

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>

# Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы

И.П. ГАНЬШИНА<sup>1</sup>, Д.А. ФИЛОНЕНКО<sup>1</sup>, О.О. ГОРДЕЕВА<sup>1</sup>, Е.В. ЛУБЕННИКОВА<sup>1</sup>, И.В. КОЛЯДИНА<sup>2</sup>, А.А. МЕЩЕРЯКОВ<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Информация об авторах:

**Ганьшина Инна Петровна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-92-54; e-mail: [ganshinainna77@mail.ru](mailto:ganshinainna77@mail.ru)

**Филоненко Дарья Александровна** – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гордеева Ольга Олеговна** – врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Лубенникова Елена Владимировна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Колядина Ирина Владимировна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор

кафедры онкологии и паллиативной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мещеряков Андрей Альбертович** – д.м.н., заместитель директора по учебной работе, и.о. заведующего отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний. Чрезвычайно актуальным остается вопрос лечения метастатического рака молочной железы, когда целью является не только продление жизни пациентки, но и сохранение ее качества. За последнее время в связи с достижениями молекулярной диагностики появилась возможность использовать несколько новых классов препаратов. Одной из таких групп стали CDK4/6-ингибиторы, демонстрирующие высокую эффективность в первой линии лечения люминального метастатического рака молочной железы. В данном обзоре мы представляем данные последних регистрационных исследований и описание наблюдений из собственного клинического опыта.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рибоциклиб, гормонотерапия

**Для цитирования:** Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В., Колядина И.В., Мещеряков А.А. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 72-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer

Inna P. GANSHINA<sup>1</sup>, Darya A. FILONENKO<sup>1</sup>, Olga O. GORDEEVA<sup>1</sup>, Elena V. LUBENNIKOVA<sup>1</sup>, Irina V. KOLYADINA<sup>2</sup>, Andrei A. MESHCHERAKOV<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

## Author credentials:

**Ganshina Inna Petrovna** – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research

Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-92-54; e-mail: [ganshinainna77@mail.ru](mailto:ganshinainna77@mail.ru)

**Filonenko Darya Aleksandrovna** – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of

Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Gordeeva Olga Olegovna** – Oncologist, Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Lubennikova Elena Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy and Combination Treatment

of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Kolyadina Irina Vladimirovna** – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Professor, Chair for Oncology and Palliative Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional

Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Mescheryakov Andrei Albertovich** – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Deputy Director for Studies, Acting Head of Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

## ABSTRACT

Breast cancer steadily holds leading market positions in the malignancy morbidity and mortality pattern. The treatment of metastatic breast cancer remains an extremely topical issue, when its aim is not only to prolong the patient's life, but also to preserve its quality. Due to advances in molecular diagnostics, it has become possible to use several new classes of drugs in recent times. CDK4/6 inhibitors that demonstrate high efficacy in the first-line therapy for luminal metastatic breast cancer is one of these groups. This review presents data from recent registration studies and a description of observations from our own clinical experience.

**Keywords:** breast cancer; ribociclib, endocrinotherapy

**For citing:** Ganshina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V., Kolyadina I.V., Meshcheryakov A.A. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 72-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Современная классификация злокачественных новообразований основывается не только на анатомической локализации опухоли, но и на молекулярно-генетических характеристиках. Эти данные позволяют определить фенотип опухоли и спрогнозировать течение болезни, а также подобрать высокоспецифичное и эффективное лечение. Так, выделение группы HR-позитивных опухолей молочной железы и применение гормонотерапии позволило существенно снизить токсичность проводимого лечения с сохранением его эффективности. В дальнейшем особый класс составили HER2-позитивные опухоли молочной железы, результаты лечения которых явились настоящим прорывом. Новейшими маркерами чувствительности к современной терапии относятся PD-L1, TILs, MSI. Так, при выявлении MSI возможно назначение пембролизумаба вне зависимости от локализации опухоли, а высокая экспрессия PD-L1 дает возможность использовать атезолизумаб в лечении метастатического трижды негативного рака молочной железы. Таким образом, мы пришли к пониманию, что рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих разный прогноз и требующих различных подходов в лечении.

Следует отметить, что среди всех фенотипов рака молочной железы подавляющее большинство относится к люминальным HER2-отрицательным подтипам (определяется экспрессия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона) и составляет примерно 70% [1]. Наличие рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухоли, с одной стороны, определяет чувствительность опухоли к эндокринотерапии, с другой – более благоприятный прогноз.

Выбор между эндокринотерапией и химиотерапией зачастую является сложной задачей для клинициста.

Проведен метаанализ, в котором сравнили химиотерапию и гормонотерапию в первой линии лечения мРМЖ [2]. В исследование было включено 6 265 женщин, из которых

2 733 (43,6%) получили в первой линии лечения эндокринотерапию, 3 532 (56,4%) – химиотерапию. Медиана ОВ в группе гормонотерапии составила 60,78 мес., в группе химиотерапии – 49,64 мес., медиана ВБП в группе гормонотерапии – 15,18 мес., в группе химиотерапии – 4,63 мес. Однако разница была статистически недостоверна. Таким образом, было показано, что гормонотерапия как минимум не уступает по эффективности химиотерапии в первой линии лечения метастатического РМЖ (рис. 1).

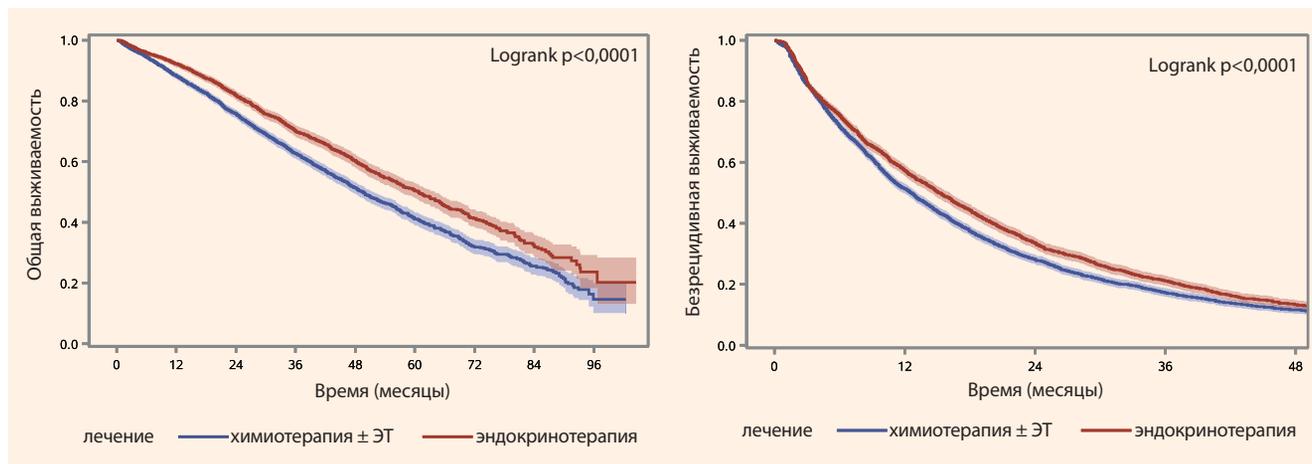
При одинаковой эффективности гормонотерапия имеет благоприятный профиль токсичности и тем самым позволяет сохранить качество жизни больных, что и определило стандарт первой линии лечения люминального HER2-отрицательного подтипа мРМЖ при отсутствии висцерального криза.

Стандартная 1-я линия лечения ингибиторами ароматазы позволяет достичь медианы ВБП 10–13 месяцев, что несколько улучшило результаты лечения тамоксифеном (ВБП составляла от 6 до 9 мес.). В исследовании FALCON применение фулвестранта в качестве I линии лечения увеличило медиану времени до прогрессирования до 16,6 мес. против 13,8 мес. для анастрозола. Кроме того, при проведении подгруппового анализа было показано, что для больных без висцеральных метастазов медиана ВБП составила 22,3 мес. по сравнению с 13,8 мес. для больных с висцеральными метастазами [3].

Тем не менее, несмотря на достигнутые результаты в лечении, эти преимущества не привели к статистически значимому улучшению общей выживаемости больных метастатическим раком молочной железы, которая составляет в среднем 3 года.

Актуальность поиска новых препаратов для лечения гормоночувствительного рака молочной железы обусловлена не только высокой распространенностью этого подтипа, но и часто обсуждаемой в последнее время про-

● **Рисунок 1.** Сравнение ОВ и ВБП в группе гормонотерапии и химиотерапии  
 ● **Figure 1.** Comparison of OS and PFS in the group of endocrinotherapy and chemotherapy



блемой гормонорезистентности. Такая резистентность может быть как первичной (изначальное отсутствие чувствительности опухоли к блокаде гормональных рецепторов), так и вторичной. Вторичная резистентность может реализовываться как за счет мутаций гормональных рецепторов (например, ESR1), так и за счет активации других сигнальных путей. Таким образом, на данный момент существует необходимость поиска новых мишеней, блокада которых, наряду с гормонотерапией, позволит улучшить результаты лечения пациентов с гормоночувствительным раком молочной железы.

Одним из ярких примеров успешного применения комбинации гормонотерапии с ингибитором mTOR стал эверолимус (ингибитор mammalian target of rapamycin), который улучшил результаты лечения мРМЖ, резистентного к нестероидным ингибиторам ароматазы. Добавление эверолимуса к экземестану, по сравнению с одним экземестаном, достоверно увеличивало ВБП: отношение рисков (ОР) – 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,35–0,54;  $p < 0,001$ , однако эта стратегия существенно не увеличила ОВ [4].

Настоящим прорывом в области гормонотерапии при люминальном HER2-отрицательном мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием

циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Это открытие было удостоено Нобелевской премии 2001 г. в области медицины [5] и в итоге привело к созданию первого ингибитора CDK палбоциклиба, который в комбинации с летрозолом или фулвестрантом принципиально улучшил результаты 1-й и 2-й линий эндокринотерапии, назначаемой при люминальном HER2-отрицательном мРМЖ.

На сегодняшний день в мире разработаны и успешно завершили клинические исследования три препарата: палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб. Регистрационные исследования и показания к применению препаратов на основании инструкций FDA суммированы в *таблице 1*.

FDA одобрено применение всех трех препаратов как в пременопаузе, так и в менопаузе.

Для России доступны к применению палбоциклиб и рибоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы либо с фулвестрантом. Применение любого вида эндокринотерапии, кроме тамоксифена, возможно только при наличии менопаузы, которая может быть естественной или искусственно созданной. Существует две стратегии для выключения функции яичников у больных в пременопаузе: лекарственное выключение функции яичников с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг гормона либо хирургическое удаление.

● **Таблица 1.** CDK4/6-ингибиторы, показания к применению на основании инструкций FDA  
 ● **Table 1.** CDK4/6-inhibitors, indications for use on the basis of FDA instructions

Препарат	Исследование	(N)	Менструальный статус	Линия лечения, показания в инструкции	Препарат- партнер
Палбоциклиб	PALOMA 2 [6] PALOMA 3 [7]	666 521	Менопауза Пременопауза/менопауза	1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии)	Летрозол Фулвестрант
Рибоциклиб	MONALEESA-2 [8] MONALEESA-3 [9] MONALEESA-7 [10]	668 493 672	Менопауза Менопауза Пременопауза/менопауза	1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии) 1–2-я линия (после 1-й линии химиотерапии)	Летрозол Фулвестрант Тамоксифен Летрозол Анастрозол Гозерелин
Абемациклиб	MONARCH-3 [11] MONARCH-2 [12]	493 669	Менопауза Пременопауза/менопауза	1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии)	Летрозол Анастрозол Фулвестрант

● **Таблица 2.** Характеристика больных, включенных в исследование MONALEESA-2

● **Table 2.** Characteristics of patients enrolled in the MONALEESA-2 study

Характеристики	Группа рибоциклиба (n = 334)	Группа плацебо (n = 334)
Медиана возраста	62 (23–91)	63 (29–88)
Статус ECOG		
• 0	205 (61,4)	202 (60,5)
• 1	129 (38,6)	132 (39,5)
Статус рецепторов		
• ЭР+	332 (99,4)	333 (99,7)
• ПР+	271 (81,1)	278 (83,2)
Заболевание de novo	114 (34,1)	113 (33,8)
Безрецидивный период с момента окончания адъювантной терапии		
• ≤12 месяцев	4 (1,2)	10 (3,0)
• >12 x ≤24 месяцев	14 (4,2)	15 (4,5)
• >24 месяцев	202 (60,5)	195 (58,4)
• Неизвестно	0	1 (0,3)
Предшествующая (нео) адъювантная химиотерапия	146 (43,7)	145 (43,4)
Предшествующая (нео) адъювантная гормональная терапия		
• Анастрозол	175 (52,4)	171 (51,2)
• Эксеместан	47 (14,1)	42 (12,6)
• Гозерелин	19 (5,7)	25 (7,5)
• Летрозол	6 (1,8)	3 (0,9)
• Тамоксифен	34 (10,2)	25 (7,5)
• Другое	140 (41,9)	145 (43,4)
• Другое	2 (0,6)	4 (1,2)
Количество зон поражения		
• 0	2 (0,6)	1 (0,3)
• 1	100 (29,9)	117 (35,0)
• 2	118 (35,3)	103 (30,8)
• ≥3	114 (34,1)	113 (33,8)
Локализация метастазов		
• Молочная железа	8 (2,4)	11 (3,3)
• Кости	246 (73,7)	244 (73,1)
• Только костные метастазы	69 (20,7)	78 (23,4)
• Висцеральное поражение (печень, легкие и др.)	197 (59,0)	196 (58,7)
• Лимфатические узлы	133 (39,8)	123 (36,8)
• Другое	35 (10,5)	22 (6,6)

## РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОЦИКЛИБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО РМЖ

### Исследование MONALEESA-2

MONALEESA-2 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы по сравнению комбинации «рибоциклиб + летрозол» с «летрозол + плацебо» в первой линии лечения у женщин в менопаузе с диссеминированным люминальным HER2-негативным РМЖ. В исследование было включено 668 женщин, 334 были рандомизированы в группу «рибоциклиб + летрозол», 334 – в группу «летрозол + плацебо», характеристика больных суммирована в *таблице 2* [8].

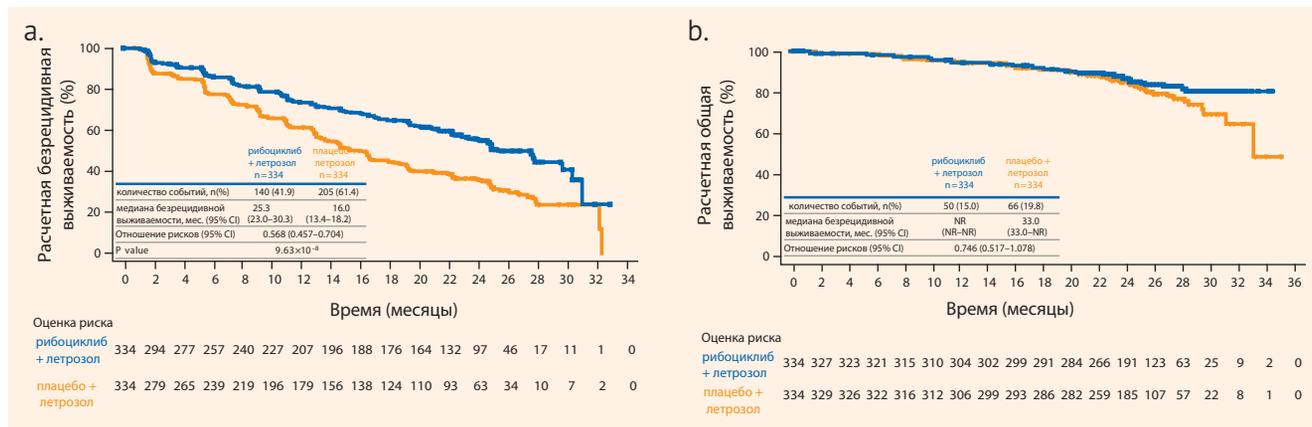
Первичной конечной целью исследования было ВБП. При медиане наблюдения 26,4 мес. медиана ВБП в группе «рибоциклиб + летрозол» составила 25,3 мес. по сравнению с контрольной группой – 16 мес. (*рис. 2а*), медиана ОВ в группе «рибоциклиб + летрозол» не достигнута, в группе «летрозол + плацебо» – 33 мес. (*рис. 2б*).

Объективный ответ в группе «рибоциклиб + летрозол» – 42,5%, в группе «летрозол + плацебо» – 28,7%, в то время как у больных с измеряемыми проявлениями болезни частота объективного ответа составила 54,5% в исследуемой группе против 38,8% в контрольной группе.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании рибоциклиба были нейтропения (74,3% против 5,2%, 3–4-й степени, 59,3% против 0,9%), тошнота (51,5% против 28,5%), слабость (36,5% против 30,0%) и диарея (35,5% против 22,1%). Из побочных эффектов 3–4-й степени были отмечены гипертензия (9,9% против 10,9%), повышение АЛТ (9,3% против 1,2%), повышение АСТ (5,7% против 1,2%). Несмотря на высокую частоту нейтропений 3–4-й ст., фебрильная нейтропения отмечена только у 5 пациентов (1,5%) в исследуемой группе. Интервал QTcF увеличивался более чем на 60 мсек у 9 пациентов (2,7%) в исследуемой группе, чего не наблюдалось в группе сравнения. У 57,5% больных в исследуемой группе потребовалась редукция дозы хотя бы на 1 дозовый уровень в связи с побочными эффектами.

● **Рисунок 2.** Сравнение ВБП (а), сравнение ОВ (б) в группе «рибоциклиб + летрозол» и «летрозол + плацебо»

● **Figure 2.** Comparison of PFS (a), comparison of OS (b) in the group ribocyclic + letrozole and letrozole + placebo



ми, частота редукции дозы в контрольной группе составила 7,9%.

Таким образом, исследование MONALEESA-2 показало преимущество применения комбинации «рибоциклиб + летрозол» по сравнению с «летрозол + плацебо», спектр побочных эффектов соответствовал выявленным в предыдущих клинических исследованиях.

На основании результатов этого исследования рибоциклиб был разрешен к применению в первой линии лечения у больных с диссеминированным люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ у женщин в менопаузе. Следующим этапом изучения рибоциклиба было применение у больных в пременопаузе.

### Исследование MONALEESA-7

MONALEESA-7 – это крупное многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы по изучению рибоциклиба у женщин с диссеминированным люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ в пременопаузе [10]. Это первое исследование, дизайн которого подразумевал включение пациенток только в пременопаузе. Терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы

● **Таблица 3.** Характеристика больных, включенных в исследование MONALEESA-7

● **Table 3.** Characteristics of patients enrolled in the MONALEESA-7 study

Характеристики	Группа рибоциклиба (n = 335)	Группа плацебо (n = 337)
Медиана возраста	43 (25–58)	45 (29–58)
Статус ECOG		
• 0	245 (73)	255 (76)
• 1	87 (26)	78 (23)
• 2	0	1 (<)
Статус рецепторов		
• ЭР +	331 (99)	335 (99)
• ПР +	290 (87)	288 (85)
Заболевание de novo	136 (41)	134 (40)
Безрецидивный период с момента окончания адъювантной терапии		
• ≤12 месяцев	23 (7)	13 (4)
• >24 месяцев	176 (53)	190 (56)
Предшествующая (нео) адъювантная эндокринотерапия		
• Нет	208 (62)	196 (58)
• Да	127 (38)	141 (42)
Количество зон поражения		
• 0	1 (<1)	0
• 1	112 (33)	117 (35)
• 2	106 (32)	99 (29)
• ≥3	116 (35)	121 (36)
Локализация метастазов:		
• Мягкие ткани	25 (7)	21 (6)
• Кости	251 (75)	247 (73)
• Только костные метастазы	81 (24)	78 (23)
• Висцеральное поражение	193 (58)	188 (56)
• Лимфатические узлы	142 (42)	158 (47)
• Кожа	8 (2)	8 (2)

● **Таблица 4.** ВБП в различных лечебных группах

● **Table 4.** PFS in various treatment groups

Группа	ВБП, мес.
Тамоксифен + рибоциклиб	22,1
Тамоксифен + плацебо	11,0
Ингибиторы ароматазы + рибоциклиб	27,5
Ингибиторы ароматазы + плацебо	13,8

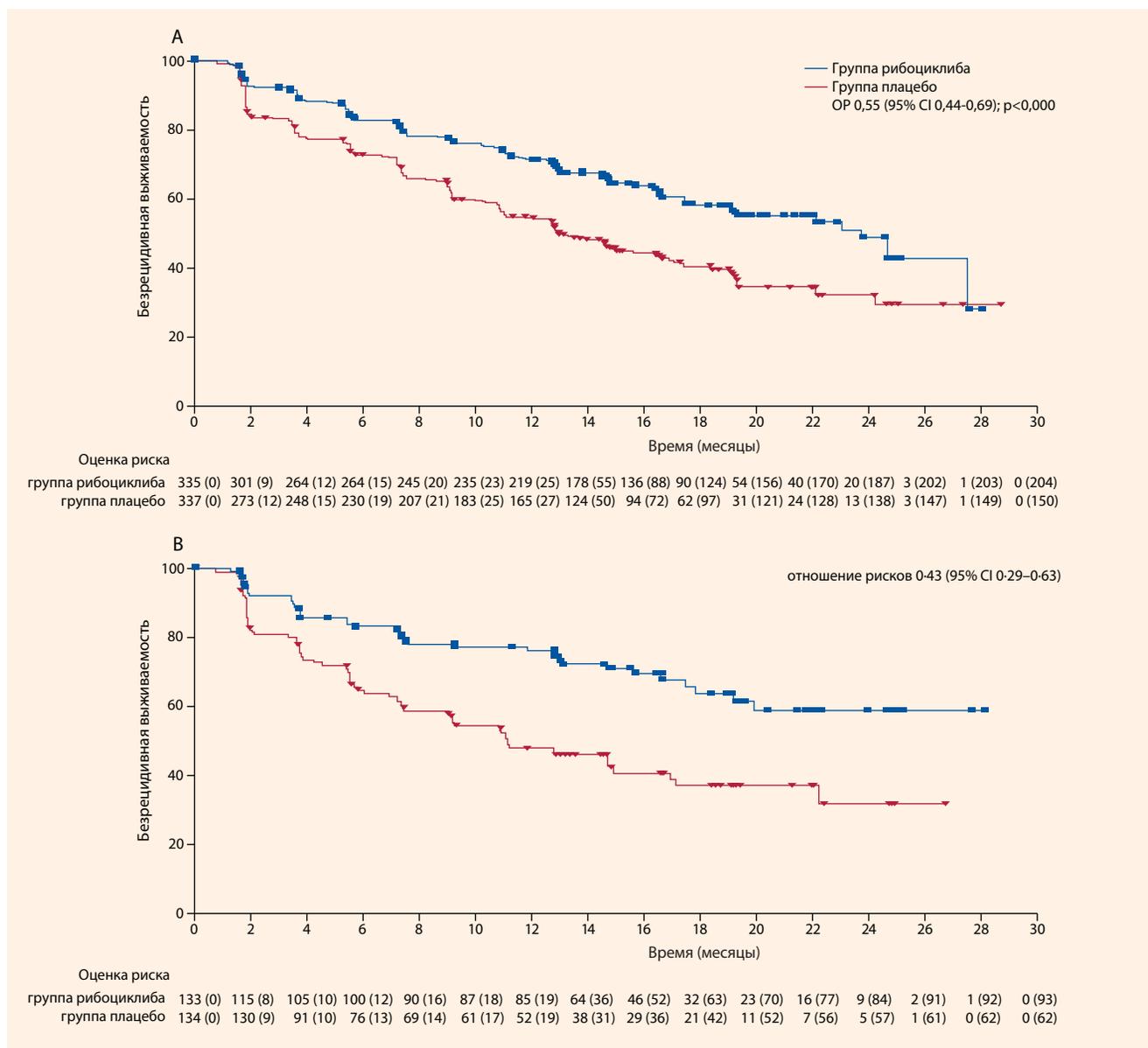
(анастрозол или летрозол) в комбинации с рибоциклибом/плацебо проводилась на фоне выключения функции яичников гозерелином. На первом этапе допускалось проведение индукционной химиотерапии. Предшествующая гормонотерапия по поводу метастатической болезни не разрешалась. В исследование было включено 672 пациентки, 335 – рандомизировано в группу «рибоциклиб + ингибиторы ароматазы/тамоксифен», 337 включено в контрольную группу (ингибиторы ароматазы/тамоксифен + плацебо). Характеристики больных суммированы в *таблице 3*.

Первичной конечной целью исследования было ВБП. При медиане наблюдения 19,2 мес. по оценке исследователей ВБП в исследуемой группе составило 23,8 мес., в контрольной группе – 13 мес. При центральной независимой оценке ВБП в группе гормонотерапии с рибоциклибом не достигнуто, в группе только гормонотерапии – 11,1 мес. (*рис. 3*).

При анализе по подгруппам в зависимости от используемого агента гормонотерапии было показано преимущество рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы по сравнению с комбинацией «рибоциклиб + тамоксифен» в ВБП: 27,5 против 22,1 мес. соответственно, результаты суммированы в *таблице 4*.

Объективный ответ в группе «рибоциклиб + гормонотерапия» составил 41% (ПР – 2%, ЧР – 39%) при медиане длительности ответа 21,3 мес., в группе только гормонотерапии – 30% (ПР – 2%, ЧР – 28%) при медиане длительности ответа 17,5 мес. Наиболее частым побочным эффектом в исследуемой группе была нейтропения – у 76% всех степеней (1–2-я степень – 15%, 3-я степень – 51%, 4-я степень – 10%), при этом частота фебрильной нейтропении в группе рибоциклиба составила 2%, в то время как в группе плацебо – 1%. Удлинение интервала QTcF – специфический побочный эффект на фоне терапии рибоциклибом. Удлинение QTcF более 480 мсек было отмечено у 7% больных в группе рибоциклиба и у 1% больных в группе плацебо, среди этих больных у 1% и менее 1% соответственно было отмечено удлинение более чем на 500 мсек. В целом увеличение интервала QTcF более чем на 60 мсек по сравнению с началом лечения отмечено у 10% больных в исследуемой группе, у 2% больных в группе плацебо. Интересно, что при применении комбинации «рибоциклиб + тамоксифен» удлинение QTcF встречалось чаще, чем при применении комбинации «рибоциклиб + ингибиторы ароматазы»: 16% против 7%. Ни у одного из

● **Рисунок 3.** Время до прогрессирования, 1 – оценка исследователя, 2 – центральная оценка  
 ● **Figure 3.** Time to progression, 1 - assessment of the investigator, 2 - central assessment



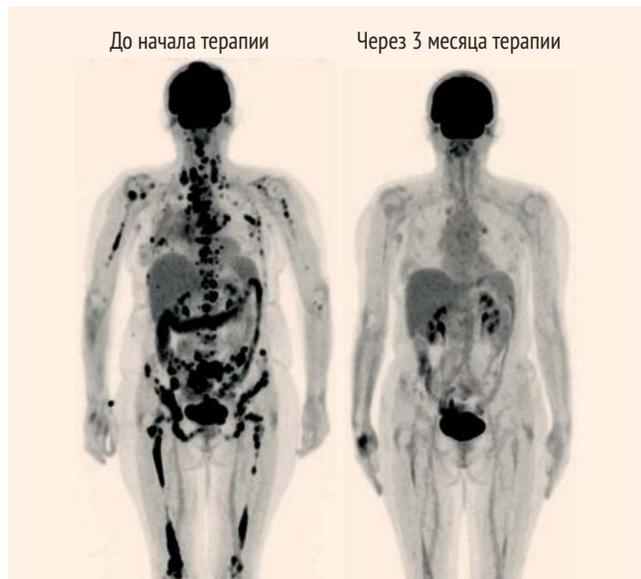
пациентов удлинение интервала QTcF не сопровождалось клиническими симптомами и аритмиями, не отмечались случаи развития пируэтной тахикардии.

Совместное применение увеличивает риск удлинения QT, что может приводить к жизнеугрожающим нарушениям ритма. На наш взгляд, с учетом представленных данных применение рибоциклиба в комбинации с тамоксифеном требует особой осторожности.

Таким образом, исследование MONALEESA-7 – первое исследование 3-й фазы по изучению комбинации гормонотерапии и рибоциклиба у женщин в менопаузе. На основании результатов этого исследования рибоциклиб был зарегистрирован FDA для женщин в менопаузе в комбинации с тамоксифеном и нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол) при условии выключения функции яичников гозерелином.

На SABCS-2018 представлены данные подгруппового анализа с учетом возраста больных, получающих рибоциклиб/плацебо в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (<40 лет, n = 144, ≥40 лет, n = 351). ВБП в исследовательской группе больных <40 не достигнута, в группе плацебо – 10,8 мес. (HR 0,435). ВБП в исследовательской группе ≥40 лет составила 27,5 мес. против 19,1 мес. (HR 0,625). Это позволило сделать выводы об эффективности комбинации рибоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы в независимости от возраста больных [13]. В другой работе проведен подгрупповой анализ в зависимости от уровня биомаркеров (ki-67, total Rb, p16, CCND1, CDKN2A, ESR1). Авторы делают вывод, что преимущество ВБП в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо наблюдалось вне зависимости от исходного уровня биомаркеров [14].

- **Рисунок 4.** Метаболический эффект по ПЭТ-КТ на фоне терапии «рибоциклиб + анастрозол»
- **Figure 4.** Metabolic PET/CT imaging during ribociclib + anastrozole therapy



### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. 1973 года рождения (34 года на момент установки диагноза) в 2007 г. на фоне лактации (третьи роды) самостоятельно обнаружила опухолевый узел в левой молочной железе и узел в левой подмышечной области. При обследовании установлен диагноз рака левой молочной железы T2N1M0, IIB стадия, размер первичной опухоли 3 см, в аксиллярной области слева увеличенный лимфоузел до 2 см, цитологически верифицирован. При гистологическом и ИГХ исследованиях – инвазивный протоковый рак, РЭ 215 Н баллов, РП – 20 Н баллов, HER2/neu 1+. С августа по сентябрь 2007 г. проведено 4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме FAC (доксорубин, циклофосфан, 5-ФУ) с клиническим эффектом – уменьшение плотности опухолевого узла в молочной железе, размеры без динамики. В декабре 2007 г. выполнена резекция левой молочной железы, при гистологическом исследовании – инфильтративный протоковый рак с признаками лечебного патоморфоза 3-й степени, без признаков ангионевротической и периневральной инвазии, в 6 л/у без признаков опухолевого роста.

В адьювантном режиме проведено 3 курса химиотерапии паклитакселом в 3-недельном режиме, далее пациентка получала гормонотерапию «золадекс + тамоксифен». Прием тамоксифена самостоятельно завершила после 2 месяцев приема, терапия золадексом проводилась в течение 2 лет, затем самостоятельно прекратила. Проведена лучевая терапия на оставшуюся часть левой молочной железы, буст на ложе удаленной опухоли, левую парастермальную зону, на левую шейно-надключичную и подмышечную зону.

Через 11 лет, в августе 2018 г., появились жалобы на головные боли, опухолевое образование на волосистой части головы, боли в левом тазобедренном суставе, в

нижне-грудном отделе позвоночника. При обследовании по данным ПЭТ-КТ в сентябре 2018 г. выявлены множественные метастазы во всех группах лимфатических узлов и литические метастазы в костях скелета. По данным МРТ головного мозга от сентября 2018 г. множественные очаги в своде черепа, наиболее крупный в теменной области до 4,8 x 1,2 см с распространением на твердую мозговую оболочку, и нельзя исключить наличие распространённости в синус, в лобной кости до 1,2 см, в задних отделах сагитального синуса справа до 1,6 см. С обезболивающей целью в сентябре 2018 г. проводилась паллиативная лучевая терапия на крыло левой подвздошной кости, левую половину крестца, РОД 4 Гр до СОД 20 Гр. В сентябре 2018 г. выполнена двухсторонняя овариэктомия, при гистологическом исследовании выявлены метастазы рака молочной железы в яичники, выполнено иссечение надключичного л/у справа, при гистологическом исследовании – инфильтративный протоковый рак, РЭ 8 баллов. РП – 7 баллов, HER2-. С октября 2018 г. проводилась терапия рибоциклибом с анастрозолом. При обследовании в декабре 2018 г. на фоне лечения отмечена положительная динамика, метаболический ответ по ПЭТ-КТ, уменьшение размеров метастазов (рис. 4, табл. 5).

В настоящее время пациентка продолжает терапию без признаков прогрессирования заболевания и клинически значимых нежелательных явлений. Болевой синдром полностью купирован в течение 4 недель лечения, пациентка вернулась к обычному ритму жизни.

- **Таблица 5.** Эффект лечения по ПЭТ-КТ, динамика за сентябрь – декабрь 2018 г.
- **Table 5.** PET-CT-based treatment response, the dynamics for September - December 2018

ПЭТ-КТ	09/2018	12/2018
Локализация метастазов	Размер, SUV	Размер, SUV
<b>Внутригрудные лимфатические узлы (л/у):</b>		
Надключичные л/у с 2 сторон	1,5 см, SUV – 13,44	1,0 см, SUV – 2,05
Цепочка паратрахеальных паравазальных л/у справа	1,7 см, SUV – 8,86 (множественные)	0,8 см, SUV – 1,69 (единичные)
Л/у кпереди от ВПВ	1,0 см, SUV – 5,7	0,5 см, SUV – 1,86
Бифуркационные л/у	2,5 см, SUV – 8,06	1,9 см, SUV – 1,86
Параэзофагеальный л/у	1,9 см, SUV – 6,93	0,6 см, SUV – 1,84
В корне левого легкого	SUV – 5,8	SUV – 2,97
В корне правого легкого	SUV – 4,52	SUV – не отмечается
<b>В костях:</b>		
В теменной области	SUV – 17,02	SUV – 2,69
Стеральный конец правой ключицы	SUV – 14,96	SUV – 2,02
Подвздошная кость справа	SUV – 17,05	SUV – 1,83
Подвздошная кость слева	SUV – 11,1	SUV – 1,52
Диафиз правой плечевой кости	SUV – 8,51	SUV – 1,25
Диафиз правой бедренной кости	SUV – 12,03	SUV – 2,36



# ВЫ НЕ ПРОСТО ДОСТИГАЕТЕ ЦЕЛИ,

## ВЫ МЕНЯЕТЕ ЖИЗНИ

При диагнозе HR+ HER2- pPMЖ  
**Первое – эффективность!**<sup>1</sup>

- Быстрый\* и продолжительный эффект в **ПЕРВОЙ** линии, независимо от второго компонента комбинации или статуса менопаузы<sup>1,3-5</sup>
- Продолжительный и стабильный эффект в **ПЕРВОЙ** линии у широкого спектра женщин с **висцеральными метастазами**<sup>2</sup>
- **Удвоение** медианы ВБП при сохранении или **улучшении качества жизни** в 3х исследованиях III фазы<sup>1</sup>



### Краткое описание препарата Рисарг

**Примечание:** Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Рибоциклиб.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ППО), 200 мг. **Показания к применению.** Препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения.** Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ППО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** Наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АлАт и АсАт. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%):** инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алоpecia, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспаратаминотрансферазы, повышенный креатинин, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ТТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия.** Следует избегать одновременного применения таких препаратов как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, неффинавир, позаконазол, саквинавир, телпревир, телитромицин, верапамил и вориконозол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, зверолimus, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус, амидарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

\*По сравнению с HСИА или фулвестрантом.

1. Beck JT, Wheatley-Price P, Neven P, et al. Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the phase 3 MONALEESA-2, -3, and -7 trials. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14. 2. Yardley D, Chan A, Nusch, A et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of Phase III MONALEESA trials. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (Abstract #P6-18-07) on December 8, 2018. 2018 Jul;19(7):904-915. 3. Hortobagyi GN, Stermer 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 Jul 1;29(7):1541-1547. 4. 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 Aug 20;36(24):2465-2472. 5. 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 Jul;19(7):904-915.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Реклама.



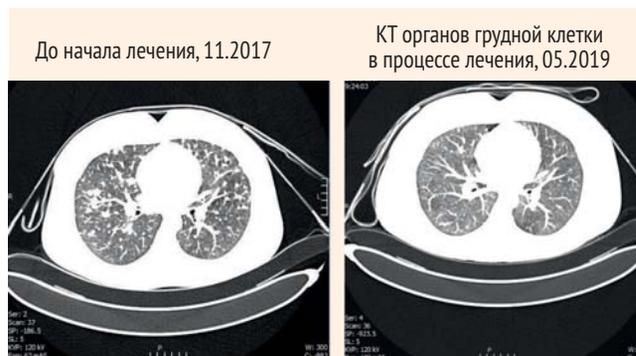
ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3  
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru  
1145259/Risarg/A4/03.19/1



Вашему вниманию представляем обновленные данные по клиническому наблюдению пациентки 1990 года рождения с метастатическим раком молочной железы, которое впервые было представлено в 2018 г. [15]. Впервые обнаружила узловое образование в правой молочной железе в июле 2017 г. на фоне лактации. При обследовании в октябре 2017 г. по месту жительства был установлен и верифицирован диагноз «рак правой молочной железы T4N1M1, метастазы в костях, легких». При обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – инфильтративный рак неспецифического типа 2-й степени злокачественности. ИГХ: ЭР – 86, ПР – 36, HER2/neu – 1+, Ki67-50%. В октябре 2017-го выполнена лапароскопическая тубовариэктомия в плане комплексного лечения. Тогда же начато введение бисфосфонатов. По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза обнаружены следующие проявления заболевания: узел в правой молочной железе, метастазы в подмышечных лимфатических узлах, метастазы в костях (Th11-12, L2-3, L5), множественные метастазы в легких.

В ноябре 2017 г. пациентка начала лечение с включением рибоциклиба и летроззола. В плановом порядке на фоне лечения пациентке была проведена вертебропластика Th11. По данным контрольного обследования после 3-го курса лечения зафиксирована выраженная положительная динамика со стороны очагов в легких, также отмечалось снижение плотности пальпируемого образования в молочной железе, уменьшение его размеров. При последнем обследовании в мае 2019 г. сохраняется достигнутый эффект лечения (рис. 5). Из токсичности препаратов отмечены нейтропения II ст., алоpecia I ст., сыпь II ст., периферическая нейропатия I ст. Нежелательные явления существенно не влияют на социальную и физическую активность пациентки. Таким образом, в течение полутора лет сохраняется стабилизация заболевания у

- Рисунок 5. КТ органов грудной клетки
- Figure 5. Chest CT scan



молодой пациентки с висцеральным поражением, планируется продолжение лечения.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что рибоциклиб является представителем нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6. Как показали проведенные рандомизированные клинические исследования, включение рибоциклиба в различные режимы гормонотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы с экспрессией стероидных рецепторов позволило существенно улучшить показатели выживаемости, частоту объективного ответа, его продолжительность и частоту клинической пользы. Выигрыш в отношении выживаемости без прогрессирования болезни при добавлении рибоциклиба к стандартной эндокринотерапии в первой и второй линиях отмечался во всех подгруппах, независимо от клинических характеристик, возраста, а также экспрессии молекулярных маркеров, отвечающих за развитие гормонорезистентности. В то же время нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были предсказуемы, управляемы и обратимы, что позволяет проводить лечение эффективно и безопасно.



Поступила/Received 29.05.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W. et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Nov;76(1):27-36.
- Jacquet E., Lardy-Cleaud A., Pistilli B., Franck S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *European Journal of Cancer.* 2018;95:93-101.
- Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997.
- Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520-29.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. Available at: [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2001](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001).
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425. Epub 2016 Mar 3.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541.
- 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. Epub 2018 Jun 3.
- 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;19:904-15.
- 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. *Breast Cancer.* 2019;5:5.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J. 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. Epub 2017 Jun 3.
- Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F. et al. Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *SABCS.* 2018;abstr.
- Bardia A., Colleoni M., Campos-Gomez S., Jung KH et al. Ribociclib with endocrine therapy for premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Biomarker analyses from the phase III randomized MONALEESA-7. *SABCS.* 2018;abstr.
- Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В. Рибоциклиб в 1-й линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы. *Современная онкология.* 2018;2:38-41. [Zhukova L.G., Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V. Ribociclib in the first-line therapy for hormone-sensitive breast cancer. *Sovremennaya Onkologia.* 2018;2:38-41.] (In Russ).