

# Breast Care

Multidisciplinary Journal for Research, Diagnosis and Therapy

Репринт  
Breast Care 2020;15:289–293

**Полный клинический ответ  
при вновь диагностированном распространённом  
метастатическом раке молочной железы  
после терапии первой линии рибоциклибом/  
летрозолом в рамках исследования RIBANNA**

Christian Rudlowski, Nina Beermann, Lena Leitzen, Benno Nuding

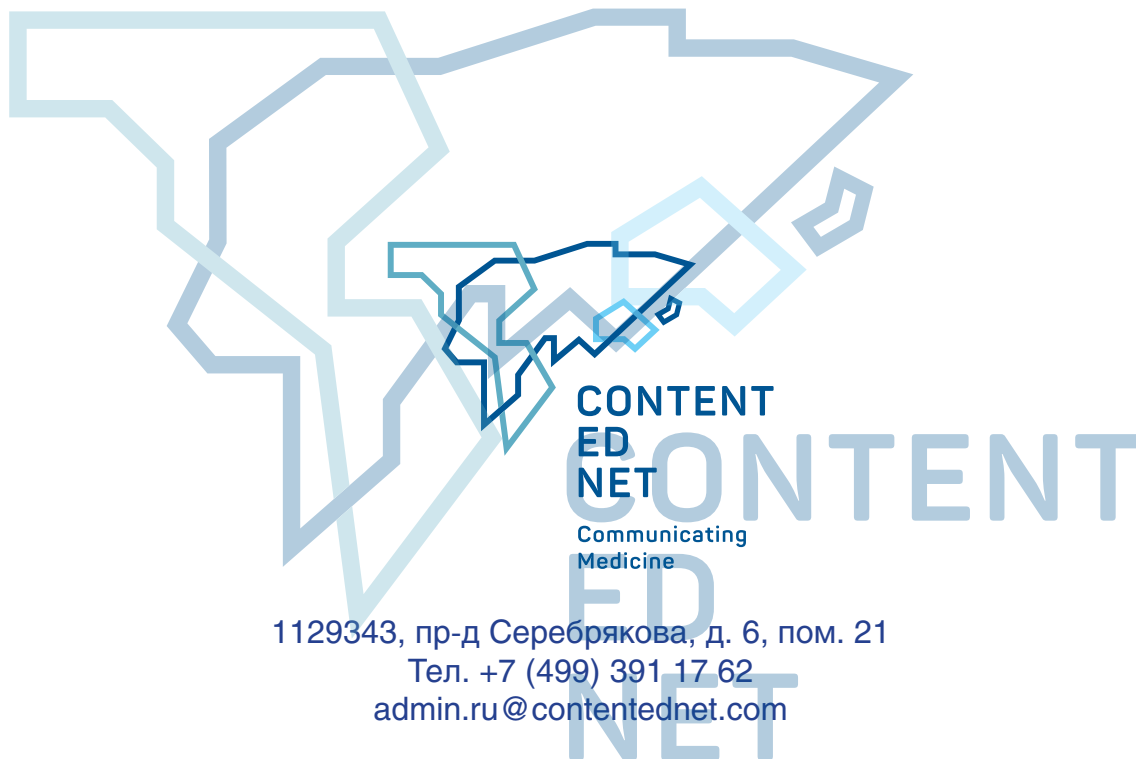
Отделение молочной железы, Евангелическая больница, г. Бергиш-Гладбах, Германия

Communicating  
Medicine

S. Karger  
Medical and Scientific Publishers  
Basel · Freiburg · Paris · London ·  
New York · Chennai · New Delhi ·  
Bangkok · Beijing · Shanghai ·  
Tokyo · Kuala Lumpur ·  
Singapore · Sydney

**KARGER**





1129343, пр-д Серебрякова, д. 6, пом. 21  
Тел. +7 (499) 391 17 62  
admin.ru@contentednet.com

Communicating  
Medicine

Оригинальная статья:

«*Complete Clinical Response in Locally Advanced Metastatic de novo Breast Cancer after Front-Line Treatment with Ribociclib/Letrozole within the RIBANNA Study*» (Rudlowski et al., Breast Care 2020;15:289–293, DOI: 10.1159/000502565)

Данная публикация была составлена ООО «Контент Эд Нэт» в соответствии с лицензией от издателя.

Несмотря на усилия, принятые при составлении данной публикации, S. Karger AG и ООО «Контент Эд Нэт» не несут ответственности или каким-либо образом не отвечают за достоверность информации, а также за любые ошибки, упущения, неточности или любые последствия, вытекающие из них.

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией. Данная статья была переведена с оригинала. ООО «Контент Эд Нэт» и SL. C. Karger AG не несут ответственности за любые ошибки или неточности, которые могут иметь место в процессе перевода.

© материал воспроизведен в соответствии с лицензией от S. Karger A. G.

ЭТА СТАТЬЯ ЗАЩИЩЕНА АВТОРСКИМ ПРАВОМ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СТАТЬИ ИЛИ ЛЮБОЙ ЕЕ ЧАСТИ ТРЕБУЕТСЯ ПИСЬМЕННОЕ РАЗРЕШЕНИЕ S. Karger A. G., Basel.

# Полный клинический ответ при вновь диагностированном распространённом метастатическом раке молочной железы после терапии первой линии рибоциклибом/летрозолом в рамках исследования RIBANNA

Christian Rudlowski, Nina Beermann, Lena Leitzen, Benno Nuding

Отделение молочной железы, Евангелическая больница, г. Бергиш-Гладбах, Германия

## Известные факты

- Для лечения распространённого рака молочной железы с положительным статусом по гормональным рецепторам рекомендована эндокринная терапия.
- Ингибиторы CDK 4/6 значительно улучшают выживаемость без проявлений заболевания при распространённом раке молочной железы с отрицательным статусом по рецептору человеческого эпидермального фактора роста второго типа (HER2-) и положительным статусом по гормональным рецепторам.

## Новые инсайты

- У пациентки с распространённым раком молочной железы с положительным статусом по гормональным рецепторам и отрицательным статусом по рецептору человеческого эпидермального фактора роста второго типа (HER2-), получавшей рибоциклиб + летрозол, достигнута полная клиническая ремиссия.
- Длительная ремиссия распространённого рака молочной железы с метастазами в лёгких после терапии рибоциклибом/летрозолом в рамках исследования RIBANNA.

## Ключевые слова

Полный клинический ответ • Впервые диагностированный распространённый метастатический рак молочной железы • Терапия первой линии • Рибоциклиб • Летрозол

## Абстракт

**Введение:** Рибоциклиб – пероральный ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). Рибоциклиб в комбинации

с летрозолом зарегистрирован для лечения распространённого рака молочной железы (рРМЖ) с положительным статусом по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным статусом по рецептору человеческого эпидермального фактора роста (HER2-) второго типа. Терапия первой линии комбинацией рибоциклиба с летрозолом значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования, по сравнению с комбинацией плацебо с летрозолом у пациентов с HR+/HER2- рРМЖ. Согласно данным,

полученным в исследовании MONALEESA-2, при вновь диагностированном распространённом или метастатическом раке молочной железы рибоциклиб может принести значительную клиническую пользу.

**Клинический случай:** В данной работе описан полный клинический ответ у находящейся в постменопаузе пациентки, у которой был впервые диагностирован распространённый рак молочной железы с метастазами в лёгких, по поводу чего была проведена терапия комбинацией рибоциклиба с летрозолом. На момент обращения у пациентки имелась занимающая всю молочную железу опухоль с изъязвлением и многочисленными метастазами в лёгких. На основании биопсии опухоли подтверждён диагноз HR+/HER2– рака молочной железы. Индекс экспрессии Ki67 составлял 90%. После 3 месяцев первоначальной терапии вызванное опухолью изъязвление разрешилось, а измеримых метастазов в лёгких на КТ не отмечалось. Терапия хорошо переносилась, а каких-либо побочных эффектов после снижения дозы вследствие нейтропении не документировано. На данный момент, спустя 15 месяцев непрерывной терапии, сохраняется полный ответ.

**Вывод:** В данном клиническом случае продемонстрирован исключительный ответ на комбинированную терапию рибоциклибом с летрозолом у пациентки с вновь диагностированным быстро прогрессирующим распространённым HR+/HER2–рМЖ с метастазами в лёгких. Успех лечения оказался длительным, а число нежелательных явлений было незначительным. Пациентка была весьма удовлетворена проводимой терапией и не испытала никаких частных ограничений в своей повседневной жизни.

© 2019 S. Karger AG, Basel

## Введение

В общей сложности 3–25% случаев рака молочной железы (рМЖ) *de novo* с положительным статусом по гормональным рецепторам (HR+) диагностируется уже на распространённой стадии [1]. Текущими руководствами при вновь диагностированном или рецидивирующим HR+ рМЖ рекомендуется проведение эндокринной терапии первой линии, с добавлением ингибитора циклин-зависимых киназ (CDK) 4/6 или без него [2]. На данный момент доступны три различных ингибитора CDK 4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб [3].

Рибоциклиб представляет собой пероральный ингибитор CDK 4/6, зарегистрированный для

применения в комбинации с ингибитором ароматазы летрозолом для лечения рМЖ с положительным статусом по HR+/HER2– [4]. Регистрация по данному показанию происходила на основании результатов исследования MONALEESA-2 – двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования III фазы (NCT01958021). У пациентов с HR+/HER2– рМЖ терапия рибоциклибом в комбинации с летрозолом в первой линии приводила к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования, по сравнению с комбинацией плацебо с летрозолом [5]. При этом полные клинические ответы в исследовании MONALEESA-2 были достигнуты лишь у двух пациентов с вновь диагностированным рМЖ, получавших комбинацию рибоциклиба с летрозолом [6].

RIBANNA – неинтервенционное исследование, проводимое в настоящее время в Германии с октября 2017 года [7]. Планируется набрать в общей сложности 3020 пациенток в постменопаузе, получающих терапию рибоциклибом в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА), эндокринную монотерапию или химиотерапию в качестве первой линии лечения HR+/HER2– рМЖ. Задача этого исследования состоит в оценке безопасности и эффективности различных вариантов терапии. В данной работе описана получавшая лечение в рамках исследования RIBANNA пациентка с распространённым раком молочной железы, изъязвлениями и множественными метастазами в лёгких. Пациентка получила терапия рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии; ранее в анамнезе системной терапии не проводилось. По прошествии четырёх циклов лечения был достигнут полный клинический ответ.

## Описание клинического случая

Женщина европеоидной расы в возрасте 60 лет была направлена в наше лечебное учреждение с объёмным образованием в левой молочной железе, которое сопровождалось изъязвлением. В анамнезе рака молочной железы у пациентки не было. За исключением лёгкой гипертензии, прочих сопутствующих заболеваний не наблюдалось. По результатам обследования обнаружена крупная опухоль в левой молочной железе с изъязвлением, распространённой эритемой и выраженным локальным отёком (см. рисунок 1a).

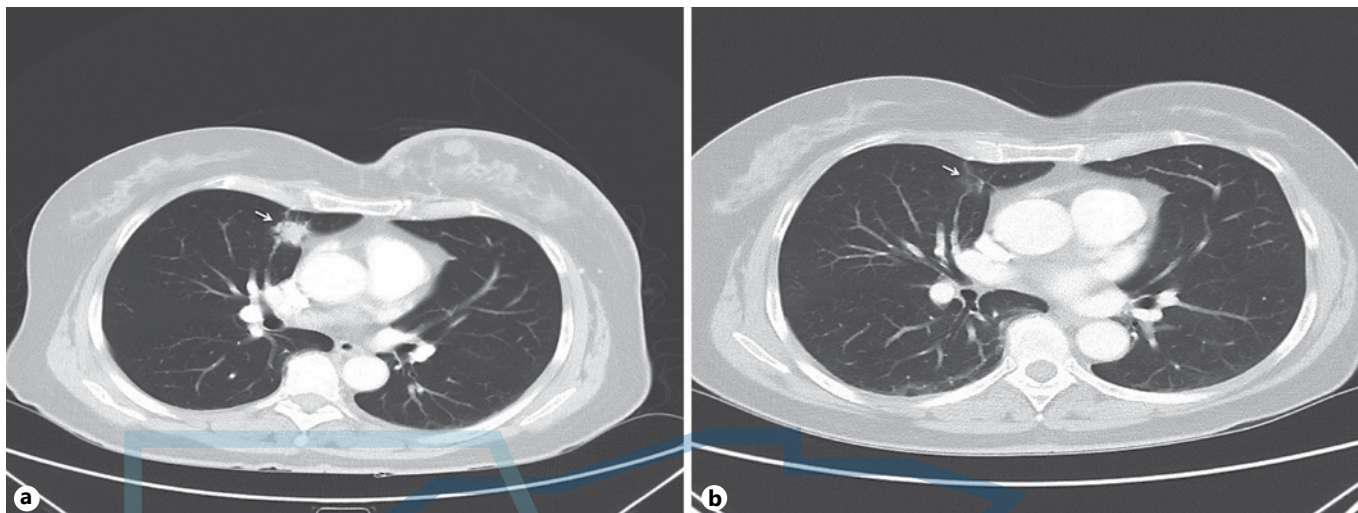
В левой подмышечной области пальпировались патологически изменённые лимфатические узлы. В правой молочной железе и регионарных лимфатических узлах распространения опухоли не отмечалось. По результатам КТ всего тела был подтверждён распространённый рак молочной железы с поражением подмышечных лимфатических узлов и двусторонними метастазами в лёгких (см. рисунок 2а). Прочих вторичных локализаций выявлено не было. По результатам сцинтиграфии костных метастазов найдено не было. По результатам толстоигольной биопсии (игла Tru-cut) левой молочной железы была выявлена протоковая инвазивная карцинома степени G2, с высокой экспрессией прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, HER2-, Ki67 90%. Решением локального онкологического консилиума была назначена терапия ингибитором CDK 4/6 рибоциклибом в комбинации с летрозолом.

После получения информированного согласия пациентка была включена в исследование RIBANNA – неинтервенционное исследование, проводимое в Германии с октября 2017 года [7]. В стандартных лабораторных анализах крови, включавших измерение уровней магния, а также при проведении электрокардиографии патологических изменений выявлено не было. Пациентке 2 апреля 2018 года была назначена терапия рибоциклибом в дозе 600 мг в комбинации с летрозолом в дозе 2,5 мг. Согласно указаниям производителей препаратов и дизайну исследования RIBANNA, рибоциклиб принимался на протяжении 3 недель в течение 4-недельного цикла, в комбинации с летрозолом, приём которого осуществлялся непрерывно. Во время первого цикла отмечалась превосходная переносимость терапии; побочные эффекты не отмечались. По прошествии 3 недель, перед началом следующего цикла, у пациентки развилась тяжёлая нейтропения ( $< 500$  клеток/мкл). Согласно протоколу исследования RIBANNA терапия была приостановлена на 2 недели, после чего доза рибоциклиба была снижена до 400 мг/сут. К началу второго цикла персистирующей нейтропении не отмечалось. Во время следующих циклов дальнейших гематологических нежелательных явлений не наблюдалось. Помимо лёгкой персистирующей артралгии и миалгии, прочих побочных эффектов документировано не было. Согласно протоколу пациентку в рутинном порядке просили заполнять стандартизированные опросники.



**Рисунок 1.** Распространённый рак молочной железы до (а) и после 4 (b) и 8 (c) циклов терапии.





**Рисунок 2.** КТ грудной полости до (а) и после 4 циклов терапии (б). Метастазы в верхней доле левого лёгкого отмечены белой стрелкой.

**Таблица 1.** Частота ответов на различные ингибиторы CDK 4/6 в проспективных рандомизированных исследованиях

Исследование	Ингибиторы CDK 4/6 + эндокринная терапия	Эндокринная терапия	Полный клинический ответ		Общая частота ответов	
			Ингибиторы CDK 4/6	Контроль	Ингибиторы CDK 4/6	Контроль
MONALEESA-2 [9]	Рибоциклиб/летрозол	Летрозол	2,7%	2,1%	40,7%	27,5%
MONALEESA-2 (впервые диагностированный) [6]	Рибоциклиб/летрозол	Летрозол	2,0%	1,0%	47,0%	34,0%
MONALEESA-3 [8]	Рибоциклиб/фулвестрант	Фулвестрант	1,7%	0%	32,4%	21,5%
MONALEESA-7 [12]	Рибоциклиб/НСИА или тамоксифен	НСИА или тамоксифен	2,0%	2,0%	41,0%	30,0%
PALOMA-1 [13]	Палбоциклиб/летрозол	Летрозол	–	–	42,1%	34,7%
PALOMA-3 [14]	Палбоциклиб/фулвестрант	Фулвестрант	0%	2,0%	19,0%	9,0%
PALLET (неoadъювантная терапия) [15, 16]	Рибоциклиб/летрозол	Летрозол	1,6%	2,2%	54,3%	49,5%
MONARCH 3 [16]	Абемациклиб/НСИА	НСИА	1,5%	0%	48,2%	34,5%
MONARCH 2 [17]	Абемациклиб/фулвестрант	Фулвестрант	3,1%	0,4%	35,2%	16,1%

НСИА = нестероидные ингибиторы ароматазы.

Во время дальнейшей терапии никаких нежелательных явлений более не наблюдалось. Результаты анализов и электрокардиограмма оставались в норме. После 2 циклов отмечался клинический ответ на лечение. По прошествии 4 циклов был подтверждён полный клинический ответ со стороны молочной железы и тканей передней грудной стенки (см. рисунок 1b). На КТ был подтверждён полный клинический ответ со стороны метастазов в лёгких

(см. рисунок 2b). Терапия была продолжена и к настоящему времени проведено уже 16 циклов без снижения доз или задержек. По прошествии 15 месяцев терапия переносимость остаётся превосходной; никаких побочных эффектов более не наблюдалось. Сохраняется клиническая ремиссия (см. рисунок 1c), и никаких новых опухолевых очагов при тщательном клиническом обследовании не выявлено. Согласно протоколу исследования терапия будет продолжена

до прогрессирования опухоли или её прерывания вследствие тяжелых нежелательных реакций. Терапия проводилась исключительно в амбулаторном режиме и госпитализаций не требовалось.

## Обсуждение

В крупном проспективном рандомизированном исследовании MONALEESA-2 продемонстрировано увеличение выживаемости без прогрессирования у пациенток в постменопаузе с HR+/HER2- рРМЖ, получавших комбинацию рибоциклиба с летрозолом, по сравнению с пациентками, получавшими монотерапию летрозолом [8, 9]. В данной работе описан клинический случай пациентки с впервые диагностированным метастатическим HR+/HER2- РМЖ, у которой имелись множественные метастазы в лёгких. По прошествии 4 циклов терапии рибоциклибом с летрозолом был достигнут полный клинический ответ. Отмечалась хорошая переносимость терапии. После снижения дозы, обусловленного нейтропенией, отмечались лишь нежелательные явления первой степени. Настоящие результаты представляют большой интерес, учитывая отсутствие данных о полных клинических ответах при приеме ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с эндокринной терапией при вновь диагностированном РМЖ [6, 10, 11].

На данный момент для лечения распространённого и/или метастатического HR+/HER2- рака молочной железы зарегистрированы три различных ингибитора CDK 4/6. Применение палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба позволяет достичь значительного улучшения общей частоты ответов, по сравнению со стандартной эндокринной терапией. Согласно данным проспективных рандомизированных исследований (см. таблицу 1), частота полных клинических ответов находится в диапазоне от 0 до 3,1%, в зависимости от конкретного ингибитора CDK 4/6 [6, 8, 9, 12–17]. Тем не менее, учитывая крайне низкую частоту полных клинических ответов в данной субпопуляции пациентов, любые обсуждения потенциальных различий между ингибиторами CDK 4/6 могут носить лишь спекулятивный характер.

В исследовании MONALEESA-2 полные клинические ответы наблюдались лишь у 2 из 114 пациентов с вновь диагностированным распространённым раком молочной железы [6]. Отсутствуют какие-либо

данные по конкретным локализациям опухолевых очагов и локальному опухолевому росту этих двух пациентов. Применение такого ингибитора CDK 4/6 как палбоциклиб в комбинации с летрозолом в проспективном рандомизированном исследовании PALLET в качестве неoadъювантной терапии при первичном HR+/HER2- раке молочной железы не увеличивало частоту клинических ответов, по сравнению с монотерапией летрозолом [15]. У пациентов, получавших комбинацию палбоциклиба/летрозола, патоморфологических полных ответов достигнуто не было. Вместе с тем, после добавления палбоциклиба к летрозолу в качестве неoadъювантной терапии было отмечено значительное замедление пролиферации злокачественных клеток, что оценивалось на основании анализов экспрессии Ki67 [15]. У рассматриваемой пациентки до начала лечения Ki67 составлял 90%, что соответствовало быстрому увеличению опухолевой нагрузки. В связи с достигнутым полным клиническим ответом экспрессия Ki67 после начала терапии не определялась. Любые предположения о том, выступал ли агрессивный рост опухоли, измеренный на основании Ki67, в качестве предиктора клинического ответа на терапию рибоциклибом, могут носить лишь спекулятивный характер. В исследовании PALLET у большинства пациентов значения Ki67 на момент постановки диагноза не превышали 20%. Это могло бы объяснить превосходный клинический ответ, наблюдавшийся в данном случае. При медленно растущих опухолях препараты с антипролиферативным эффектом приводят к более медленному уменьшению размеров опухолевых очагов по сравнению с быстро делящимися опухолями [15]. В нескольких исследованиях ингибиторов CDK 4/6 продемонстрирована корреляция между антипролиферативным эффектом лечения и увеличением безрецидивной выживаемости [18]. После прекращения терапии эти эффекты ослабевают. У данной пациентки по прошествии 15 месяцев непрерывной терапии рецидива со стороны опухоли не наблюдалось.

В заключение можно отметить, что описанный случай иллюстрирует исключительный ответ на комбинированную терапию рибоциклибом с летрозолом со стороны вновь диагностированного быстрорастущего распространённого HR+/HER2- рака молочной железы с метастазами в лёгких. Достигнутый успех лечения был длительным, а переносимость удовлетворительной. Пациентка была весьма удовлетворена

проводимой терапией и не испытала никаких частных ограничений в своей повседневной жизни.

### Благодарность

Авторы благодарят госпожу Lubig, M.D. (доктора медицины), госпожу Neuenhaus и госпожу Feldmann-Pröpper за поддержку по техническим и медицинским вопросам.

### Заявление об этическом соответствии

Данная работа проводилась согласно этическим принципам, соответствующим Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Пациентка предоставила письменное информированное согласие на публикацию этого случая (включая и публикацию изображений).

### Заявление о раскрытии интересов

У авторов отсутствуют конфликты интересов, подлежащие раскрытию. C.R., L.L. и B.N. получали гонорары за лекции и за работу в составе экспертных советов: C.R. – от Roche Pharma, Astra Zeneca и Novartis; L.L. – от Novartis; B.N. – от Novartis.

### Источники финансирования

Источники финансирования, подлежащие раскрытию, отсутствуют.

### Вклад авторов

C.R. – сбор данных и подготовка рукописи.  
N.B. – сбор данных и рецензирование публикации.  
L.L. – сбор данных и рецензирование публикации.  
B.N. – сбор данных и рецензирование публикации.

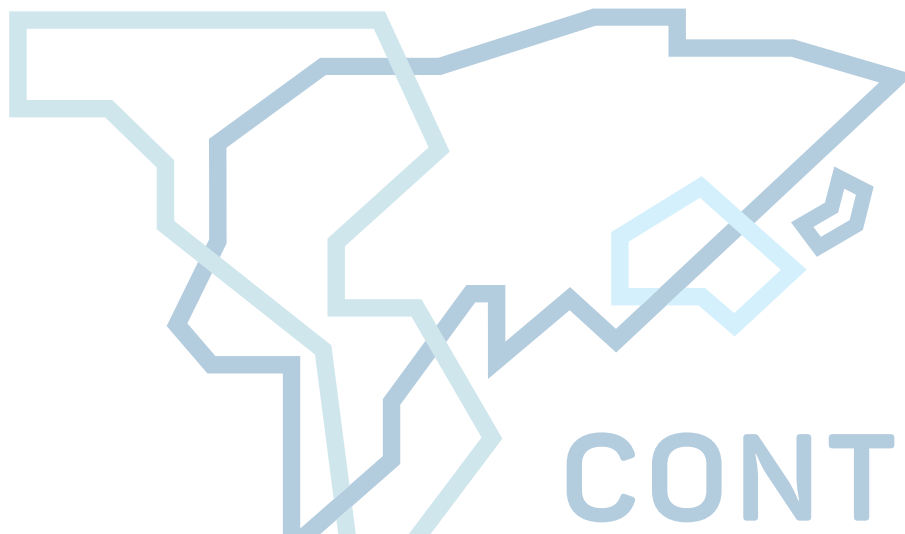
### Литературные источники

1. Miao H, Hartman M, Bhoo-Pathy N, Lee SC, Taib NA, Tan EY, et al. Predicting survival of de novo metastatic breast cancer in Asian women: systematic review and validation study. *PLoS One*. 2014 Apr; 9(4): e93755.
2. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptorpositive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018 Oct; 20(1): 123.
3. Spring L, Bardia A, Modi S. Targeting the cyclin D-cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6-retinoblastoma pathway with selective CDK 4/6

inhibitors in hormone receptorpositive breast cancer: rationale, current status, and future directions. *Discov Med*. 2016 Jan; 21(113): 65–74.

4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov; 375(18): 1738–48.
5. Hortobagyi GN. Ribociclib for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jan; 376(3): 289.
6. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, 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 Feb; 168(1): 127–34.
7. Fasching PA, Decker T, Guderian G, Heim J, Jakisch C, Jueck H, et al. Real-world effectiveness of ribociclib + aromatase inhibitor, or endocrine monotherapy, or chemotherapy as first-line treatment in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2018; 29(suppl 8): viii87–9.
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, 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; 36(24): 2465–72.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, 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; 29(7): 1541–7.
10. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeopalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug; 23(15): 4055–65.
11. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulin I, Heudel PE, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Dec; 29(12): 2334–40.
12. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, 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): 904–15.
13. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016 Jun; 18(1): 67.
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, 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 Apr; 17(4): 425–39.
15. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Jan; 37(3): 178–189.
16. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov; 35(32): 3638–46.
17. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, 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 Sep; 35(25): 2875–84.
18. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies. *Breast Cancer*. 2018 Sep; 25(5): 506–16.





CONTENT

Электронный репринт напечатан при финансовой поддержке ООО «Новartis Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новartis Фарма», ее работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договорённости либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новartis Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Репринт напечатан при поддержке  
ООО «Новartis Фарма»

Communicating  
Medicine

**ООО «Новartis Фарма»**

Россия, Москва, 125315, Ленинградский проспект д. 70  
Тел. +7(495)967-12-70

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

756137/Ribo/e-print/12.23/1