этом в 20,2% случаев заболевание выявлено на III стадии, а в 7,5% – на IV [1]. Однако, несмотря на кажущееся небольшим относительное количество заболевших первично метастатическим РМЖ (мРМЖ), стоит помнить, что у части пациенток, ранее получивших радикальное лечение по поводу ранних стадий, впоследствии развивается прогрессирование заболевания. Таким образом, необходимость оптимизации стратегий лечения мРМЖ не оставляет сомнений.

РМЖ – гетерогенное заболевание, у которого выделяют несколько суррогатных подтипов. Наиболее распространен люминальный HER2-негативный подтип, который является наиболее прогностически благоприятным подтипом – отрицательный статус рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), гормон-рецептор положительный (HR+) – HR+/HER2- [3]. Гормонозависимый характер опухоли

предполагает возможность применения эндокринотерапии, например ингибиторов ароматазы – ИА (анастрозол, летрозол и экземестан) или фулвестранта, который относится к селективным ингибиторам рецепторов эстрогена – SERD [4–8].

Как уже отмечалось, у некоторых пациенток диагностируют прогрессирование заболевания на фоне или после радикального лечения (в том числе эндокринотерапии), в таких случаях можно говорить о развитии эндокринорезистентности. По опубликованным данным ключевыми механизмами, ответственными за развитие эндокринорезистентности являются активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, MAP-киназы или комплекса циклин D1/CDK, который регулирует клеточный цикл и приводит к фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), что не дает ему выполнить свою роль онкосупрессора [9–12]. Результаты исследований *in vitro* показали, что гиперэкспрессия циклинзависимой киназы (CDK) 4 играет важную роль в развитии эндокринорезистентности, что послужило катализатором к разработке препаратов, блокирующих CDK4/6/Rb [12–16].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения HR+/HER2- мРМЖ является комбинация эндокринотерапии

Информация об авторах / Information about the authors

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог, нач. отд.-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». ORCID: 0000-0002-6232-257X

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд.-нием № 2 ГБУЗ СОКОД. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological). ORCID: 0000-0002-6232-257X

Yulia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Abstract

Background. The use of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors in combination with endocrine therapy is a key initial treatment for advanced luminal HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer. The approval studies MONALEESA-2 and 7 demonstrated the efficacy and safety of ribociclib in combination with aromatase inhibitors as a first-line treatment in post- and premenopausal patients. In the Phase IIIb ComplEEmment-1 study, the same treatment regimen was evaluated in an extended patient population in terms of both safety and efficacy. The article presents an analysis of data from a subgroup of patients from Russia.

Materials and methods. The study included 129 patients from Russia who met the inclusion criteria for the ComplEEmment-1 study. The primary endpoint was the incidence of adverse events (AEs) at a median follow-up of 25.4 months. Secondary endpoints were median progression-free survival, objective response rate, and disease control.

Results. The efficacy and safety results of the therapy in the subgroup of patients from Russia were consistent with the general population of patients included in ComplEEmment-1. The incidence of AEs requiring dose adjustment or treatment interruption was 58.1%, and the permanent discontinuation rate was 15.5%. The most frequently reported treatment-related AEs grade 3 or higher were neutropenia and transaminase increased.

Conclusion. Data obtained in a subgroup of patients from the Russian Federation confirm the safety and tolerability of ribociclib in an extended population of patients with HR+/HER2- breast cancer in settings close to the real world.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, ribociclib, HR+/HER2-, advanced breast cancer, ComplEEmment-1 study, Russian Federation

For citation: Zhukova LG, Bolotina LV, Dvornichenko VV, Fadeeva NV, Ganshina IP, Grechukhina KS, Hasanova AI, Kislov NV, Kudryavtsev IYu, Manikhas AG, Musaeva NE, Nizhegorodtseva AA, Sadikova OE, Sakaeva DD, Snegovoy AV, Stroyakovskiy DL, Tjulandin SA, Trishkina EA, Vladimirova Llu, Volkov NM, Kostalanova YuV. Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in an extended population of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis of data from a subgroup of patients from Russia in the phase IIIb ComplEEmment-1 study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):56–64. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202595

с ингибиторами CDK4/6, что нашло свое отражение в клинических рекомендациях различных профессиональных сообществ, в том числе и российского [17–19]. Внутри группы ингибиторов CDK4/6 выделяют три препарата: рибоциклиб (LEE011), абемациклиб (LY-2835219) и палбоциклиб (PD-0332991). Они продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП). Однако только первый позволил статистически значимо снизить риск смерти от заболевания, т. е. увеличить медиану общей выживаемости – мОВ [6, 7, 20–26].

Рибоциклиб представляет собой биодоступный селективный низкомолекулярный ингибитор CDK4/6, предназначенный для приема внутрь, который действует путем присоединения к аденозинтрифосфат-связывающей области CDK4/6 [12, 27]. Эффективность и безопасность рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией при лечении HR+/HER2-мРМЖ изучены в рамках клинических исследований цикла MONALEESA [28–31]. В исследовании MONALEESA-2 продемонстрировано значимое увеличение мВБП и мОВ при добавлении рибоциклиба к ИА в первой линии лечения у женщин в постменопаузе [28, 29, 31]. В MONALEESA-3 также показано преимущество при добавлении рибоциклиба к терапии фулвестрантом в первой и второй линиях лечения [21, 30].

Впервые изучено применение ингибиторов CDK4/6 у пре- и перименопаузальных пациенток в исследовании MONALEESA-7, в котором пациентки получали рибоциклиб в сочетании с ИА на фоне медикаментозной овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). В результате показано, что добавление рибоциклиба позволяет значимо увеличить мВБП и мОВ у изучаемой популяции пациенток: за период наблюдения 53,5 мес мОВ составила 48,0 мес без применения рибоциклиба и 58,7 мес при его добавлении, при этом относительный риск смерти снижался на 24% – равен 0,76, 95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,95 [22, 32, 33].

На основании результатов цикла MONALEESA рибоциклиб одобрен для лечения HR+/HER2- мРМЖ как в США и Европейском союзе, так и на территории Российской Федерации [28, 34–36].

После получения первых впечатляющих результатов упомянутых исследований цикла MONALEESA инициировалось исследование реальной клинической практики IIIb фазы под названием ComplEEmment-1, которое продолжило изучение безопасности и эффективности применения рибоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии лечения HR+/HER2- распространенного РМЖ (рРМЖ) у более

широкой популяции пациентов [37]. В ComplEEmment-1 включались как женщины (вне зависимости от их менопаузального статуса), так и мужчины. Более широкие критерии включения предполагали участие пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), пациентов с неизмеримыми проявлениями болезни, литическими очагами в костях или 2 статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа), допускалось проведение одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу рРМЖ. Всего в исследование были включены 3246 пациентов из 508 исследовательских центров в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Юго-Восточной Азии, Израиле, Российской Федерации и на Ближнем Востоке.

Постменопаузальные пациентки получали только терапию рибоциклибом и ИА (как в исследовании MONALEESA-2), а пациентки в пременопаузе, а также мужчины помимо этого дополнительно получали аГнРГ. Во всей популяции (ITT) медиана времени до прогрессирования (мВДП) составила 27,1 мес, а частота объективного ответа (ЧОО) – 70,7% [37]. Еще одной конечной точкой исследования стала оценка качества жизни, которое анализировали по результатам заполняемых опросников HR-QoL. Отмечено, что общее качество жизни поддерживалось на протяжении всего периода лечения. Результаты, полученные в ITT популяции пациентов, включенных в ComplEEmment-1, подтвердили ранее опубликованные данные в цикле MONALEESA-2 и 7 и доказали, что изучаемая терапия эффективна и безопасна в том числе и у широкой популяции пациентов (близкой к «реальной клинической практике») с HR+/HER2- рРМЖ. Важно отметить, что профиль безопасности терапии полностью соответствовал таковому в исследованиях MONALEESA, а новых сигналов по безопасности получено не было [37].

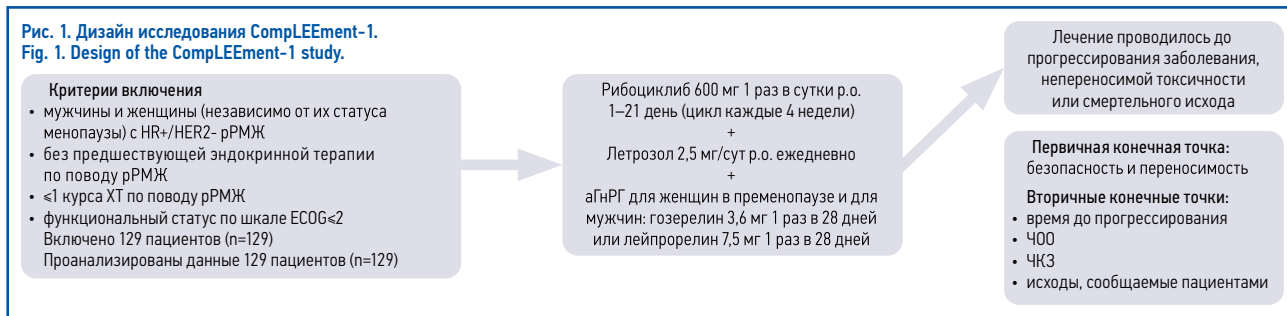
В статье представлены результаты терапии пациентов из Российской Федерации, которые принимали участие в исследовании ComplEEmment-1.

Материалы и методы

ComplEEmment-1 (NCT02941926) является открытым многоцентровым исследованием IIIb фазы. Схематично дизайн исследования представлен на рис. 1.

Ключевым критерием включения в исследование стала планируемая терапия именно в первой линии, т. е. женщины в пре- и постменопаузе, а также мужчины с HR+/HER2- рРМЖ ранее не должны были получать эндокринотерапию по поводу распространенного заболевания. Важно, что допускалось проведение ХТ в качестве первой линии лечения, а также в качестве ранее проведенного нео- или

Рис. 1. Дизайн исследования CompLEEment-1.
Fig. 1. Design of the CompLEEment-1 study.



адьювантного режима. Если в нео- или адьювантной терапии применялись ИА, то период без признаков рецидива должен был составлять не менее 12 мес с момента завершения приема терапии ИА. Предшествующая терапия ингибиторами CDK4/6 и/или системная эндокринотерапия по поводу рРМЖ не допускалась.

В исследование могли включить пациентов с метастатическим поражением ЦНС, но при условии отсутствия клинических неврологических проявлений болезни в течение как минимум 4 нед. Пациенты должны иметь соматический статус 0–2 по шкале ECOG, также требовалась сохранная функция висцеральных органов и костного мозга. Интервал Q–T по формуле Фредерика (Q–TcF) должен составлять менее 450 мс, а частота сердечных сокращений – не менее 50 уд/мин во время скрининга. Среди прочих критериев исключения перечислены клинически значимые заболевания сердца или нарушения функции желудочно-кишечного тракта, которые могли бы повлиять на фармакокинетику исследуемого препарата.

К критериям исключения отнесли и синхронные или метастатические злокачественные новообразования, в том числе выявленные в течение 3 лет до начала приема исследуемого препарата (кроме немеланоцитарных опухолей кожи или рака шейки матки, по поводу которых провели надлежащее радикальное лечение).

Пациентки в постменопаузе получали терапию в следующем режиме: рибоциклизб 600 мг/сут р.о. (перорально, лат. per os, oris) 1–21 день, каждые 4 нед + летрозол 2,5 мг/сут р.о. ежедневно. Мужчины и пременопаузальные пациентки дополнительно получали любой из аГнРГ. Лечение пациентов продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Следует отметить, что протокол исследования CompLEEment-1 предусматривал расширенную фазу, однако ни один из пациентов РФ туда не был включен.

Первичной конечной точкой в исследовании стала оценка частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при среднем сроке наблюдения 18 мес. Пациенты должны были находиться под наблюдением до момента прекращения применения рибоциклизба, вне зависимости от причины. Вторичные конечные точки включали оценку медианы времени до прогрессирования (мВДП), ЧОО и частоту контроля над заболеванием (ЧКЗ). Также в ИТТ популяции оценивали результаты, сообщаемые пациентами, однако проанализировать их у подгруппы пациентов из РФ, к сожалению, не удалось из-за недоступности данных.

Отмечены так называемые НЯ особого интереса, среди которых выделили гепатотоксичность [повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина и γ-глутамилтранспептидазы], нейтропению и удлинение интервала Q–TcF.

Результаты

Характеристики пациентов

В период с 3 июля 2017 по 27 сентября 2019 г. в исследование CompLEEment-1 включены 129 пациентов из России. Данные включенных пациентов доступны для последующего анализа. По результатам исследования оказалось, что 42 пациента завершили полный курс лечения, 87 пациентов прекратили терапию в связи со следующими причинами: прогрессирование заболевания (n=42), развитие НЯ (n=24), решение врача

(n=15), смертельный исход (n=4), решение пациента (n=2). Медиана продолжительности применения рибоциклизба составила 18,5 мес, медиана периода последующего наблюдения – 28,5 мес, как и в ИТТ популяции.

Характеристики пациентов в российской популяции не отличались от таковых в общей популяции и представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 55,9 года, при этом 81,4% пациентов – младше 65 лет. 98% пациентов имели функциональный статус ECOG 0–1. Подавляющее большинство включенных пациентов – женщины (127 из 129), 69,8% из них находились в постменопаузе.

Клиническая характеристика пациентов, включающая ранее полученное лечение и стадию заболевания, представлена в табл. 2. У всех включенных пациентов опухоль определялась как HER2-. У большинства (58,2%) пациентов опухоль обладала признаками высокой или умеренной дифференцировки. У 40,3% пациентов период без признаков рецидива заболевания длился более 24 мес. У 53% пациентов выявлено не менее 3 очагов метастатического поражения, при этом у 62% было висцеральное поражение. Как показано в табл. 2, более 2/3 (69,0%) пациентов ранее получали терапию по поводу РМЖ. При этом 61,2% (n=79) пациентов провели адьювантную и 51,9% – неоадьювантную ХТ, подавляющее большинство пациентов (91,5%) перенесли хирургическое вмешательство, приблизительно 1/3 пациентов (36,4%) – лучевую терапию.

Безопасность

В табл. 3 представлен краткий обзор НЯ, в том числе серьезных НЯ, связанных с лечением, и НЯ специального интереса. Отмечены НЯ, которые привели либо к прекращению лечения, либо вызвали необходимость редукции дозы, временного прерывания лечения или назначения дополнительной терапии.

В общей сложности у 117 (90,7%) пациентов зарегистрированы НЯ, при этом НЯ ≥3-й степени тяжести (G ≥3) отмечены у 84 (65,1%) пациентов. Серьезные НЯ, связанные с лечением (G ≥3), наблюдались у 6 пациентов (4,7%). Как показано в табл. 3, наиболее частыми НЯ были нейтропения, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ, астения и тошнота. Повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) – наиболее частое НЯ со стороны печени и желчевыводящих путей. У 98 пациентов наблюдалась нейтропения (76,0%), при этом частота G ≥3 у 47,3%, которая у 71,3% пациентов связана с проводимым лечением. У небольшого количества пациентов (3,9%, n=5) наблюдалось удлинение интервала Q–TcF, при этом у 3 пациентов данное НЯ расценено как G3. Важно отметить, что удлинение интервала Q–TcF во всех случаях было бессимптомным.

Редукция дозы или прерывание терапии потребовалось 58,1% пациентов, при этом у 15,5% терапия прекращена из-за развития НЯ (чаще всего гепатотоксичности). Следует отметить, что средняя относительная интенсивность дозы составила >90%.

В ходе исследования в подгруппе пациентов из России зарегистрировано 6 смертельных исходов. Центральный исследовательский комитет не исключал, что у 2 из 6 пациентов смертельный исход могло вызвать исследуемое лечение.

Таблица 1. Характеристика подгруппы пациентов из Российской Федерации в исследовании ComPLEEment-1
Table 1. Characteristics of a subgroup of patients from the Russian Federation in the ComPLEEment-1 study

Переменная	Абс. (%)
Возраст, лет	
Среднее значение (СО)	55,9 (10,66)
Медиана (диапазон)	58,0 (27–82)
Возрастная категория, лет	
<65	105 (81,4)
От 65 до 70	12 (9,3)
От 70 до 75	6 (4,7)
≥75	6 (4,7)
Пол	
Женщины	127 (98,4)
Мужчины	2 (1,6)
Раса	
Европеоидная	127 (98,4)
Монголоидная	2 (1,6)
Этническая принадлежность	
Русские	124 (96,1)
Представители Западной Азии	4 (3,1)
Неизвестно	1 (0,8)
Индекс массы тела, кг/м²	
Среднее значение (СО)	27,67 (5,30)
Менопаузальный статус	
Пременопауза	23 (17,8)
Постменопауза	90 (69,8)
Бесплодие (в детородном возрасте)	14 (10,9)
Отсутствует	2 (1,6)
Соматический статус по шкале ECOG	
0	49 (38,0)
1	77 (59,7)
2	3 (2,3)
3 или 4	0
Примечание. Если не указано иное, данные представляют собой среднее значение, медиану (диапазон) или количество, n (%). СО – стандартное отклонение.	

Эффективность

По результатам всей ИТТ популяции (n=3246), изученной в рамках исследования ComPLEEment-1, медиана времени наблюдения составила 25,4 мес, медиана времени приема рибосиклиба – 17,5 мес, мВДП – 27,1 мес, ЧОО – 43,6% (95% ДИ 41,5–45,8), ЧКЗ – 69,1% (95% ДИ 67,1–71,1) для пациентов с измеримыми проявлениями болезни и 70,7% (95% ДИ 69,1–72,2) для всех пациентов.

В подгруппе пациентов из России медиана продолжительности терапии составила 18,5 мес, а мВДП – 22,1 мес (95% ДИ 20,8 – не достигнута), что отражено на рис. 2.

У большинства пациентов (n=104, 80,6%) на момент включения в исследование имелись измеримые метастатические очаги заболевания, у 19,4% (n=25) – неизмеримые. ЧОО составила 37,2 и 46,2% для всех пациентов и для подгруппы с измеримыми очагами соответственно (табл. 4). При этом ЧКЗ составила 77,5% для всех пациентов и 76,0% для пациентов с измеримыми проявлениями заболевания.

Обсуждение

В настоящее время ComPLEEment-1 является одним из наиболее крупных исследований реальной клинической практики, проводившихся среди пациентов с РМЖ, а также наиболее

Таблица 2. Анамнез подгруппы пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование ComPLEEment-1
Table 2. Medical history of a subgroup of patients from the Russian Federation included in the ComPLEEment-1 study.

Показатель	Абс. (%)
Степень дифференцировки	
Высокодифференцированная	21 (16,3)
Умеренно дифференцированная	54 (41,9)
Низкодифференцированная	17 (13,2)
Степень дифференцировки не может быть оценена	2 (1,6)
Неизвестно	35 (27,1)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	
I	10 (7,8)
II	33 (25,6)
III	29 (22,5)
IV	56 (43,4)
Данные отсутствуют	1 (0,8)
Стадия заболевания на момент включения в исследование	
III	4 (3,1)
IV	125 (96,9)
Время с момента выявления первичного очага, мес	
Среднее значение (СО)	39,0 (56,74)
Медиана (диапазон)	14,8 (0,2–334,6)
Время с момента выявления первичного очага, мес	
≤3	38 (29,5)
>3 и ≤12	24 (18,6)
>12	67 (51,9)
Безрецидивный период	
Впервые выявленное заболевание	54 (41,9)
Имеющееся заболевание	75 (58,1)
≤12 мес	11 (8,5)
>12 до ≤24 мес	12 (9,3)
>24 мес	52 (40,3)
Типы поражений на исходном уровне	
Таргетные очаги	14 (10,9)
Нетаргетные очаги	24 (18,6)
Таргетные и нетаргетные очаги	90 (69,8)
Неизвестно	1 (0,8)
Локализация метастазов	
Кости	87 (67,4)
Только костные метастазы	18 (14,0)
Грудная клетка	13 (10,1)
Висцеральное поражение	80 (62,0)
Печень	38 (29,5)
Легкие	62 (48,1)
Другое	10 (7,8)
Кожа	8 (6,2)
Лимфатические узлы	67 (51,9)
Другое	9 (7,0)
Терапия	
Предшествующая терапия (любого типа)	89 (69,0)
Предшествующая ХТ	79 (61,2)
Адьювантная терапия	41 (31,8)
Неоадьювантная терапия	26 (20,2)
Лечебная терапия	12 (9,3)
Паллиативная терапия	4 (3,1)
Другое	10 (7,8)
Хирургическое вмешательство в анамнезе	118 (91,5)
Предшествующая лучевая терапия	47 (36,4)
Количество метастатических очагов	
1	26 (20,2)
2	35 (27,1)
3	28 (21,7)
4	16 (12,4)
≥5	24 (18,6)

Таблица 3. Обзор НЯ, наблюдаемых в подгруппе пациентов (n=129) из Российской Федерации в рамках исследования CompLEEment-1. Выборка для оценки безопасности в основной фазе
Table 3. Overview of AEs observed in a subgroup of patients (n=129) from the Russian Federation in the CompLEEment-1 study. Main phase safety population

Параметр	Все степени тяжести, абс. (%)	Степень тяжести ≥ 3 , абс. (%)
Любое НЯ	117 (90,7)	84 (65,1)
связанные с лечением	110 (85,3)	75 (58,1)
Серьезные НЯ	20 (15,5)	19 (14,7)
связанные с лечением	6 (4,7)	6 (4,7)
Серьезные НЯ, которые привели к смертельному исходу*	6 (4,7)	6 (4,7)
НЯ, которые привели к прекращению лечения	25 (19,4)	16 (12,4)
связанные с лечением	20 (15,5)	13 (10,1)
НЯ, которые привели к изменению дозы или прерыванию лечения	88 (68,2)	70 (54,3)
связанные с лечением	75 (58,1)	66 (51,2)
НЯ, которые привели к назначению дополнительной терапии	69 (53,5)	28 (21,7)
связанные с лечением	46 (35,7)	23 (17,8)
НЯ, зарегистрированные у более 5% пациентов		
Нейтропения	98 (76,0)	61 (47,3)
связанная с лечением	92 (71,3)	60 (46,5)
Лейкопения	37 (28,7)	12 (9,3)
связанная с лечением	35 (27,1)	12 (9,3)
Повышение уровня АСТ	28 (21,7)	11 (8,5)
связанное с лечением	23 (17,8)	9 (7,0)
Повышение уровня АЛТ	27 (20,9)	11 (8,5)
связанное с лечением	22 (17,1)	10 (7,8)
Астения	24 (18,6)	1 (0,8)
связанная с лечением	15 (11,6)	0
Тошнота	18 (14,0)	0
связанная с лечением	14 (10,9)	0
Анемия	16 (12,4)	5 (3,9)
связанная с лечением	16 (12,4)	4 (3,1)
Алоpecia	14 (10,9)	0
связанная с лечением	12 (9,3)	0
Тромбоцитопения	12 (9,3)	3 (2,3)
связанная с лечением	9 (7,0)	2 (1,6)
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови**	10 (7,8)	3 (2,3)
Кашель	8 (6,2)	0
Диарея	8 (6,2)	1 (0,8)
Периферический отек	8 (6,2)	0

*По мнению исследователей, у 2 из 6 пациентов смертельный исход мог быть вызван исследуемым лечением. Один пациент, страдавший депрессией, совершил самоубийство. У другого пациента наблюдалось общее ухудшение физического состояния, которое привело к смертельному исходу.
**Не считается связанным с лечением.

масштабным по оценке безопасности и эффективности терапии ингибиторами CDK4/6. Подобные исследования позволяют изменить подходы к лечению рРМЖ благодаря данным, полученным на расширенной популяции пациентов, многие из которых, как правило, не включаются в рандомизированные клинические исследования и которые наиболее приближены к реальной клинической практике.

Анализ популяции пациентов из Российской Федерации продемонстрировал безопасность, переносимость и эффективность терапии рибоциклибом в комбинации с летрозолом в качестве первой линии эндокринотерапии HR+/HER2- рРМЖ, а также подтвердил результаты, полученные в общей популяции пациентов в рамках исследования CompLEEment-1.

Характеристика пациентов в нашем анализе абсолютно репрезентативна в отношении общей популяции, несмотря на то, что в подгруппе пациентов из России меньше пациентов

Рис. 2. мВДП в подгруппе пациентов из Российской Федерации, n=129.
Fig. 2. Progression-free survival in a subgroup of patients from the Russian Federation, n=129.

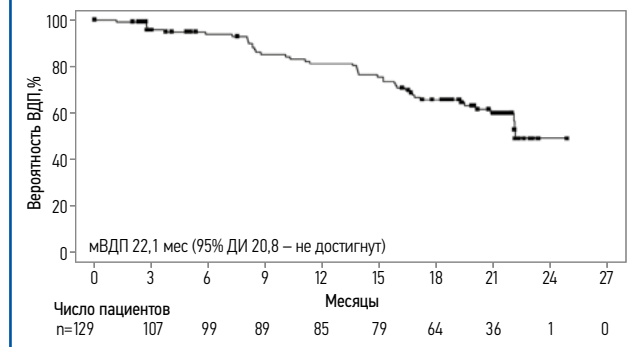


Таблица 4. ЧО в подгруппе пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование CompLEEment-1
Table 4. The frequency of objective response in a subgroup of patients from the Russian Federation included in the CompLEEment-1 study

Параметр	Все пациенты (n=129), абс. (%)	Пациенты с измеримыми проявлениями заболевания (n=104), абс. (%)
ПО	3 (2,3)	3 (2,9)
ЧО	45 (34,9)	45 (43,3)
Неполный ответ/без прогрессирования	23 (17,8)	–
Стабилизация	46 (35,7)	46 (44,2)
Прогрессирование заболевания	5 (3,9)	4 (3,8)
Неизвестно	7 (5,4)	6 (5,8)
ЧО (ПО + ЧО)	48 (37,2) ¹	48 (46,2) ³
ЧКЗ	100 (77,5) ²	79 (76,0) ⁴

Примечание. ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.
95% ДИ ¹(28,9–46,2), ²(69,3–84,4), ³(36,3–56,2), ⁴(66,6–83,8).

в возрасте ≥ 65 лет (18,6% по сравнению с 33,1%) или женщин в постменопаузе (69,8% по сравнению с 76,6%).

Популяция пациентов в исследованиях CompLEEment-1 и MONALEESA-2 и 7 схожи, за исключением большей доли пациентов с большим распространением болезни (≥ 3 очагов) в подгруппе пациентов из России: 52,7% по сравнению с 34,1% в MONALEESA-2 и 35,3% в MONALEESA-7. CompLEEment-1 предполагал включение мужчин в число пациентов, что не предусматривалось ни в одном из исследований MONALEESA. Пациенты, принимавшие участие в исследовании MONALEESA-2, немного старше, чем пациенты в исследовании CompLEEment-1: медиана возраста 62 года по сравнению с 58 годами, а в возрасте ≥ 65 лет были 38,7% по сравнению с 18,6% пациентов.

Результаты оценки безопасности соответствуют полученным в цикле MONALEESA, несмотря на то, что критерии включения в исследование CompLEEment-1 значимо шире, чем в регистрационных исследованиях: разрешалось включение пациентов с соматическим статусом ECOG 2, с метастазами в ЦНС [28, 31]. Напомним, что у 98,5% пациентов в исследовании MONALEESA-2 отмечено развитие любых НЯ, а в исследовании MONALEESA-7 – у 98,2%. В российской популяции исследования CompLEEment-1 частота развития НЯ составила 90,7%. Частота развития НЯ 3-й и более степени тяжести отмечена в 70,7% в MONALEESA-2, 76,7% в MONALEESA-7 и 65,1% случаев в нашем анализе. Важно отметить, что новых сигналов по безопасности не получено.

Как говорилось выше, среди НЯ особого интереса выделяли нейтропению, гепатобилиарную токсичность и удлинение интервала Q-TcF. В нашем исследовании при применении

рибоциклиба также развивалось повышение активности печеночных ферментов, которое разрешалось при редуции дозы препарата, что согласуется с данными исследований MONALEESA [38–40]. Аналогичным образом частота развития нейтропении, наблюдаемая в подгруппе пациентов из России, а также в ИТТ популяции исследования ComPLEEment-1 и в исследованиях MONALEESA абсолютно сопоставима, а сама нейтропения – вполне управляема. Удлинение интервала $Q-TcF$ наблюдалось менее чем у 5% всех пациентов в исследовании ComPLEEment-1, при этом во всех случаях оно протекало бессимптомно и имело тенденцию к самостоятельной нормализации с течением времени без назначения дополнительной терапии. Важно отметить, что для своевременного выявления НЯ следует проводить плановый мониторинг в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по применению рибоциклиба [34, 35].

В целом можно сказать, что эффективность терапии у пациентов из России аналогична таковой в общей когорте исследования ComPLEEment-1, хотя ЧКЗ у пациентов с измеримыми очагами в подгруппе пациентов из России выше (76,0% по сравнению с 69,1%).

Как уже отмечалось, в исследованиях MONALEESA-2 и 7 популяции пациентов схожи с ComPLEEment-1. У пациентов с измеримыми метастатическими очагами в ИТТ популяции ComPLEEment-1 ЧОО составила 43,6%, ЧКЗ – 69,1%, в российской популяции – 46,2 и 76,0% соответственно. Эти цифры сопоставимы с показателями в исследованиях MONALEESA-2 (40,7 и 79,6% соответственно) и MONALEESA-7 (50,9 и 79,9%), что позволяет предположить схожую эффективность терапии как в регистрационных исследованиях, так и в исследовании реальной клинической практики ComPLEEment-1, в том числе в российской популяции [28, 31].

Исследование ComPLEEment-1 имеет ряд преимуществ: включало большое число пациентов из разных стран и популяций, имело широкие критерии включения, которые обеспечили участие как женщин в разном менструальном статусе, так и мужчин, предусматривали возможность проведения ХТ в качестве первой линии лечения по поводу рРМЖ и включение пациентов с более низким функциональным статусом (ECOG 1–2), что позволило изучить эффективность и безопасность терапии среди разнообразных когорт пациентов, приближенных к реальной клинической практике.

К ограничениям нашего анализа следует отнести то, что число пациентов из Российской Федерации не столь велико ($n=129$) по сравнению с общей когортой ComPLEEment-1. Кроме того, в настоящий момент не представляется возможной оценка влияния рибоциклиба на качество жизни пациентов из России, как и влияние коморбидности, перекрестного взаимодействия применяемых препаратов и их влияния на клинический исход и частоту развития НЯ.

Заключение

Результаты, полученные в рамках анализа субпопуляции пациентов из Российской Федерации, участвовавших в международном исследовании III фазы ComPLEEment-1, дополнительно подтверждают безопасность, контролируемую переносимость и эффективность рибоциклиба в расширенной популяции пациентов, наиболее приближенной к реальной клинической практике.

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. Все авторы принимали участие в интерпретации данных, написании или рецензировании и редактировании статьи, а также утвердили окончательный вариант для публикации. Сбор и анализ данных выполнены представителями спонсора исследования.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors participated in the data interpretation, writing, reviewing, and editing of the article and approved the final version for publication. Data collection and analysis were performed by representatives of the study sponsor.

Соответствие принципам этики. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам отдельных институциональных исследовательских комитетов, исследование одобрено на заседании этического комитета Минздрава РФ (протокол №172 от 27.03.2017), соответствует Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздним поправкам к ней.

Ethics approval. Compliance with the ethics principles. All procedures performed in human studies complied with the ethical standards of respective institutional research committees and the 1964 Helsinki Declaration with amendments; also, the study was approved at a meeting of the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 172 dated 27.03.2017).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Мы выражаем благодарность участникам исследования, их семьям и персоналу исследовательских центров. Исследование финансировала фармацевтическая компания Novartis.

Acknowledgments. We thank the study participants, their families, and the staff of the research centers. The study was funded by the pharmaceutical company Novartis.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIoi im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Barchuk A, Beshpalov A, Huhtala H, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:73–80. DOI:10.1016/j.canep.2018.05.008
3. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–26. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
4. Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment (CG81). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. PMID: 31999418
5. 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. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(3):310–20. DOI:10.6004/jnccn.2018.0012
7. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):552–5. DOI:10.6004/jnccn.2019.5006
8. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4. 2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(5):484–93. DOI:10.6004/jnccn.2021.0023
9. Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer.* 2018;25(4):392–401. DOI:10.1007/s12282-017-0812-x
10. AlFakheh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl. 1):S18–27. DOI:10.3747/co.25.3752
11. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173. DOI:10.3390/ijms22010173

12. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: Similarities and differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-31. DOI:10.1007/s40265-020-01461-2
13. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-38. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.002
14. McDonald ER 3rd, de Weck A, Schlabach MR, et al. Project DRIVE: A Compendium of Cancer Dependencies and Synthetic Lethal Relationships Uncovered by Large-Scale, Deep RNAi Screening. *Cell*. 2017;170(3):577-92.e10. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.005
15. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817-27. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30165-3
16. Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, Andre F. Targeted therapies for ER+/HER2-metastatic breast cancer. *BMC Med*. 2015;13:137. DOI:10.1186/s12916-015-0369-5
17. «Золотой стандарт» профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Российское общество онкомаммологов (РООМ). Юбилейное издание. 2024. Режим доступа: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdjxs>. Ссылка активна на 12.02.2024 [«Zolotoi standart» profilaktiki, diagnostiki, lecheniia i reabilitatsii bol'nykh RMZh. Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov (ROOM). Iubileinoe izdanie. 2024. Available at: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdjxs>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
18. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):157-200 [Tiulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2):157-200 (in Russian)].
19. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Ссылка активна на 15.05.2023 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Accessed: 15.05.2023 (in Russian)].
20. 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
21. Slamon DJ, 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. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Abstract LBA17: 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:S1290-1. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2090
27. 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
28. 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
29. 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;29:1541-7. DOI:10.1093/annonc/mdy155
30. 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
31. 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/S1473-2045(18)30292-4
32. Tripathy D, Im SA, 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 (ET) ± ribociclib. San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium. San Antonio, Texas, USA, 2020. *Cancer Research*. 2021;81(Suppl. 4):PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
33. Neven P, Sonke GS, Jerusalem G. Ribociclib plus fulvestrant in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(1):93-106. DOI:10.1080/14737140.2021.1840360
34. KISQALI (ribociclib) tablets for oral use. Prescribing Information. U.S. Food & Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf. Accessed: 12.02.2024.
35. KISQALI (ribociclib) 200 mg film-coated tablets: Summary of product characteristics. European Medicines Agency (EMA). 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 12.02.2024.
36. Новартис Оверсиз Инвестментс АГ. Рисарг (Рибоциклиб): Регистрационное удостоверение. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd2847c-7cb6-4842-a343-a789a6644358&t=. Ссылка активна на 25.05.2021 [Novartis Overseas Investments AG. RISARG(R) (Ribociclib): Labelling Information. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd2847c-7cb6-4842-a343-a789a6644358&t=. Accessed: 25.05.2021 (in Russian)].
37. De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of ComPLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189(3):689-99. DOI:10.1007/s10549-021-06334-0
38. 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
39. 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
40. Bilgin B, Sendur MAN, Sener Dede D, et al. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1559-69. DOI:10.1080/03007995.2017.1348344

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU