

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67



Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики

И.В. Колядина*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Люминальный HER2-отрицательный подтип является доминирующим вариантом в структуре распространенного рака молочной железы. Современная комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6 позволила существенно изменить прогноз заболевания за счет не только увеличения выживаемости до прогрессирования, но и существенной пролонгации продолжительности жизни больных. В настоящем обзоре представлены особенности механизма действия ингибиторов CDK4/6, наиболее значимые и обновленные результаты крупных рандомизированных исследований с рибоциклибом (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) с оценкой эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с различными эндокринными партнерами в популяции пременопаузальных женщин и пациенток в менопаузе. Показаны перспективы применения ингибиторов CDK4/6 при развитии висцерального криза.

Ключевые слова: комбинированная эндокринотерапия, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, висцеральный криз

Для цитирования: Колядина И.В. Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):58–67. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67.

Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice

I.V. Kolyadina*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;**V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia***Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

The luminal HER2-negative subtype is the dominant variant of metastatic breast cancer; modern combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors due to significantly change the prognosis of the disease, not only for increasing progression free survival, but also for significantly prolonging the life expectancy of patients. This review presents the features of the mechanism of action of CDK4/6 inhibitors, the most significant and updated results of large, randomized trials with ribociclib (MONALEESA-2, MONALEESA-3, and MONALEESA-7) assessing the efficacy and safety of combined endocrine therapy with various endocrine partners in a population of premenopausal women and menopausal patients. The prospects for the use of CDK4/6 inhibitors for therapy patients with visceral crisis are shown.

Key words: combined endocrine therapy, inhibitors CDK4/6, ribociclib, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, visceral crisis

For citation: Kolyadina I.V. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является доминирующей и социально значимой онкопатологией у женщин; согласно данным Международного агентства по изучению рака, доля выявленных новых случаев РМЖ в 2020 г. в мире достигла 2,3 млн, а число пациентов, погибших от прогрессирования заболевания, приблизилось к 685 тыс. [1]. В структуре распространенных стадий (метастатический РМЖ, мРМЖ) преобладает люминальный HER2-отрицательный биологический подтип, основной лечебной стратегией для которого является современная мультилинейная эндокринотерапия (ЭТ) [2, 3]. Однако многообразии клинических ситуаций (наличие или отсутствие висцерального криза, гормоночувствительность или гормонорезистентность опухоли, пременопаузальный возраст или постменопауза, висцеральные очаги или индолентное костное метастазирование) обуславливает необходимость персонализированного подхода к выбору метода лечения при гормоноположительном (HR+) HER2-отрицательном мРМЖ.

Появление класса ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) открыло новую эпоху в лечении HR+ HER2-отрицательного мРМЖ: впервые за последние десятилетия были достигнуты весомые результаты в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты достижения объективного ответа, существенное удлинение периода до назначения последующей химиотерапии и улучшение качества жизни [4–6]. Но наиболее выдающимся достижением комбинированной ЭТ с CDK4/6i по праву следует считать значимое увеличение общей выживаемости (ОВ). Среди 3 представителей класса CDK4/6i (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) только для рибоциклиба в настоящее время доказано преимущество в ОВ в 2 независимых исследованиях (MONALEESA-3 и MONALEESA-7), причем практически во всех клинических ситуациях [5].

Механизм противоопухолевой активности CDK4/6i и ключевые особенности рибоциклиба

Основной точкой реализации противоопухолевого ответа CDK4/6i является блокада циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типа, которые играют важную роль в канцерогенезе заболевания. Эстрогензависимый сигнальный путь индуцируется взаимосвязью эстрогенов с их рецептором в ядре опухолевой клетки, передачей активирующего сигнала через циклин D к циклинзависимым киназам, что, в свою очередь, приводит

к фосфорилированию супрессорного белка ретинобластомы (Rb) и запуску митотического цикла [7]. Комбинированная ЭТ с CDK4/6i позволяет дважды прервать передачу стимулирующего сигнала: эндокринный партнер осуществляет блокаду синтеза эстрогенов (ингибиторы ароматазы) или самого эстрогенового рецептора (тамоксифен или фулвестрант), а ингибитор циклинзависимых киназ блокирует комплекс циклин D–циклинзависимая киназа, что приводит к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза [7, 8]. Тропность представителей класса CDK4/6i к циклинзависимым киназам 4-го и 6-го типа различна: рибоциклиб и абемациклиб являются селективными блокаторами циклинзависимой киназы 4-го типа (которая и играет ключевую роль в канцерогенезе) и в меньшей степени – циклинзависимой киназы 6-го типа (которая ответственна за костномозговое кроветворение), что объясняет сочетание высокого уровня эффективности препаратов и умеренного (для рибоциклиба) или низкого (для абемациклиба) уровня нейтропении. В отличие от них, палбоциклиб селективно блокирует обе киназы 4-го и 6-го типа, что способствует и высокой противоопухолевой активности, и высокой частоте развития нейтропении [9, 10].

Ключевым отличием рибоциклиба от других представителей класса CDK4/6i является его активность в отношении большинства известных белков-транспортёров, которые играют важную роль в выведении ксенобиотиков из органов и тканей. Мембранные транспортёры, такие как белок P-gp, экспрессируются в печени, почках, кишечнике, плаценте, надпочечниках, ткани яичек; кроме того, экспрессия P-gp характерна для эндотелиальных клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер [11]. Важная роль белков-транспортёров проявляется в сохранении биологической чистоты органов и тканей – обнаружении и удалении чужеродных молекул (детоксикации), в том числе и противоопухолевых лекарственных агентов, что приводит к развитию лекарственной резистентности при онкологических заболеваниях. В исследованиях *in vitro* показано, что CDK4/6i могут блокировать работу белков-транспортёров, однако именно для рибоциклиба характерна высокая активность в отношении широкого спектра транспортёров, экспрессируемых печенью и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, MATE1 [11]. Наличие такого уникального механизма проникновения позволяет рибоциклибу накапливаться в различных метастатических очагах, в том

числе в печени и головном мозге, что приводит к высокой противоопухолевой активности при данных сайтах метастазирования [12, 13]. Развитие печеночной токсичности (повышение уровней печеночных ферментов и билирубина) на фоне терапии рибоциклибом также является следствием блокады белков-транспортёров; данные нежелательные явления являются обратимыми и полностью купируются после прерывания/прекращения терапии, но требуют мониторинга биохимических показателей крови [14].

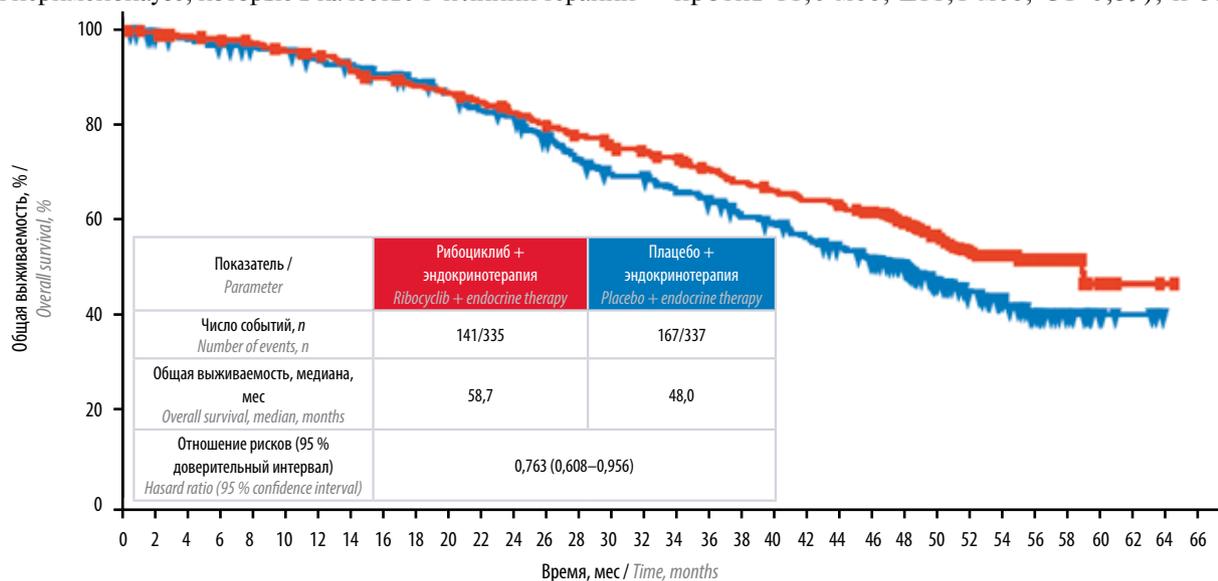
Исследование MONALEESA-7: эффективность и безопасность рибоциклиба у больных в пременопаузе

Течение люминального HER2-отрицательного мРМЖ у женщин пременопаузального возраста отличается особой агрессивностью. Высокий эндогенный гормональный фон и лимит опций ЭТ у больных с сохраненным менструальным статусом приводят к неудовлетворительным результатам и, нередко, выбору химиотерапии в качестве иницирующего лечения [15, 16]. Именно поэтому проведение специального рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности комбинированной ЭТ с CDK4/6i в популяции пременопаузальных женщин оказалось чрезвычайно значимым и востребованным.

В уникальное по дизайну международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование MONALEESA-7 было включено 672 пациентки в пре- и перименопаузе, которые в качестве 1-й линии терапии

мРМЖ получали либо комбинацию рибоциклиб + ЭТ (летрозол или тамоксифен), либо комбинацию плацебо + ЭТ. Всем больным проводилась овариальная супрессия гозерелином на протяжении всего лечения. Пациентки были стратифицированы по сайтам метастазирования (наличие или отсутствие метастазов в печень и/или легкие), предшествующей химиотерапии по поводу мРМЖ (допускалось не более 1 линии), а также эндокринному партнеру (тамоксифен или ингибитор ароматазы). Популяция больных в исследовании была весьма молодой: медиана возраста пациенток в группе с рибоциклибом составила 43 (25–58) года, в группе моноэндокринотерапии – 45 (29–58) лет. Висцеральные метастазы в основной и контрольной группе имели 58 и 56 % больных, только костные очаги – 24 и 23 % пациенток соответственно; каждая 3-я больная имела 3 и более зон метастатического поражения [17–19].

Результаты исследования MONALEESA-7 оказались весьма впечатляющими: показано преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом над моноэндокринотерапией по всем изученным критериям. Отмечено существенное увеличение частоты объективного ответа на фоне терапии рибоциклибом (50,5 % против 36,2 %), преимущество оказалось значимым как для пациенток с висцеральными метастазами (50 % против 38 %), так и при невисцеральном поражении (52 % против 32 %). Преимущество рибоциклиба в увеличении медианы ВВП оказалось весьма значимым как в общей группе (23,8 мес против 13 мес, Δ 10,8 мес, отношение рисков (ОР) 0,55), так и в подгруппе тамоксифена (22,1 мес против 11,0 мес, Δ 11,1 мес, ОР 0,59), и особенно



No. at risk

Рибоциклиб / Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	267	259	250	242	235	226	220	210	203	196	191	187	178	155	118	91	66	42	27	8	2	1	0
Плацебо / Placebo	337	330	325	321	315	311	303	297	290	283	275	262	255	237	223	212	210	199	192	180	175	165	157	146	122	90	63	46	29	17	5	3	0	0

Рис. 1. Общая выживаемость пациенток в исследовании MONALEESA-7 при медиане наблюдения 54 мес [22]

Fig. 1. Overall survival of patients in the MONALEESA-7 study with a median follow-up of 54 months [22]

в подгруппе пациенток, получивших лечение ингибиторами ароматазы (27,5 мес против 13,8 мес, Δ 13,7 мес, ОР 0,57). Комбинация рибоциклиба с ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии также оказалась наиболее выигрышной у больных с висцеральными метастазами (медиана ВБП 23,8 мес против 10,4 мес, Δ 13,4 мес, ОР 0,49) [17–20].

Рандомизированное клиническое исследование MONALEESA-7 стало первым исследованием, доказавшим значимое преимущество комбинации рибоциклиб + ЭТ + овариальная супрессия в увеличении продолжительности жизни пациенток молодого возраста. При медиане наблюдения 34,6 мес отмечено снижение риска смерти на 29 % в пользу рибоциклиба, 42 мес пережили 70,2 % пациенток в группе комбинированной ЭТ против 46 % в группе контроля, медиана ОВ в группе комбинированной ЭТ не была достигнута, а в группе контроля составила 40,9 мес. Чрезвычайно важно, что преимущество в ОВ отмечено во всех клинических ситуациях, включая висцеральные метастазы (медиана ОВ на фоне терапии рибоциклибом не была достигнута, а в группе контроля составила 39,9 мес, ОР 0,698), при метастазах в печени (медиана ОВ не достигнута против 33,6 мес, ОР 0,531), у больных с гормонорезистентностью—прогрессированием на фоне адъювантной ЭТ (медиана ОВ не достигнута против 37,2 мес, ОР 0,588) [18, 21].

На конференции SABCS 2020 были представлены обновленные данные по ОВ: при сроке наблюдения 54 мес показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (58,7 мес против 48 мес, Δ 10,7 мес, ОР 0,763); преимущество

рибоциклиба имели больные различного возраста вне зависимости от сайтов метастазирования, числа пораженных зон и предшествующего лечения (рис. 1) [22].

Последним и наиболее дискуссионным вопросом, который оставался перед исследователями, была оценка эффективности комбинации с рибоциклибом у больных моложе 40 лет. Анализ ОВ в подгруппах больных моложе и старше 40 лет, представленный на конференции ESMO BC 2021, показал убедительное преимущество комбинации с CDK4/6i над моноэндокринотерапией, заключавшееся в увеличении показателей 4-летней ОВ как у больных моложе 40 лет (56,2 % против 34,4 %, ОР 0,651), так и у женщин старше 40 лет (61,1 % против 47,8 %, ОР 0,810) (рис. 2, 3) [23].

Комбинированная ЭТ с рибоциклибом позволила существенно увеличить время до последующего назначения химиотерапии вне зависимости от возраста (у больных моложе 40 лет — медиана не достигнута против 36,6 мес, ОР 0,649; у больных старше 40 лет — 50,2 мес против 36,8 мес, ОР 0,693), что отразилось на высоком качестве жизни пациенток на протяжении всего лечения [23].

Консенсус экспертов по мРМЖ ABC5 под руководством F. Cardoso признал исследование MONALEESA-7 самым весомым среди всех рандомизированных клинических исследований с CDK4/6i: убедительное преимущество в выживаемости (ВБП и ОВ), а также улучшение качества жизни позволили присудить максимальный балл доказательности эффективности комбинации рибоциклиб + ЭТ + овариальная супрессия у пременопаузальных пациенток [2]. Следует отметить, что в качестве эндокринного партнера

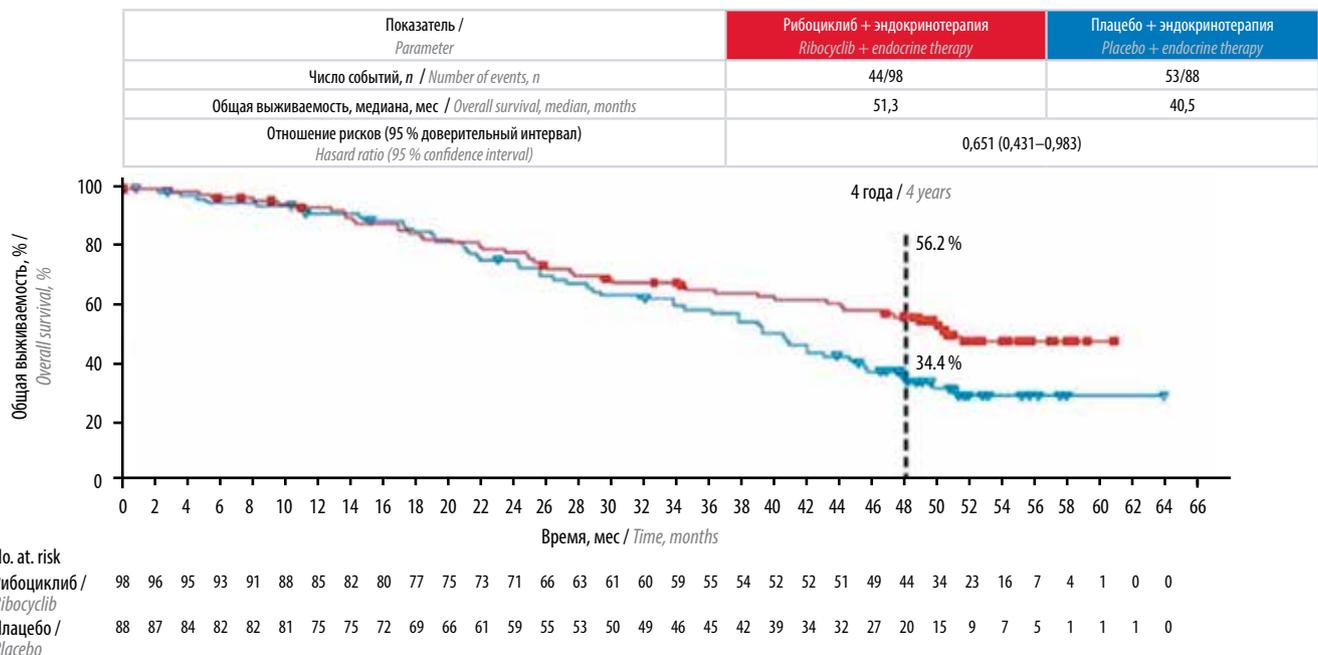


Рис. 2. Анализ общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 у больных моложе 40 лет

Fig. 2. Analysis of overall survival in the MONALEESA-7 study in patients under 40 years of age

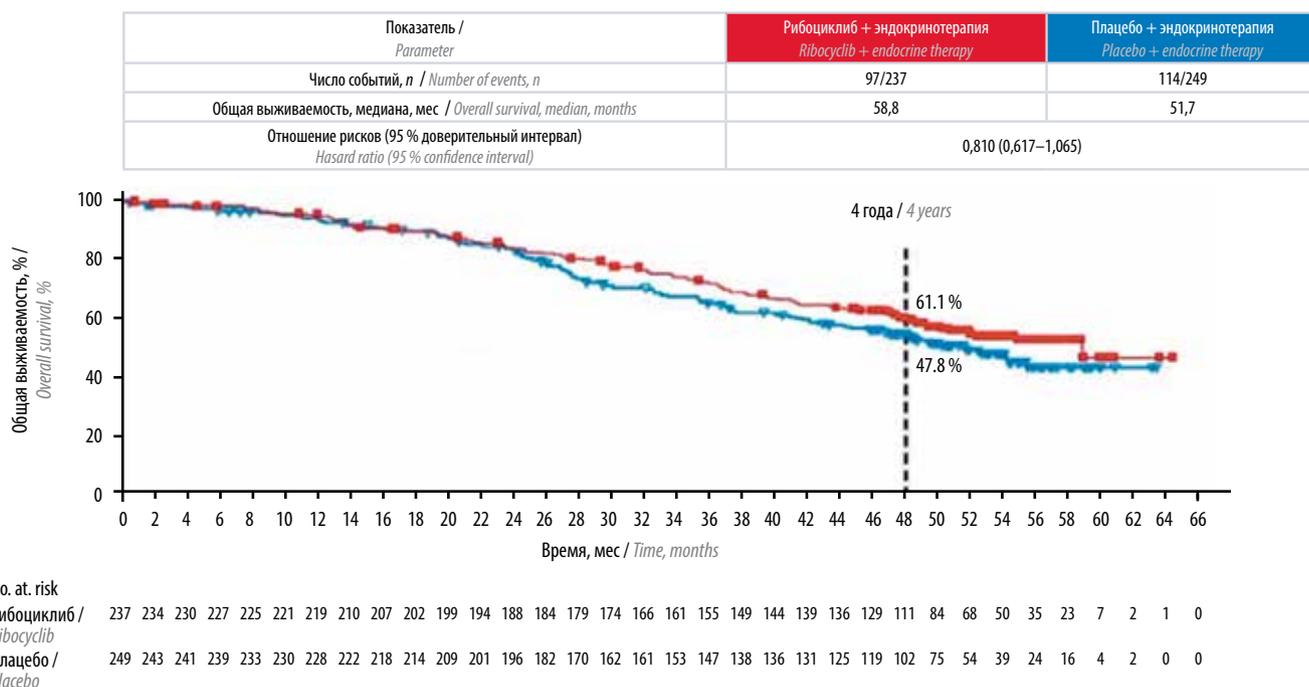


Рис. 3. Анализ общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 у больных старше 40 лет [23]

Fig. 3. Analysis of overall survival in the MONALEESA-7 study in patients over 40 years old [23]

к рибоциклибу онкологические сообщества рекомендуют использование именно ингибиторов ароматазы, но не тамоксифена, ввиду максимальной эффективности и безопасности такой комбинации [2, 3].

Эффективность и безопасность рибоциклиба у больных в менопаузе

Доминирующая популяция пациенток с HR+ HER2-отрицательным мРМЖ – женщины в менопаузе, для которых важен выбор одновременно эффективного и безопасного лечебного алгоритма [24]. При этом пациентки в менопаузе представляют весьма гетерогенную когорту по возрасту, соматическому статусу, наличию сопутствующей патологии, включающую широкий спектр клинических ситуаций (от молодых женщин, подвергшихся хирургической кастрации, до женщин старческого возраста со статусом ECOG ≥ 2). Нередко именно пациенткам старшего возраста с отягощенным соматическим статусом назначаются менее эффективные режимы терапии, что приводит к неудовлетворительным результатам лечения и худшей выживаемости [25]. Однако, как показывают результаты современных исследований, CDK4/6 являются не только возможной, но и целесообразной лечебной опцией у женщин пожилого возраста. Эффективность и безопасность комбинированной ЭТ с рибоциклибом изучена в 2 рандомизированных исследованиях – MONALEESA-2 (в 1-й линии терапии, комбинаторный партнер – ингибиторы ароматазы) и MONALEESA-3 (в 1-й и 2-й линиях ЭТ в комбинации с фулвестрантом).

Результаты исследования MONALEESA-2 и их роль для клинической практики. В международное двойное слепое рандомизированное исследование MONALEESA-2 было включено 668 пациенток в менопаузе, которые в качестве 1-й линии терапии получали комбинацию рибоциклиб + летрозол либо плацебо + летрозол. Пациентки были стратифицированы по сайтам метастазирования (наличие или отсутствие метастазов в печень и/или легкие); важным критерием включения в исследование было наличие исходного QT-интервала < 450 мс [26].

Результаты исследования MONALEESA-2 оказались весьма показательными: отмечено преимущество комбинации с рибоциклибом перед монотерапией летрозолом, заключавшееся в существенном увеличении медианы ВБП – 25,3 мес против 16,0 мес; 12-месячная ВБП составила 71,5 % против 53,5 %, ОР 0,568. Комбинированная ЭТ с рибоциклибом привела к высокой частоте достижения объективного ответа (45 % против 35 % в группе плацебо), при этом клинический ответ реализовался чрезвычайно быстро, уже в первые 2 мес от начала лечения. Преимущество от добавления рибоциклиба к летрозолу отмечено во всех подгруппах, в том числе у больных с висцеральными метастазами (медиана ВБП не достигнута против 13,0 мес, ОР 0,535), а также при высокой опухолевой нагрузке (поражение > 3 зон) (медиана ВБП 19,3 мес против 12,8 мес, ОР 0,456) [26–28].

В исследовании MONALEESA-2 рецидивирующий РМЖ (прогрессирование после окончания адью-

вантного лечения) имели 66% больных; эффективность рибоциклиба была высока и не зависела от безрецидивного интервала (≤ 24 или > 24 мес; ≤ 36 или > 36 мес; ≤ 48 или > 48 мес). Рибоциклиб существенно увеличивал ВБП как у пациенток с предшествующей нео/адьювантной химиотерапией (19,3 мес против 13,0 мес, ОР 0,548), с предшествующей нео/адьювантной ЭТ (19,3 мес против 13,0 мес, ОР 0,538), так и у больных с отсутствием предшествующего лечения (медиана ВБП не достигнута против 19,2 мес, ОР 0,548) [26–28].

Особое внимание в исследовании MONALEESA-2 отведено анализу эффективности и безопасности терапии в старшей возрастной группе. В исследовании 44 % больных были в возрасте 65 лет и старше; преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом перед летрозолом в данной группе было весьма наглядным: медиана ВБП не достигнута против 18,4 мес, ОР 0,608. При этом профиль безопасности комбинации с рибоциклибом был весьма схож у больных старшей возрастной группы и у женщин моложе 65 лет; среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести отмечены нейтропения (у 60 % больных старше 65 лет и у 59 % пациенток моложе 65 лет) и повышение уровня печеночных ферментов (у 9 % женщин старше 65 лет и у 10 % пациенток моложе 65 лет). Частота редукции дозы и прекращения терапии рибоциклибом вследствие токсичности не зависела от возраста женщин: 53 и 13 % у больных старше 65 лет против 49 и 12 % у пациенток моложе 60 лет соответственно; дозоинтенсивность лечения достигла 86 % (в группе больных старше 65 лет) и 90 % (в группе пациенток моложе 65 лет) [26–28].

Результаты исследования MONALEESA-2 весьма схожи с данными исследований PALOMA-2 и MONARCH-3, в которых показано преимущество использования CDK4/6i в качестве 1-й линии ЭТ. Все представители класса CDK4/6i (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в качестве 1-й линии лечения демонстрируют весьма схожее преимущество, заключающееся в снижении риска рецидива (на 44–46 %) и пролонгации ВБП до 25–28 мес ($\Delta 9$ –13 мес), по сравнению с монотерапией ингибиторами ароматазы у больных в менопаузе [29, 30]. Однако финальные данные по ОВ в этих исследованиях пока не представлены; остается надеяться, что применение высокоэффективных комбинаций с CDK4/6i позволит увеличить не только время до последующего прогрессирования болезни, но и продолжительность жизни пациенток в менопаузе.

Результаты исследования MONALEESA-3 и их роль для клинической практики. MONALEESA-3 является уникальным по дизайну международным рандомизированным исследованием III фазы, в котором эффективность комбинации рибоциклиба с фулвестрантом изучена в 1-й и 2-й линиях терапии не только у постменопаузальных женщин, но и у мужчин. Факторами стратификации были наличие/отсутствие висцеральных метастазов, а также линия проводимой ЭТ. В исследование включено 726 больных из 30 стран мира, рандомизированных в соотношении 2:1 в группы рибоциклиб + фулвестрант или плацебо + фулвестрант; в подгруппу 1-й линии включено 354 пациента, которые имели HR+ РМЖ и не получали ранее лечения по поводу распространенной стадии, в подгруппу 2-й

Показатель / Parameter	Рибоциклиб + фулвестрант (n = 484) Ribociclib + fulvestrant (n = 484)	Плацебо + фулвестрант (n = 242) Placebo + fulvestrant (n = 242)
Общая выживаемость, медиана, мес / Overall survival, median, months	53,7	41,5
Число событий, n / Number of events, n	222	142
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,726 (0,588–0,897)	

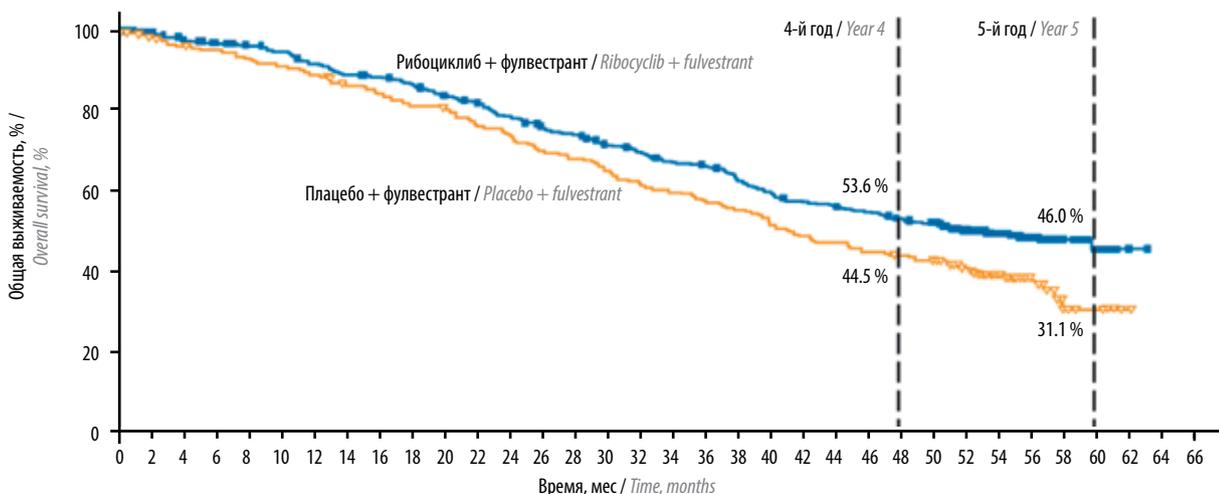


Рис. 4. Обновленные результаты общей выживаемости в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (общая группа) [33]
Fig. 4. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (total group) [33]

линии — 372 пациента с гормонорезистентным заболеванием (прогрессирование после 1-й линии лечения мРМЖ или на фоне адъювантной ЭТ/в течение 1-го года после ее окончания) [31].

Первый анализ ВБП, представленный на ESMO 2019, показал убедительное преимущество комбинации рибоциклиб + фулвестрант перед моноэндокринотерапией, заключающееся в увеличении ВБП как в общей группе больных (1–2-я линия) (20,6 мес против 12,8 мес, ОР 0,593), так и отдельно в подгруппе 1-й линии (33,6 мес против 19,2 мес, ОР 0,546) и 2-й линии терапии (14,6 мес против 9,1 мес, ОР 0,571), $p < 0,001$ [32].

Обновленные результаты исследования MONALEESA-3 представил D. Slamon на конференции ASCO 2021; при медиане наблюдения 56,3 мес у пациентов, получивших комбинированное лечение с рибоциклибом, по сравнению с группой контроля отмечена значимо меньшая частота рецидивов (61,8% против 79,8% соответственно). Комбинированная ЭТ с рибоциклибом в общей группе больных (1–2-я линия) привела к существенному увеличению медианы ОВ (53,7 мес против 41,5 мес, $\Delta 12,2$ мес, ОР 0,726) и пролонгации показателей 5-летней ОВ (46% против 31,1%, $\Delta 15\%$) (рис. 4) [33].

Для подгруппы 1-й линии терапии медиана ОВ на фоне терапии рибоциклибом не была достигнута, в то время как в группе контроля оставила 51,8 мес, ОР 0,640; более 50% больных благодаря комбинированной ЭТ пережили 5-летний рубеж (рис. 5) [33].

Для подгруппы 2-й линии лечения различия в ОВ также оказались весьма значимыми: 39,7 мес против 33,7 мес, ОР 0,780 (рис. 6) [33].

Авторами подчеркнуто, что при сроке наблюдения в 56,3 мес значимое преимущество от комбинированного лечения с рибоциклибом имели больные вне зависимости от возраста, линии лечения, сайтов метастазирования, наличия мультиорганности поражения, полученного ранее нео/адъювантного лечения, наличия HR+ или гормонорезистентного РМЖ. Комбинированная терапия с рибоциклибом позволила существенно отложить время назначения последующей химиотерапии (48,1 мес против 28,8 мес, ОР 0,704), что положительным образом отразилось на качестве жизни пациентов [33].

Чрезвычайно важно, что при длительном периоде наблюдения за больными безопасность терапии рибоциклибом оставалась весьма удовлетворительной; не отмечено проявлений кумулятивной токсичности (включая

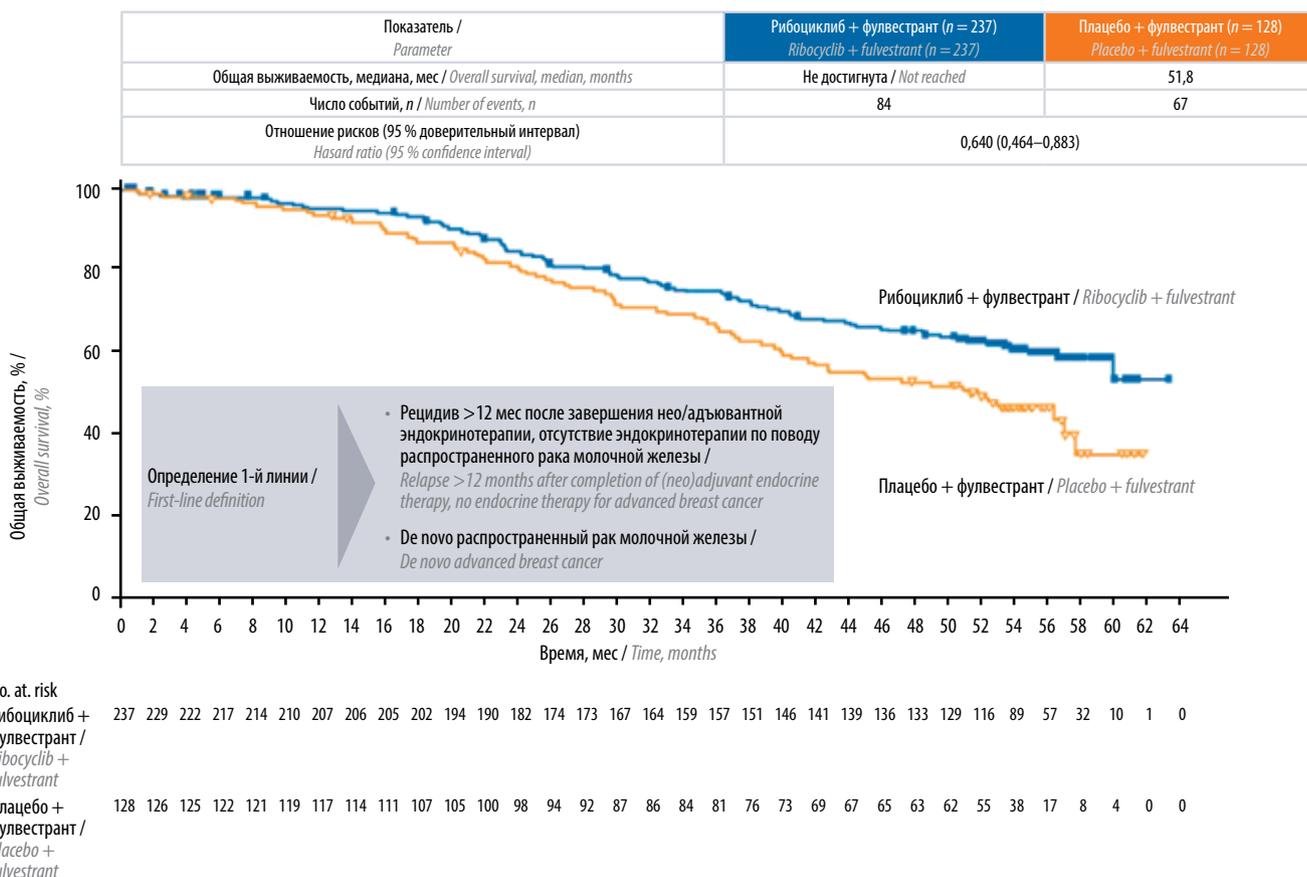


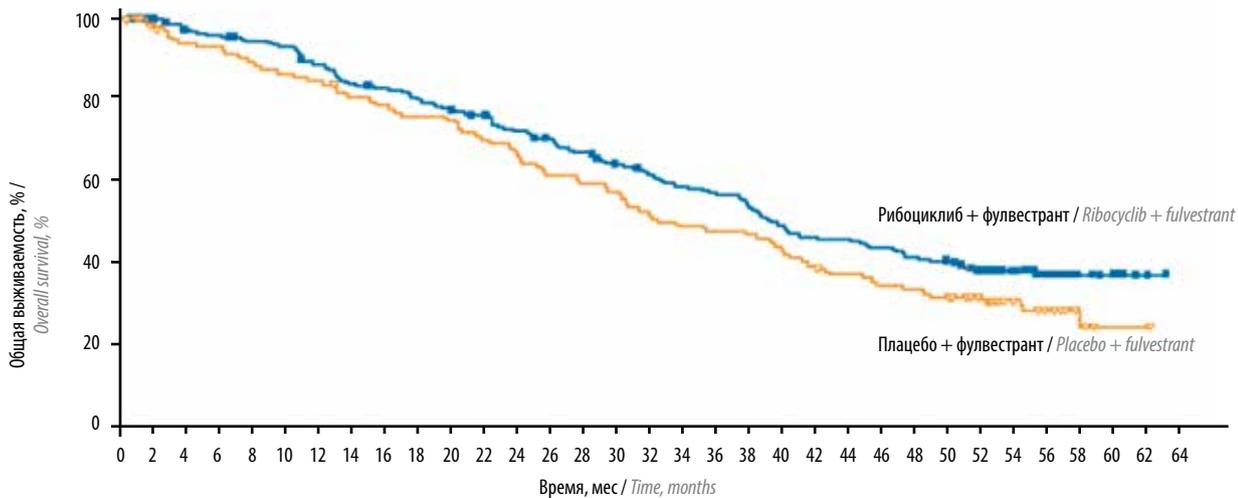
Рис. 5. Обновленные результаты общей выживаемости в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (подгруппа 1-й линии) [33]

Fig. 5. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (1st line subgroup) [33]

Показатель / Parameter	Рибоциклин + фулвестрант (n = 237) Ribociclib + fulvestrant (n = 237)	Плацебо + фулвестрант (n = 110) Placebo + fulvestrant (n = 110)
Общая выживаемость, медиана, мес / Overall survival, median, months	39,7	33,7
Число событий, n / Number of events, n	134	74
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95% confidence interval)	0,780 (0,587–1,037)	

Определение 2-й линии/
раннего рецидива /
Second-line/early relapse
definition

- Ранний рецидив в течение 12 мес или менее после завершения нео/адъювантной эндокринотерапии, без лечения по поводу распространенного рака молочной железы / Early relapse on or ≤ 12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy, no tx for advanced breast cancer
- Рецидив >12 мес после завершения нео/адъювантной эндокринотерапии + прогрессирование заболевания на фоне эндокринотерапии 1-й линии по поводу распространенного рака молочной железы / Relapse >12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy + progressive disease on 1 line endocrine therapy for advanced breast cancer
- Распространенный рак молочной железы на момент диагностики + прогрессирование заболевания на фоне эндокринотерапии 1-й линии по поводу распространенного рака молочной железы / Advanced breast cancer at diagnosis + progressive disease on 1 line endocrine therapy for advanced breast cancer



No. at risk	237	231	222	218	213	210	199	188	184	179	172	167	158	152	145	135	129	123	120	114	103	97	96	92	87	85	71	53	32	17	10	3	0
Рибоциклин + фулвестрант / Ribociclib + fulvestrant	110	104	99	98	94	91	89	84	82	79	78	73	70	64	62	60	55	51	50	49	45	41	38	35	34	32	26	17	44	7	1	1	0
Плацебо + фулвестрант / Placebo + fulvestrant																																	

Рис. 6. Обновленные результаты ОВ в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (подгруппа второй линии) [33]

Fig. 6. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (second line subgroup) [33]

кардиальную, легочную токсичность и эмболии), а профиль нежелательных явлений соответствует ранее представленным данным. Основными нежелательными явлениями на фоне терапии рибоциклибом, требующими мониторинга, являются нейтропения, печеночная токсичность и удлинение QT-интервала [33].

Потенциал использования CDK4/6i при висцеральном кризе. До настоящего времени наличие висцерального криза считалось основанием для перевода больных на химиотерапию вне зависимости от наличия HR+ статуса опухоли и резервов линий ЭТ. Наличие клинических и/или лабораторных признаков нарушения функции внутренних органов вследствие опухолевого поражения, создающих угрозу для жизни пациента, требует быстрого достижения противоопухолевого ответа, и данную «быстроту» обеспечивают именно цитостатики [2, 3].

Между тем, анализ результатов использования CDK4/6i в рандомизированных исследованиях показал сверхбыструю эффективность терапии (уже в первые 2 мес лечения), что позволяет надеяться на их успех и в ситуации висцерального криза [8].

На конференции ASCO 2021 были впервые представлены данные о потенциале применения комбинированной ЭТ с CDK4/6i у больных с признаками висцерального криза. S. Dawood и соавт. проанализировали опыт лечения 5966 больных с HR+ HER2-отрицательным мРМЖ, включенных в базу данных TriNetX Platform за период с 2015 по 2020 г. Признаки висцерального криза (наличие метастазов в печени с признаками печеночной дисфункции, легочного лимфангита с одышкой или панцитопении как признака опухолевого поражения костного мозга) имели 369 пациентов, терапия CDK4/6i

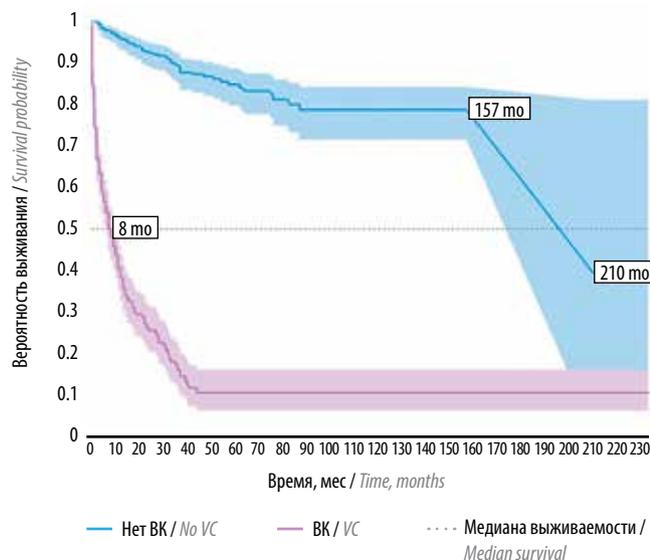


Рис. 7. Влияние развития висцерального криза (ВК) на показатели общей выживаемости у больных с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы [34]

Fig. 7. The influence of the development of a visceral crisis (VC) on the overall survival in patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer [34]

использована в данной клинической ситуации у 61 больной. Авторы подчеркивают, что развитие висцерального криза неблагоприятным образом отразилось на показателях ОВ (медиана ОВ составила 8,1 мес при наличии висцерального криза против 210 мес при его отсутствии); при этом именно терапия CDK4/6i у больных с висцеральным кризом позволила значимо продлить медиану ОВ до 11 мес (6,0 мес – при использовании химиотерапии) (рис. 7, 8) [34].

В настоящее время это пока единственное ретроспективное исследование с небольшой выборкой пациентов, подтверждающее не только возможность, но и эффективность применения CDK4/6i у больных с признаками висцерального криза. Однако полученный результат, а именно увеличение медианы продолжительности жизни на 5 мес при использовании CDK4/6i по сравнению со стандартным подходом (химиотерапией), позволяет

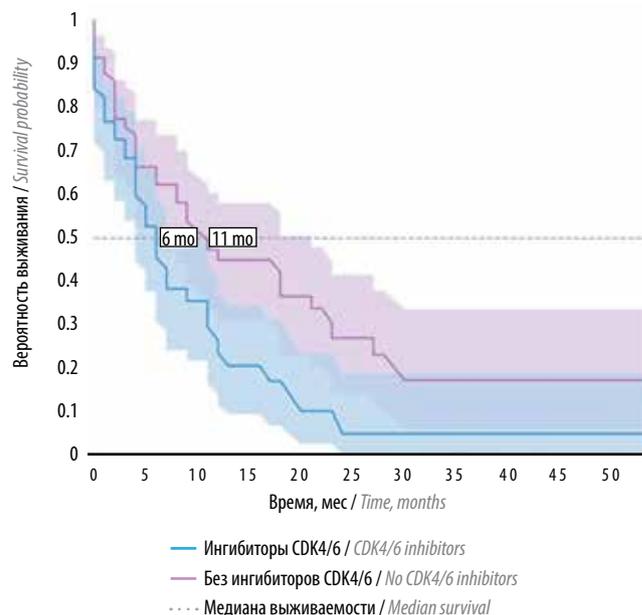


Рис. 8. Влияние комбинированной терапии ингибиторами CDK4/6 на показатели общей выживаемости у больных с висцеральным кризом [34]

Fig. 8. Effect of combination therapy with CDK4/6 inhibitors on overall survival in patients with visceral crisis [34]

надеяться на возможный потенциал применения данного уникального класса препаратов и в такой сложной клинической ситуации [34].

Заключение

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что появление класса CDK4/6i изменило концепцию лечения распространенного HR+ HER2-отрицательно-го РМЖ. Применение CDK4/6i в качестве иницирующей линии терапии, дальнейшая мультилинейная стратегия с последовательной сменой режимов ЭТ при прогрессировании и перевод на цитостатические режимы только в случае развития гормонорезистентности или появления признаков висцерального криза способствуют не только существенному продлению жизни больных, но и сохранению ее высокого качества на протяжении всего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. 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.
3. Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Рак молочной железы. Современная онкология 2021;23(1):5–40. [Zhukova L.G., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(1):5–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823.
4. Serra F., Lapidari P., Quaquarini E. et al. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. Drugs Context 2019;8:212579. DOI: 10.7573/dic.212579.
5. Im S., Lu Y., Bardia A. et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381:307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
6. Martin M., Garcia-Saenz J., Manso L. et al. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. Future Oncol 2020;16(33):2763–78. DOI: 10.2217/fon-2020-0604.
7. Schettini F., De Santo I., Rea C.G. et al. CDK4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors. Front Oncol 2018;8:608.

8. Rossi V., Berchiolla P., Giannarelli D. et al. Should all patients with OP-positive HER2-negative metastatic breast cancer receive CDK4/6 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;11:1661. DOI: 10.3390/cancers11111661.
9. Klein M.E., Kovatcheva M., Davis L.E. et al. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* 2018;34(1):9–20. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.023.
10. Delach S., Caponigro G. Preclinical head-to-head comparison of CDK4/6 inhibitor activity toward CDK4 vs CDK6. Poster PS19-10. SABCS, 8–11 December, 2020.
11. Bellet M., Faten A., Villanueva R. et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919833867.
12. Slamon D.J., 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.
13. Yardley D., Nusch A., Yap Y. 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. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
14. Spring L.M., Zangardi M., Moy B., Bardia A. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *The Oncologist* 2017;22:1039–48.
15. Cronin K., Berry D. Concern regarding age distribution of breast cancer. *JAMA Surg* 2018;153(11):1060, 1061. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.2087.
16. Fredholm H. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(1):131–43.
17. 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 randomised Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15.
18. Hurvitz S.A., Franke F., Villanueva-Vazquez R. et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: overall survival (OS) results. *J Clin Oncol* 2019;37(18 Suppl):LBA1008. DOI: 10.1177/1758835920943065.
19. Bardia A. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster 330P. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress, October 19–23, 2018.
20. Beck J.T. Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the phase III MONALEESA-2, -3, -7 trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2018.
21. Yardley D.A. Poster P139. ASCO 2020.
22. Tripathy D. Poster PD2-04. SABCS 2020.
23. Lu Y. Oral presentation. ESMO BC 2021.
24. Cejalvo J.M., Martinez de Dueñas E., Galván P. et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(9):2213–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2717.
25. Johansson A., Trewin C., Hjerkind K. et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer* 2019;144(6):1251–61. DOI: 10.1002/ijc.31950.
26. Sonke G., Hart L., Campone M. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:659–69. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y.
27. Hortobagyi G. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res* 2018;20:123. DOI: 10.1186/s13058-018-1050-7.
28. O’Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127–34. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8.
29. Im S.A., Mukai H., Park I.H. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *J Glob Oncol* 2019;5:1–19. DOI: 10.1200/JGO.18.00173.
30. 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;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
31. Slamon D.J., 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.
32. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA 3 trial of postmenopausal patients (PTS) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) + ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v856–7.
33. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):1001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
34. Dawood S., Brzozowski K. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):1047. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047.

ORCID автора / ORCID of author

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.06.2021. **Принята к публикации:** 28.07.2021.

Article submitted: 28.06.2021. **Accepted for publication:** 28.07.2021.