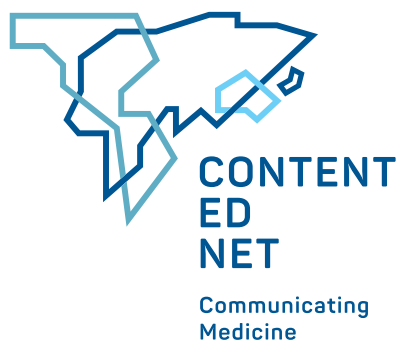


Первая линия лечения HR+/HER2– распространенного рака молочной железы: экспертный обзор

*Katarzyna J. Jerzak, Nathaniel Bouganim, Christine Brezden-Masley,
Scott Edwards, Karen Gelmon, Jan-Willem Henning, John F. Hilton
и Sandeep Sehdev*

Curr. Oncol. 2023, 30, 5425–5447.
<https://doi.org/10.3390/curroncol30060411>

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения на территории РФ в местах проведения
медицинских или фармацевтических выставок, семинаров,
конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных
для медицинских и фармацевтических работников специализированных
печатных изданиях.



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

Оригинальная статья:

HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review
(Katarzyna J. Jerzak et al., Curr. Oncol. 2023, 30, 5425–5447)

© 2023 Авторы

По лицензии MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья распространяется в открытом доступе в соответствии с условиями и правилами лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Несмотря на то что данная публикация составлялась с большим вниманием к содержанию, ни ООО «Контент Эд Нэт», ни Издатель не несут ответственности за любые возможные искажения информации, ошибки, упущения, неточности или за любые последствия, вытекающие из этого. Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией по препарату.

Репринт подготовлен ООО «Контент Эд Нэт», 2023.

Обзор


Первая линия лечения HR+/HER2- распространенного рака молочной железы: экспертный обзор

Katarzyna J. Jerzak¹, Nathaniel Bouganim², Christine Brezden-Masley³, Scott Edwards⁴, Karen Gelmon⁵, Jan-Willem Henning⁶, John F. Hilton⁷ и Sandeep Sehdev⁷.*

- ¹ Онкологический центр Odette, Sunnybrook Health Sciences, г. Торонто, провинция Онтарио M4N 3M5, Канада; katarzyna.jerzak@sunnybrook.ca
 - ² Онкологический центр Cedars, Медицинский центр университета McGill, г. Монреаль, провинция Квебек H4A 3J1, Канада; nathaniel.bouganim@mcgill.ca
 - ³ Центр лечения заболеваний молочной железы Marvella Koffler, клиника Mount Sinai, г. Торонто, провинция Онтарио M5G 1X5, Канада; christine.brezden@sinaihealthsystem.ca
 - ⁴ Онкологический центр доктора Н. Bliss Murphy, г. Сент-Джонс, провинция Ньюфаундленд и Лабрадор A1B 3V6, Канада; scott.edwards@easternhealth.ca
 - ⁵ Медицинский факультет университета Британской Колумбии, г. Ванкувер, провинция Британская Колумбия V5Z 1M9, Канада; kgelmon@bccancer.bc.ca
 - ⁶ Онкологический центр Тома Бейкера, г. Калгари, провинция Альберта T2N 4N2, Канада; janwillem.henning@albertahealthservices.ca
 - ⁷ Онкологический центр при клинике г. Оттава, провинция Онтарио K1H 8L6, Канада; jfhilton@toh.ca
- * Для корреспонденции: ssehdev@toh.ca

Абстракт: регистрация ингибиторов CDK4/6 значительно улучшила лечение HR+/HER2-распространенного рака молочной железы, однако со временем становится все труднее ориентироваться в быстро расширяющейся доказательной базе по применению различных методов терапии. В настоящем обзоре авторы приводят рекомендации по наилучшей практике лечения в первой линии HR+/HER2- распространенного рака молочной железы в Канаде, основываясь на актуальных данных литературы, клинических рекомендациях и собственном клиническом опыте. Учитывая статистически значимое увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, в качестве первой линии лечения распространенного заболевания, диагностированного de novo, либо в случае рецидива, произошедшего через ≥ 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии, авторы считают предпочтительной комбинацию рибоциклиба с ингибитором ароматазы. При раннем рецидиве предпочтительным вариантом первой линии считается рибоциклиб или комбинация абемациклиба с фулвестрантом. В случае необходимости замены рибоциклиба альтернативными препаратами, возможно применять абемациклиб или палбоциклиб, а в случае противопоказаний к назначению ингибиторов CDK4/6 или при ограниченной ожидаемой продолжительности жизни возможно проведение эндокринной монотерапии. В обзоре также представлены рекомендации, предназначенные для особых групп пациенток, включая пациенток со сниженным функциональным статусом и функционально сохранных пожилых пациенток, а также пациенток с висцеральными метастазами, метастазами в головном мозге и олигометастатической болезнью. Приведены рекомендации по выбору подходов к мониторингу, применимые ко всем ингибиторам CDK4/6. Что касается молекулярно-генетического тестирования, авторы рекомендуют рутинно проводить определение статуса ER/PR/HER2 с целью подтверждения подтипа распространенного заболевания при прогрессировании, а для отдельных пациенток – рассматривать вопрос о проведении тестов на *ESR1* и *PIK3CA*. Во всех возможных случаях целесообразно проводить лечение в формате мультидисциплинарных команд для использования доказательной базы с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Ключевые слова: распространенный рак молочной железы; ингибиторы CDK4/6; HR+/HER2-; молекулярно-генетическое тестирование; составление плана лечения.

 Ознакомьтесь с новыми материалами

Для оформления ссылки:
Jerzak, K.J.; Bouganim, N.; Brezden-Masley, C.; Edwards, S.; Gelmon, K.; Henning, J.-W.; Hilton, J.F.; Sehdev, S. HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review. *Curr. Oncol.* 2023, 30, 5425–5447. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060411>

Материал получен: 26 апреля 2023 года
Материал лицензирован: 26 мая 2023 года
Материал принят: 31 мая 2023 года
Материал опубликован: 2 июня 2023 года



Авторские права:
© 2023 сохранены за авторами. Лицензиат MDPI, г. Базель, Швейцария. Данная статья распространяется в свободном доступе согласно условиям и положениям лицензии Creative Commons Attribution (CC BY; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1 Введение

Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин в Канаде. Каждая восьмая канадская женщина в течение жизни заболит раком молочной железы, а одна из 34 женщин умрет от него. По оценкам Канадского онкологического общества, в 2022 году диагноз рака молочной железы предположительно был поставлен 28 600 канадским женщинам, что соответствует 25% от общего числа новых онкологических заболеваний у женщин. Кроме того, согласно расчетным оценкам, в 2022 году рак молочной железы привел к смерти 5500 канадских женщин, что соответствует 14% от общего числа смертей среди женщин, обусловленных онкологическими заболеваниями. В среднем рак молочной железы диагностируется у 78 канадских женщин каждый день [1].

Наиболее распространенной формой рака молочной железы остается положительный по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рак молочной железы (HR+/HER2- РМЖ), на его долю приходится около 80% от общего числа случаев заболевания [2]. До 2016 года основой лечения HR+/HER2- рРМЖ у женщин в постменопаузе была эндокринная терапия (ЭТ) либо тамоксифеном, либо ингибиторами ароматазы (ИА; анастрозол, эксеместан или летрозол), либо фулвестрант (у женщин в пременопаузе – в сочетании с овариальной супрессией) [2]. Исследование FALCON продемонстрировало преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не в общей выживаемости (ОВ) для фулвестранта 500 мг по сравнению с анастрозолом 1 мг в первой линии среди пациенток с метастатическим РМЖ с метастазами в кости [3]. Кроме того, комбинированная терапия фулвестрантом с анастрозолом привела к увеличению ОВ, по сравнению с монотерапией анастрозолом, в одном из исследований, проведенных сетью онкологических исследователей SWOG (Cancer Research Network) [4]. Кроме того, в исследовании BOLERO 2, посвященном второй линии лечения метастатического РМЖ, было продемонстрировано преимущество в ВБП (но не в ОВ) при добавлении эверолимуса, ингибитора mTOR, к эксеместану, по сравнению с монотерапией эксеместаном [5].

Даже в пределах того или иного подтипа рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание. За прошедшие 10–15 лет большое внимание уделялось разработке методов терапии, воздействующей на определенные биологические характеристики [2]. Сюда можно отнести ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6), которые стали применяться в Канаде для лечения рака молочной железы с 2016 года, когда был зарегистрирован палбоциклиб в качестве терапии первой линии HR+/HER2- метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе [6]. В 2018 год был одобрен рибоциклиб в 2018 году [7], а в 2019 году последовала регистрация абемациклиба [8]. В 2020 году рибоциклиб также был зарегистрирован в качестве первой линии терапии HR+/HER2- мРМЖ у женщин в пременопаузе [9].

С тех пор объем доказательной базы по HR+/HER2- раку молочной железы продолжает быстро расширяться, включая появление результатов по ВБП и ОВ, а также анализов эффективности в особых популяциях пациенток, в частности, с ранними рецидивами или с висцеральными метастазами. Из большого объема накопленных данных становится затруднительно выявлять информацию, актуальную для выбора алгоритмов лечения в рутинной практике.

Таким образом, цель данного обзора состояла в том, чтобы предоставить онкологам экспертное мнение, основанное на анализе опубликованных накопленных доказательных данных по первой линии лечения HR+/HER2- метастатического рака молочной железы. Кроме того, авторы делятся рядом собственных соображений, основанных на личной практике, и в применимых случаях предлагают оптимальные практические рекомендации.

2 Методы

Была определена потребность в канадской экспертной обзорной статье в этой области, поскольку у многих медицинских онкологов, занимающихся лечением многочисленных типов опухолей, часто возникают вопросы по практическому применению данных, полученных в клинических исследованиях.

По этой причине авторы организовали встречу для обсуждения этой темы, чтобы рассмотреть и выработать консенсусную точку зрения по наиболее значимым вопросам, которые задают клинические онкологи. Далее был проведен поиск и обзор соответствующих литературных источников. Данный обзор структурирован на основании клинических вопросов в качестве подзаголовков. Все авторы внесли свой вклад в написание и рецензирование данного материала.

В качестве основополагающего принципа был достигнут консенсус о том, что доказательства, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – доказательства уровня 1 – должны служить основой для принятия решений о лечении, и в этом случае они были приоритетными. Данные, получаемые в реальной клинической практике (RWE) могут дать представление о последовательности принятия решений, а также о безопасности и выживаемости в популяциях, недостаточно представленных в РКИ, однако они не могут заменить РКИ.

3 Результаты

3.1 Предпочтительная терапия HR+/HER2– распространенного рака молочной железы

3.1.1 Какова предпочтительная комбинация в первой линии терапии HR+/HER2– метастатического РМЖ?

Комбинация рибоциклиба + ИА является предпочтительным методом терапии у пациенток с HR+/HER2– распространенным раком молочной железы *de novo*, либо после рецидива распространенного заболевания, произошедшего более чем через 12 месяцев после завершения адъювантной ЭТ (либо тамоксифеном, либо ИА) по поводу более ранней стадии заболевания. Хотя общим стандартом терапии является применение любых ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА, что основано на схожем увеличении ВВП в РКИ, к настоящему времени лишь для рибоциклиба доказано преимущество в отношении ОВ в первой линии терапии.

Ингибиторы CDK4/6 изучались в комбинации с ИА для применения в первой линии терапии HR+/HER2– распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе в исследованиях PALOMA-2 (палбоциклиб + летрозол) [10, 11], MONALEESA-2 (рибоциклиб + летрозол) [12] и MONARCH-3 (абемациклиб + нестероидный ИА) [13]. Во всех 3 исследованиях были продемонстрированы значительные преимущества в отношении ВВП – первичной конечной точки. Вместе с тем, значимый прирост ОВ был продемонстрирован лишь в исследовании MONALEESA-2, где медиана ОВ составила 63,9 месяца при использовании комбинации рибоциклиба с летрозолом, по сравнению с 51,4 месяцами при получении монотерапии летрозолом (отношение рисков, 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63–0,93; $p = 0,008$) [14]. При сравнении комбинации палбоциклиба с летрозолом и монотерапии летрозолом в исследовании PALOMA-2 увеличения ОВ продемонстрировано не было (53,9 месяца и 51,2 месяца соответственно; отношение рисков, 0,956; 95% ДИ: 0,777–1,177; $p = 0,3378$) [15]. Данные ОВ в исследовании MONARCH-3 на данный момент остаются незрелыми, хотя результаты промежуточного анализа позволяют предполагать тенденцию к увеличению медианы ОВ при приеме комбинации абемациклиба с нестероидным ИА, по сравнению с монотерапией нестероидным ИА (67,1 месяца и 54,5 месяца соответственно) [16]. Результаты этих исследований обобщены в виде полных кривых ВВП и ОВ (при наличии соответствующих данных) на рисунке 1.

В популяции пациенток с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы, находящихся в пременопаузе, также предпочтительно применять комбинацию рибоциклиба с ЭТ (в дополнение к овариальной абляции/супрессии). Комбинация рибоциклиба + ЭТ в первой линии была изучена в рамках исследования MONALEESA-7, в котором принимали участие исключительно пациенты,

Статус менопаузы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОВ)			
	Пре-/пери- ^a / Пост- ^b	Медиана ВБП (месяцев)	Отношение рисков (HR) (95% доверительный интервал (ДИ))	Значение p	Медиана ВБП (месяцев)	HR (95% ДИ)	Значение p
PALOMA-2 (Палбоциклиб [PAL] + летрозол [LET] по сравнению с LET)	●	27,6 по сравнению с 14,5	0,563 (0,461–0,687)	p < 0,0001	53,9 по сравнению с 51,2	0,956 (0,777–1,177)	Не значимо
MONALEESA-2 (Рибоциклиб [RIB] + LET по сравнению с LET)	●	25,3 по сравнению с 16,0	0,568 (0,457–0,704)	p < 0,0001	63,9 по сравнению с 51,4	0,76 (0,63–0,93)	p = 0,008
MONARCH-3 (Абемациклиб [ABE] + нестероидный ингибитор ароматазы [НСИА] по сравнению с НСИА)	●	28,2 по сравнению с 14,8	0,540 (0,418–0,698)	p < 0,0001	67,1 по сравнению с 54,5	0,754 (0,584–0,974)	P = 0,0301 Промежуточный анализ
MONALEESA-7a (RIB + тамоксифен [TAM]/НСИА + гозерелин [GOS] по сравнению с TAM/НСИА + GOS)	●	23,8 по сравнению с 13,0	0,55 (0,44–0,69)	p < 0,0001	Оценить не удалось (NE) по сравнению с 40,9	0,71 (0,54–0,95)	P = 0,00973 Промежуточный анализ

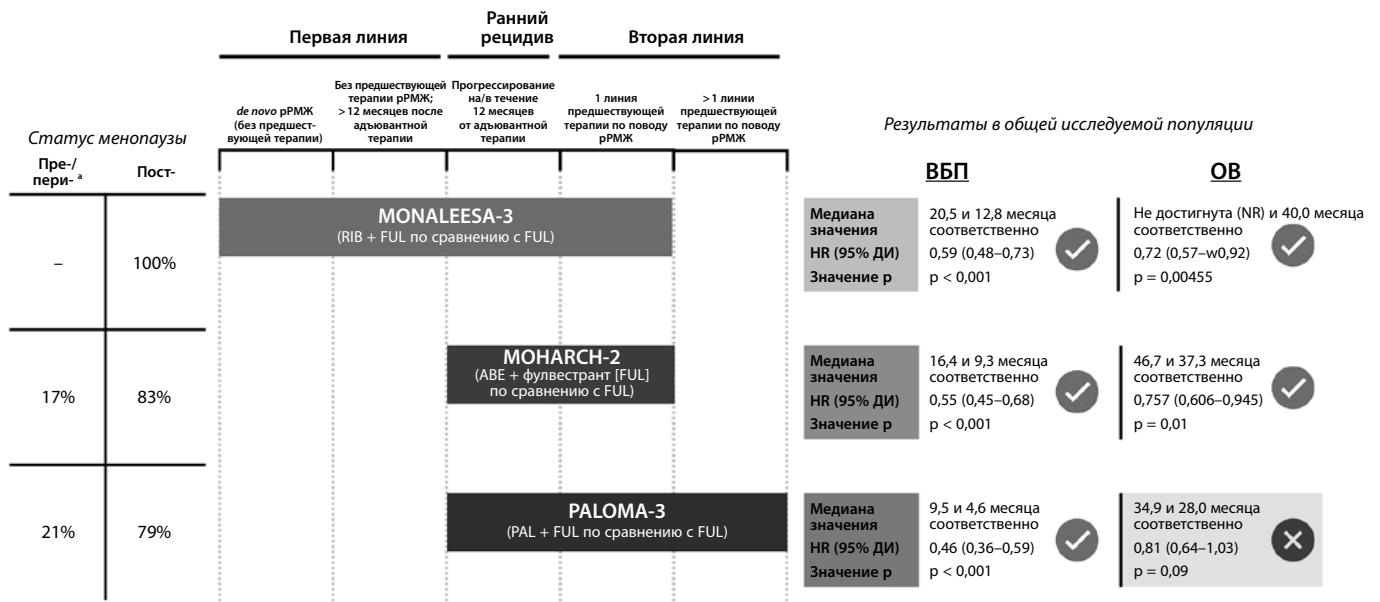
Пациенткам не проводилась предшествующая терапия по поводу распространенного рака молочной железы (pРМЖ), если не указано иное.

- a. Пациенты могли получать одну линию химиотерапии по поводу распространенного заболевания.
- b. С овариальной супрессией.
- c. Промежуточный анализ.

Рисунок 1. Обзор результатов ВБП и ОВ, полученных в исследованиях III фазы по применению ингибиторов CDK4/6 с нестероидными ИА в первой линии терапии (анализ, проведенный исследователями).

находящихся в пре-/перименопаузе. В рамках исследования было продемонстрировано значительное увеличение ВБП и ОВ, по сравнению с монотерапией ИА (результаты также обобщены на рисунке 1) [17, 18]. В то же время, как показано на рисунке 2, данные по применению абемациклиба и палбоциклиба у женщин, находящихся в пре-/перименопаузе, получены на основании подгрупповых анализов в исследованиях MONARCH-2 и PALOMA-3, где изучалась терапия второй линии, при этом число пациентов в пре-/перименопаузе составило, соответственно, 17% и 21% [19–22].

Первоначально считалось, что результаты оценки эффективности ингибиторов CDK4/6 являются обобщенными (т. е. демонстрируют «эффект класса») на основании сходных первичных результатов ВБП. Однако на сегодняшний день, когда доступны результаты оценок ОВ, целесообразно применять именно те препараты, для которых убедительно продемонстрировано увеличение ОВ. Возникает логичный вопрос: почему существуют такие различия в ОВ? Важно отметить, что медиана ОВ в контрольных группах исследований MONALEESA-2 и PALOMA-2 составила, соответственно, 51,4 и 51,2 месяца, позволяя предполагать схожесть исследуемых популяций, но при этом в терапевтических группах медиана ОВ значительно различалась (63,9 месяца и 53,9 месяца соответственно) [14, 15]. Хотя определенную роль могли сыграть и различия между этими исследованиями (например, потеря данных из анализа ОВ в PALOMA-2, различные правила прекращения исследования вследствие токсичности), эти различия также могут относиться и к характеристикам каждого конкретного ингибитора CDK4/6. Если говорить о фармакокинетике, количество свободного (не связанного) препарата, доступного для проникновения в опухолевую ткань в случае рибоциклиба более чем в 22 раза выше, чем в случае палбоциклиба (при применении в рекомендованной начальной дозе), согласно результатам исследований *in vitro* [23]. Абемациклиб и рибоциклиб более активны в отношении CDK4, чем в отношении CDK6, в то время как палбоциклиб ингибирует в равной степени как CDK4, так и CDK6 [24, 25]. Это важно, поскольку клеточные линии рака молочной железы



а. С овариальной супрессией.

Рисунок 2. Обзор результатов ВБП и ОВ, полученных в исследованиях III фазы, в которых изучались комбинации ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом для лечения HR+/HER2-распространенного рака молочной железы.

Таблица 1. Режимы первой линии терапии ER+/HER2- распространенного рака молочной железы, рассматриваемые в качестве предпочтительных согласно текущим руководствам.

ABC 5 * [30]	ESMO 2021 * [31]	NCCN (версия 3.2023) [33]
<p>Ингибитор CDK4/6 в комбинации с ЭТ (ИА или фулвестрантом)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Баллы по шкале ESMO-MCBS в версии 1.1 †: • Рибоциклиб + летрозол в первой линии (пост-): 4 • Палбоциклиб + летрозол в первой линии (пост-): 3 • Абемациклиб + ИА в первой линии (пост-): 3 • Рибоциклиб + фулвестрант в первой линии, на второй линии (пост-): 4 • Абемациклиб + фулвестрант в первой линии, на второй линии (пост-): 4 • Рибоциклиб + ЭТ терапия в первой линии (пре-): 5 	<p>Ингибитор CDK4/6 в комбинации с ЭТ (ИА или фулвестрантом):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИА предпочтительны, если не произошел рецидив на ИА или если рецидив произошел через ≥ 12 месяцев от прекращения адъювантной терапии ИА; в противном случае предпочтителен фулвестрант • Комбинации на основе ингибиторов CDK4/6 нельзя назначить вследствие сопутствующих заболеваний или функционального статуса: только ЭТ • См. значения ESMO-MCBS в столбце ABC 5 	<p>ИА + ингибитор CDK4/6</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИА + рибоциклиб (категория 1) • ИА + абемациклиб (категория 2A) • ИА + палбоциклиб (категория 2A) • Фулвестрант + ингибитор CDK4/6 • Фулвестрант + рибоциклиб (категория 1) • Фулвестрант + абемациклиб (категория 1) • Фулвестрант + палбоциклиб (категория 2A)

* В руководствах ABC и ESMO отмечается отсутствие прямых сравнений между ингибиторами CDK4/6; прямые сравнения различных исследований не представляются возможными вследствие гетерогенных критериев включения.[†] На основании представленных онлайн значений баллов по ссылке <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>, с доступом по состоянию на 1 февраля 2023 года. Для противоопухолевой терапии присваиваются, проводимой по показаниям, отличным от радикальных, значения от 1 до 5 баллов, при этом значения от 4 до 5 баллов рассматриваются как говорящие о значительной клинической пользе лечения. ИА – ингибитор ароматазы; CDK4/6 – циклин-зависимая киназа 4/6 (cyclin dependent kinase 4/6); ЭТ – эндокринная терапия; ESMO – Европейское общество клинической онкологии (European Society for Medical Oncology); MCBS – шкала выраженности клинической пользы (magnitude of clinical benefit scale); NCCN – Единая национальная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network).

больше ассоциированы с зависимостью именно от гена CDK4, в то время как у гематологических клеточных линий (т. е. потенциально связанных с развитием нейтропении или прочих отклонений гематологических показателей) описана большая зависимость от гена CDK6 [26]. Абемациклиб представляет собой наиболее мощный ингибитор CDK4/6 с наиболее низкими значениями IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования); кроме того, он в большей степени ингибирует молекулы, не являющиеся его целевыми мишенями, включая CDK1 и CDK9 [27, 28]. Эти характеристики могут играть роль в различиях в профилях нежелательных явлений (т. е. более выраженной желудочно-кишечной токсичности), отмечаемых при применении абемациклиба, а также объяснять, почему абемациклиб представляет собой единственный ингибитор CDK4/6, активный в виде монотерапии и в условиях непрерывного приема [29].

Терапия выбора по мнению авторов также соответствует текущим рекомендациям в руководствах Единой национальной онкологической сети (NCCN®), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), а также пятых международных консенсусных руководств по распространенному раку молочной железы Европейской онкологической школы (ESO) и ESMO (ABC 5): комбинации ингибитора CDK4/6 + ИА или ингибитора CDK4/6 + фулвестранта предпочтительны в качестве терапии первой линии. Рекомендации обобщены в таблице 1. Учитывая отсутствие каких-либо исследований прямого сравнения, в качестве предпочтительных режимов перечислены все ингибиторы CDK4/6. Вместе с тем, комбинации рибоциклиба + ИА в рекомендации NCCN присвоена категория 1, что обусловлено результатами ОВ, в то время как комбинациям абемациклиба + ИА и палбоциклиба + ИА присвоена категория 2A. В комбинации с фулвестрантом

рибоциклиб и абемациклиб имеют категорию 1 для применения в первой линии, а палбоциклиб + фулвестрант – категорию 2А. Аналогичным образом, комбинациям рибоциклиба + летрозолола, рибоциклиба + фулвестранта и абемациклиба + фулвестранта присвоены значения 4 по шкале клинической пользы ESMO (ESMO-MCBS) при их применении в качестве первой линии терапии у пациенток в постменопаузе, в то время как комбинации палбоциклиба + летрозолола присвоено 3 балла. Комбинации палбоциклиба с фулвестрантом присвоено 4 балла при назначении во второй линии. У пациенток в пременопаузе комбинации рибоциклиба с ЭТ присвоено 5 баллов по шкале ESMO-MCBS на первой линии, в то время как ни для одного другого ингибитора CDK4/6 баллов не присвоено, учитывая отсутствие соответствующих исследований [30–33].

3.1.2 Что делать, если у пациента произошел рецидив во время адъювантной терапии ИА или менее чем через 12 месяцев после ее завершения?

У пациенток с прогрессированием заболевания во время адъювантной терапии ИА или вскоре после ее завершения (по прошествии < 12 месяцев) («ранний» рецидив), авторы считают предпочтительным назначение комбинации рибоциклиба с фулвестрантом или абемациклиба с фулвестрантом.

У подобных пациенток заболевание может характеризоваться более агрессивным течением и/или некоторой степенью эндокринной резистентности, а также более высокой вероятностью наличия мутаций *ESR1*, при которых нарушение регуляции рецепторов эстрогена может быть более эффективным [34, 35]. Поэтому авторы считают целесообразным переходить на фулвестрант в комбинации с рибоциклибом или абемациклибом. Установлено, что ингибиторы CDK4/6 приносят весьма значительную пользу при этом клиническом сценарии.

Ингибиторы CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом изучались в исследованиях MONALEESA-3 (рибоциклиб) [36], MONARCH-2 (абемациклиб) [19] и PALOMA-3 (палбоциклиб) [21]. В каждое исследование включали пациенток, у которых произошло прогрессирование во время или в течение 12 месяцев после завершения (нео) адъювантной ЭТ (ранний рецидив), а также пациентов у которых произошло прогрессирование во время проведения ЭТ первой линии по поводу распространенного рака молочной железы; дополнительные популяции пациенток, включаемые в эти исследования, представлены на рисунке 2. Хотя ни в одном из исследований не был проведен явный анализ подгруппы раннего рецидива, информация, полученная в общей популяции и имеющиеся анализы подгрупп могут служить основанием для принятия решений о лечении в популяции пациенток с ранним рецидивом. Важно отметить, что MONALEESA-3 представляет собой единственное из исследований, в которых изучались комбинации ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом, в котором принимала участие популяция пациенток с распространенным раком молочной железы в первой линии терапии. Исследуемые популяции и достигнутые результаты обобщены на рисунке 2.

В общей популяции исследования MONALEESA-3 отмечено значительное улучшение ВВП и ОВ на терапии рибоциклибом + фулвестрантом, по сравнению с монотерапией фулвестрантом (ВВП: 20,5 месяцев и 12,8 месяца соответственно; отношение рисков, 0,59; 95% ДИ: 0,48–0,73; $p < 0,001$; ОВ: не достигнута и 40,0 месяца соответственно; отношение рисков, 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,92; $p = 0,00455$). Эти результаты сохранились и в подгруппе пациенток с ранними рецидивами + вторая линия (ВВП: 0,565, 95% ДИ: 0,438–0,744; ОВ: 40,2 месяца и 32,5 месяца соответственно; отношение рисков, 0,73; 95% ДИ: 0,53–1,00). Данные только по пациенткам с ранними рецидивами не доступны [36, 37].

В общей популяции исследования MONARCH-2 отмечено значительное улучшение ВВП и ОВ на терапии абемациклибом + фулвестрантом, по сравнению с монотерапией фулвестрантом (ВВП: 16,4 месяца и 9,3 месяца соответственно; отношение рисков, 0,55; 95% ДИ: 0,45–0,68; $p < 0,001$; ОВ: 46,7 месяца и 37,3 месяца соответственно; отношение рисков, 0,757; 95% ДИ: 0,606–0,945; $p = 0,01$). Улучшение

было подтверждено и у пациенток с первичной резистентностью к ЭТ (т. е. с рецидивом во время первых 2 лет [нео]адьювантной ЭТ или прогрессированием во время первых 6 месяцев ЭТ первой линии по поводу распространенного рака молочной железы; ВВП: отношение рисков, 0,454; 95% ДИ: 0,306–0,674; ОВ: 0,686; 95% ДИ: 0,451–1,043). Вместе с тем, эти результаты не стратифицировались в зависимости от того, имела ли место резистентность к ЭТ при проведении (нео)адьювантной терапии (т. е. ранний рецидив) или терапии по поводу метастатического заболевания [19, 20].

В исследование PALOMA-3 включали пациенток с распространенным раком молочной железы, у которых произошло прогрессирование заболевания после предшествующей ЭТ, проводимой в (нео)адьювантном режиме или по поводу метастатического заболевания, включая пациенток, ранее получавших химиотерапию. Хотя конечная точка ВВП была достигнута (9,5 месяца и 4,6 месяца; отношение рисков, 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59; $p < 0,0001$) [21], статистически значимых различий в ОВ при сравнении комбинации палбоциклиба + фулвестранта и монотерапии фулвестрантом выявлено не было (34,9 месяца и 28,0 месяца соответственно; отношение рисков, 0,81; 95% ДИ: 0,64–1,03; $p = 0,09$) [22]. Таким образом, анализы по подгруппам сами по себе не позволяют сделать однозначных выводов, но могут использоваться лишь в качестве основания для формирования гипотез.

Согласно практике авторов исследования, если у пациента произошел ранний рецидив, но имеется не более 2 метастатических очагов, ограниченных костной тканью, рибоциклиб или абемациклиб можно применять в комбинации с другим ИА, вместо фулвестранта. Такой подход обусловлен прагматическими факторами, в частности, такими, как предпочтительность перорального приема над внутримышечными инъекциями, а также потенциальные финансовые последствия перевода на фулвестрант в комбинации с ингибитором CDK4/6.

3.1.3 В каких ситуациях следует вместо предпочтительной терапии применять альтернативные режимы?

В некоторых ситуациях вместо комбинации рибоциклиба + ИА может оказаться целесообразным назначение альтернативных режимов. Пациентам следует назначать ингибитор CDK4/6, отличный от рибоциклиба, если затруднен доступ к проведению электрокардиографии (ЭКГ), при неудовлетворительном соблюдении пациенткой режима электрокардиографического мониторинга, или при невозможности внесения изменений в сопутствующие препараты, которые могут также вызывать удлинение интервала QTc. В подобных случаях предпочтительнее использовать абемациклиб, поскольку он продемонстрировал убедительную тенденцию к увеличению ОВ по результатам промежуточного анализа MONARCH-3. Если доступ к абемациклибу не представляется возможным или при неприемлемой потенциальной токсичности целесообразным выбором представляется палбоциклиб, учитывая его преимущество в отношении ВВП, хотя и при отсутствии доказанного увеличения ОВ.

В некоторых случаях назначение комбинации ингибитора CDK4/6 + ИА не представляется возможным. Проблема может заключаться в препаратах, значительно влияющих на метаболизм CYP3A4; перед началом их применения лекарственная терапия должна быть рассмотрена фармакологами, специализирующимися в онкологической практике. Кроме того, пациенткам, которые не могут или не желают соблюдать требования по мониторингу, применимые при приеме ингибиторов CDK4/6 (например, вследствие места проживания или иных особенностей), возможно, целесообразнее назначить альтернативную терапию [38, 39], в особенности – фулвестрантом, если у них имеются только лишь костные метастазы [3, 40]. Вместе с тем, учитывая впечатляющие долгосрочные преимущества терапии ингибиторами CDK4/6, авторы все же рекомендуют предлагать предпочтительный вид терапии, при соблюдении надлежащих мер предосторожности.

Помимо указанных выше ситуаций, необходимо учитывать и противопоказания, отраженные в инструкциях по медицинскому применению соответствующих

препаратов. В качестве противопоказаний к назначению абемациклиба, палбоциклиба и рибоциклиба указана гиперчувствительность к препарату или любому из вспомогательных компонентов, входящих в состав лекарственной формы [41–43]. В инструкции по медицинскому применению рибоциклиба, кроме того, в качестве противопоказаний указывается наличие врожденного синдрома удлинения интервала QT в отсутствие лечения, интервала QTcF ≥ 450 мс исходно, а также наличие значительного риска удлинения интервала QTc [43].

3.1.4 Какое фенотипирование или какие тесты на мутации следует проводить при прогрессировании заболевания?

В тех случаях, когда это практически осуществимо, авторы рекомендуют проводить биопсию при постановке диагноза метастатического заболевания, с целью повторного уточнения фенотипа (по ER, PR и HER2). Авторы рекомендуют проводить количественную оценку статуса HER2 с помощью иммуногистохимии (ИГХ), а не ограничиваясь только лишь качественной оценкой наличия либо отсутствия амплификации.

В случае раннего рецидива заболевания может потребоваться анализ на наличие мутаций *ESR1* в метастатических очагах, в особенности – если рассматривается вопрос о назначении терапии на основе ингибиторов ароматазы. В исследованиях SoFEA и EFECT проводилось сравнение фулвестранта и эксеместана во второй линии лечения у пациенток с распространенным HR+ раком молочной железы, ранее перенесших прогрессирование заболевания на нестероидном ИА. Объединенный анализ показал, что исходно у 30% пациенток имелся положительный статус по мутациям *ESR1*, наличие которых коррелировало с более низкими значениями ВБП. Вместе с тем, среди пациенток с мутацией в гене *ESR1* наблюдалась значительно более высокая ВБП на фоне терапии фулвестрантом, по сравнению с эксеместаном (3,9 месяца и 2,4 месяца; отношение рисков, 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,89; $p = 0,01$) [35].

Мониторинг мутаций *ESR1* важен, поскольку раннее начало специфического воздействия на эту мишень благодаря переходу с ИА на фулвестрант может принести клиническую пользу. В открытом исследовании III фазы PADA-1 у пациенток с HR+/HER2- РМЖ, получавших палбоциклиб + ИА, проводился мониторинг на предмет повышения уровня мутаций *ESR1* в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), и они были рандомизированы либо в группу продолжения текущей терапии, либо в группу перевода на палбоциклиб (в той же дозе) в комбинации с фулвестрантом. Медиана ВБП была значительно выше у пациенток, перешедших на палбоциклиб + фулвестрант, по сравнению с пациентками, продолжавшими первоначальную терапию (11,9 месяца и 2,7 месяца соответственно; отношение рисков, 0,61; 95% ДИ: 0,43–0,86; $p = 0,0040$) [44]. Вместе с тем, это не обязательно говорит о необходимости определения цоДНК в рутинной клинической практике. Следует отметить, что в США для лечения HR+/HER2- распространенного или метастатического рака молочной железы с положительным статусом по мутациям *ESR1* после прогрессирования заболевания, произошедшего после по крайней мере одной линии ЭТ, зарегистрирован элацестрант, при этом в руководствах NCCN рекомендуется, чтобы до его назначения была проведена одна линия терапии, содержащая ингибиторы CDK4/6 [33].

Кроме того, может потребоваться проведение анализа на мутации в гене *PIK3CA* – либо в метастатическом очаге, с которым связано прогрессирование заболевания, либо с использованием архивного образца ткани (поскольку, как правило, этот статус не меняется при прогрессировании заболевания), чтобы учитывать при дальнейшем выборе лечения возможность фулвестранта в комбинации с алпеллисибом [31] либо возможность участия в клинических исследованиях более новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы АКТ [45].

Высокая микросателлитная нестабильность (MSI) при ER+ метастатическом раке молочной железы встречается редко, при этом роль MSI и мутационной нагрузки

опухоли (ТМВ) в принятии решений о назначении иммунотерапии остается неясной. Прочие мутации (например, *ERBB2*, *AKT1*, *MYC*, *CCND1*) могут говорить о неблагоприятном прогнозе, хотя в имеющихся руководствах не рекомендуется рутинное проведение этих тестов, поскольку наличие этих мутаций на текущий никак не влияет на выбор лечения [46]. Авторы не назначают рутинно тесты на эти мутации в своей практике. По возможности тех пациенток, которые имеют соответствующую мотивацию и соответствуют критериям отбора, следует рассматривать на предмет включения в соответствующие клинические исследования.

Хотя обсуждение терапии второй линии выходит за рамки настоящей статьи, важно отметить быстрое развитие области исследований, основанной на количественном определении экспрессии HER2, включая низкий и сверхнизкий уровни HER2. Эта информация может влиять на планирование последующих линий терапии после применения ингибиторов CDK4/6 у пациенток, отнесенных к категории низкой экспрессии HER2, учитывая эффективность трастузумаба дерукстекана в этой популяции.

На рисунке 3 приведен предлагаемый алгоритм проведения тестов на мутации.

3.1.5 Каков оптимальный подход к мониторингу пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6?

Авторы рекомендуют применять стандартный подход к мониторингу, основанный на инструкциях по медицинскому применению соответствующих препаратов, с целью обеспечения контроля над нежелательными реакциями, связанных с приемом ингибиторов CDK4/6, при необходимости приостанавливая терапию и/или снижая дозу. На рисунке 4 приведены наиболее распространенные нежелательные реакции, связанные с применением ингибиторов CDK4/6 (с частотой $\geq 20\%$ при применении какого-либо ингибитора CDK4/6 в исследованиях первой линии терапии в комбинации с нестероидным ИА, если частота превышала таковую в группе плацебо); важно, в частности, отметить отклонения гематологических параметров (т. е. нейтропению, лейкопению, анемию), отклонения биохимических показателей функции печени и диарею. При применении рибоциклиба отмечалось удлинение интервала QTc. Таким образом необходимо контролировать показатели общего клинического анализа крови, ЭКГ, функции печени и диареи. В каждой инструкции по медицинскому применению ингибиторов CDK4/6 приведены конкретные руководства по проведению мониторинга (см. таблицу 2). Например, для палбоциклиба приведены лишь рекомендации по коррекции доз при развитии гематологической токсичности (т. е. нейтропении) и по негематологическим проявлениям токсичности в целом; в то же время в инструкциях по медицинскому применению абемациклиба и рибоциклиба содержится конкретные рекомендации по коррекции доз при развитии гематологической токсичности, гепатотоксичности и интерстициального поражения легких (ИПЛ)/пневмонита, в числе прочих (они описаны в таблице S1) [41–43]. Авторы рекомендуют применять упрощенный подход к организации мониторинга, описанный ниже и обобщенный на рисунке 5.

- Контроль общего клинического анализа крови

Контроль общего клинического анализа крови следует проводить до начала терапии ингибиторами CDK4/6, раз в 2 недели на протяжении первых 2 циклов, в начале каждого из следующих 2–4 циклов, а далее – по клиническим показаниям (например, после возобновления ранее прерванной терапии при разрешении нейтропении). Если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ниже $1000/\text{мм}^3$ (при нейтропении степени 3 [47]), терапия прерывается до тех пор, пока уровни не восстановятся до значения $1000/\text{мм}^3$, и на следующем цикле препарат принимается в той же дозе. Если уровень снизится до значений ниже $1000/\text{мм}^3$ повторно, либо до значений ниже $500/\text{мм}^3$ в любой момент времени – терапия останавливается до тех пор, пока уровни не повысятся до $1000/\text{мм}^3$, после чего

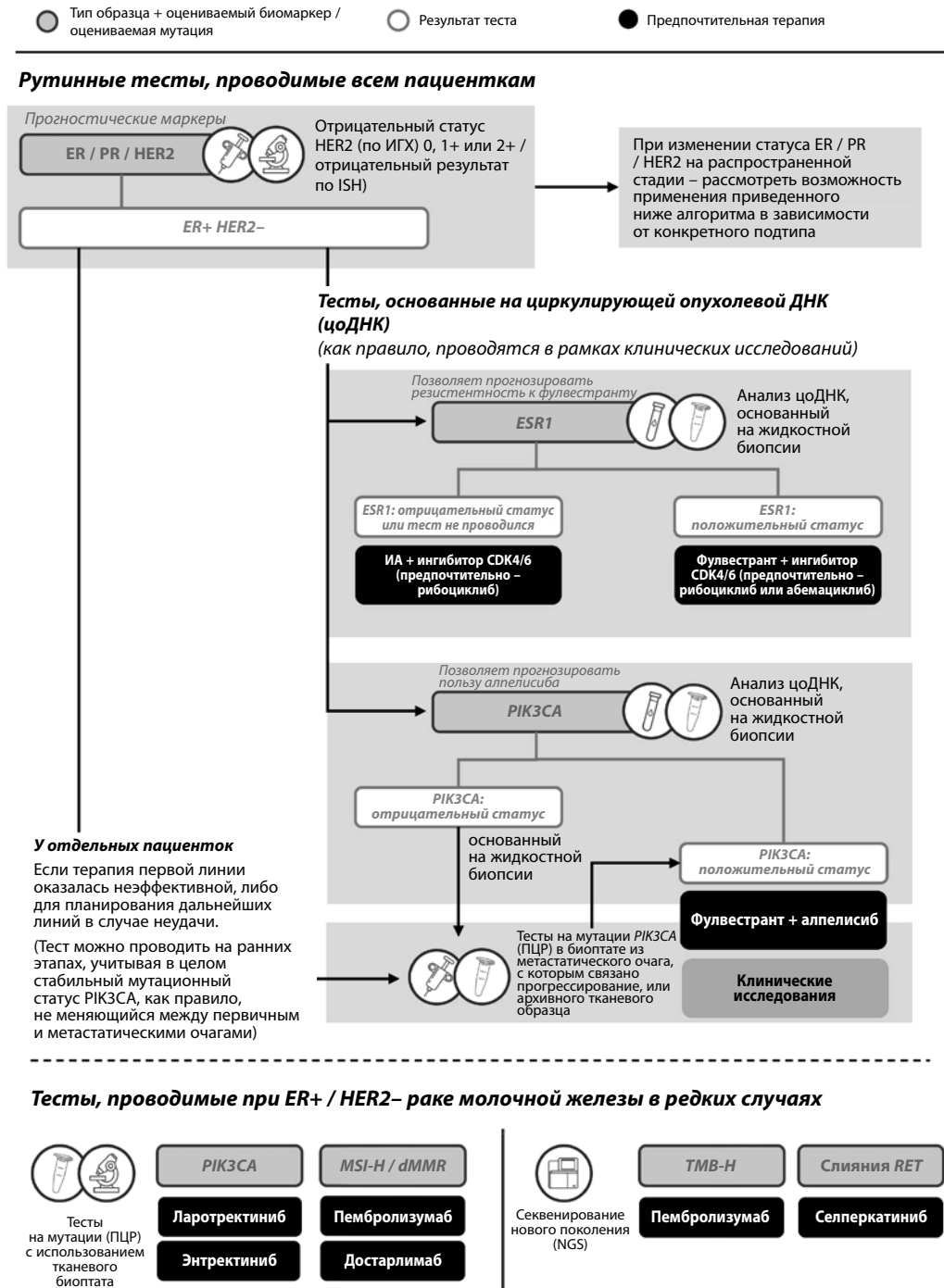
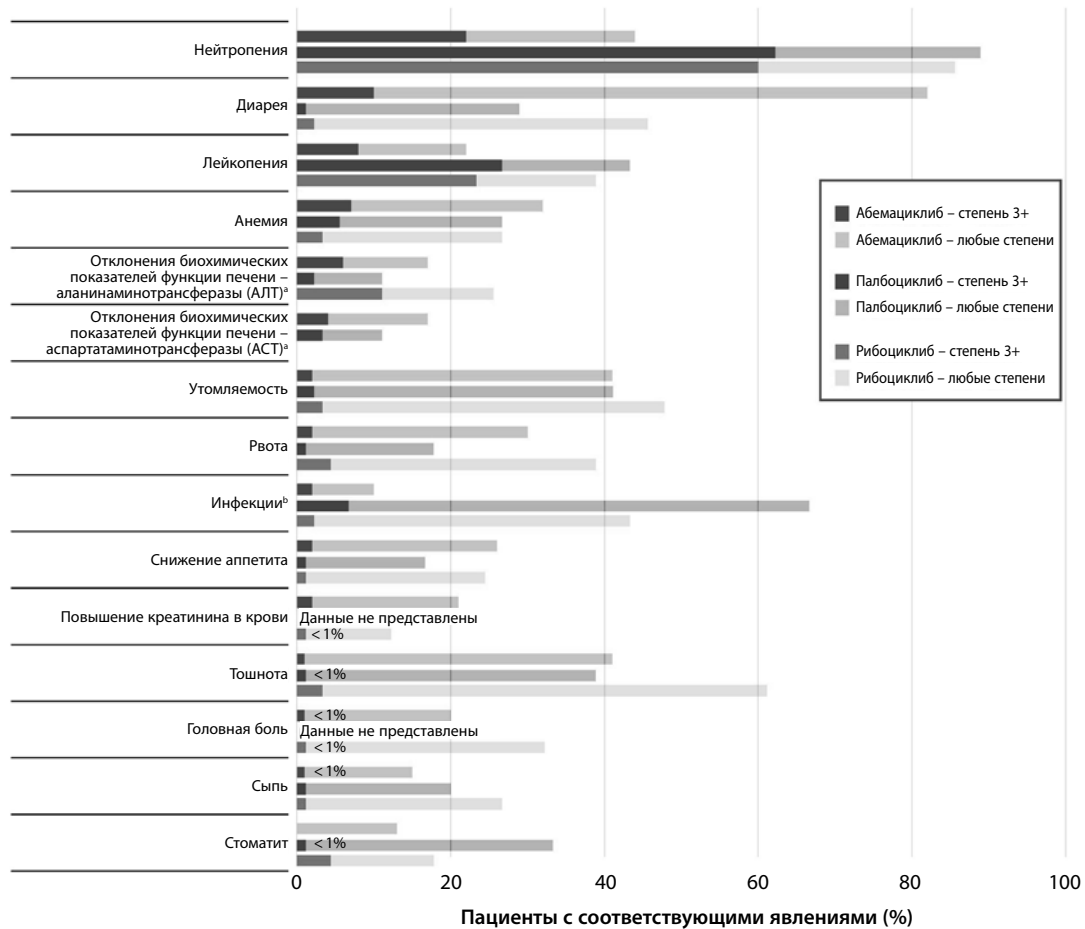


Рисунок 3. Проведение тестов на мутации при постановке диагноза распространенного/ метастатического заболевания.

препарат возобновляется со снижением дозы на один уровень. Многие опытные клиницисты предпочитают продолжать терапию ингибиторами CDK4/6, даже если АЧН несколько ниже 1000/мм³. У некоторых пациенток можно также проводить коррекцию интервалов между циклами.

Фебрильная нейтропения, определяемая как нейтропения степени 3, сопровождающаяся одиночным эпизодом лихорадки > 38,3°C, либо стойким повышением



- а. Для рибоциклиба приведены комбинированные данные по отклонениям биохимических показателей функции печени – как АЛТ, так и АСТ.
 б. Обобщена частота отдельных типов инфекций, возникающих с наибольшей частотой – для всех степеней (степени 3+) применительно к абемациклибу (инфекций с поражением легких: 7% [2%]; инфекций верхних дыхательных путей: 10% [0]) и рибоциклибу (инфекций верхних дыхательных путей: 39% [2%]; инфекций мочевых путей: 19% [1%]).

Рисунок 4. Частота наиболее распространенных нежелательных реакций, согласно инструкциям по медицинскому применению соответствующих препаратов, у пациенток с распространенным раком молочной железы, получающих ингибиторы CDK4/6 в комбинации с нестероидными ИА.

температуры выше 38°C на протяжении более 1 часа [47], отмечалась у 1–3% пациенток, получавших ингибиторы CDK4/6 [41–43]. В подобных случаях прием препарата следует остановить и провести обследование пациента на предмет наличия клинических проявлений инфекции. Пациенткам следует дать указания безотлагательно сообщать о случаях лихорадки в свой онкологический центр.

- Электrokардиограмма

Кардиоонкология представляет собой относительно новую дисциплину. Согласно Европейскому обществу кардиологов (European Society of Cardiology), «Основополагающая задача кардиоонкологической дисциплины состоит в том, чтобы позволить онкологическим пациентам получать наилучшие из возможных видов противоопухолевой терапии безопасным образом, минимизируя проявления сердечно-сосудистой токсичности подобной терапии» [48]. Многие канадские онкологические центры

Таблица 2. Мониторинг согласно рекомендациям из инструкций по медицинскому применению соответствующих препаратов.

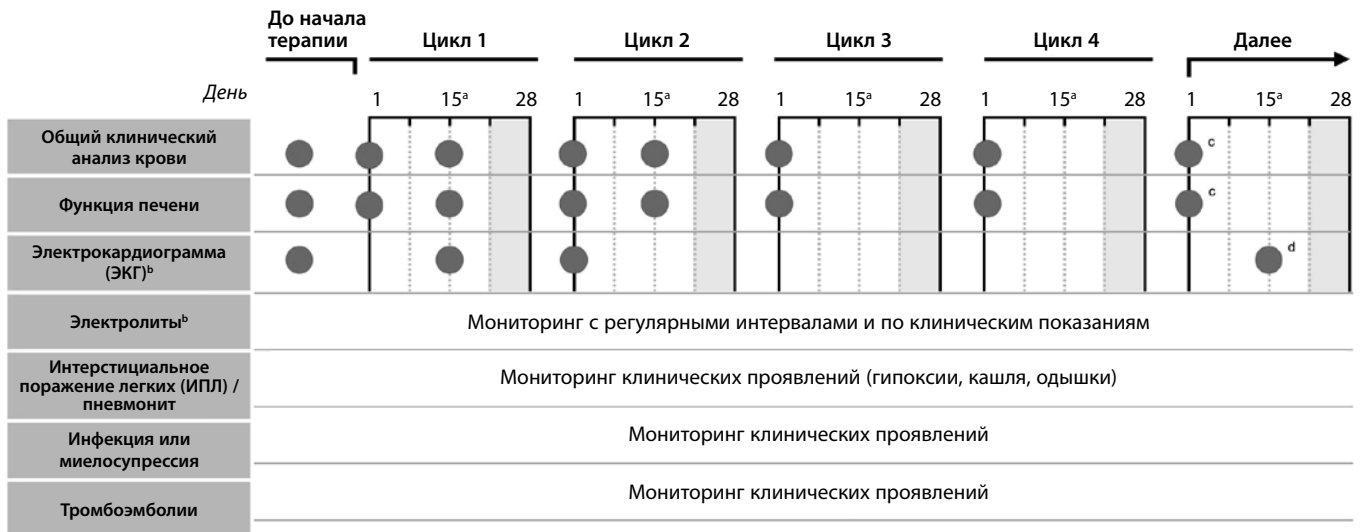
	Абемациклиб [41]	Палбоциклиб [42]	Рибоциклиб [43]
Общий клинический анализ крови	До начала терапии	До начала терапии	До начала терапии
	Раз в 2 месяца в течение месяцев 1, 2 Раз в месяц в течение месяцев 3, 4 По клиническим показаниям	День 15 на циклах 1, 2 По клиническим показаниям	Раз в 2 месяца на циклах 1, 2 В начале циклов 3–6 По клиническим показаниям
Функция печени	До начала терапии	Мониторинг признаков гепатотоксичности	До начала терапии
	Раз в 2 месяца в течение месяцев 1, 2 Раз в месяц в течение месяцев 3, 4 По клиническим показаниям		Раз в 2 месяца на циклах 1, 2 В начале циклов 3–6 По клиническим показаниям
ИПЛ/пневмонит	Проводить мониторинг на предмет симптоматики со стороны легких, соответствующую картине ИПЛ/пневмонита (гипоксии, кашля, одышки)		
ЭКГ	-	-	До начала терапии День 15 цикла 1 Начало цикла 2
			С регулярными интервалами в равновесном состоянии (примерно на день 14 цикла) и по клиническим показаниям
Электролиты	-	-	До начала терапии С регулярными интервалами и по клиническим показаниям
Инфекция или миелосупрессия	Мониторинг клинических проявлений		
Тромбоэмболии	Мониторинг клинических проявлений	-	Мониторинг клинических проявлений у пациенток, относящихся к категории риска

ЭКГ – электрокардиограмма; ИПЛ – интерстициальная болезнь легких.

интегрировали работу кардиоонкологических команд в свою онкологическую клиническую практику.

Согласно инструкциям по медицинскому применению препаратов, терапия рибоциклибом должна проводиться в условиях мониторинга ЭКГ. В исследовании MONALEESA-3 случаи отмены терапии вследствие удлинения QTcF имели место у 0,6% пациенток, получавших рибоциклиб в комбинации с фулвестрантом [36]. В других исследованиях отдельно частота отмены терапии по этой причине не приводится, но в исследовании MONALEESA-2 у 11 пациенток (3,3%) в группе рибоциклиба имелся по крайней мере 1 эпизод увеличения средней длительности интервала QTcF более 480 мс после исходного измерения – включая 1 пациентку с исходно имевшимися кардиологическими отклонениями, а также 6 пациенток, у которых степень увеличения от исходных значений превысила 60 мс. В большинстве этих случаев удалось продолжить терапию (рибоциклибом в дозе 600 мг) без прерывания [12]. В совокупности в исследованиях III фазы у 1,4% пациенток, получавших рибоциклиб, имели место случаи прерывания терапии, снижения доз или отмены [49].

Эксперты в данной области частот рекомендуют применять единый подход ко всем ингибиторам CDK4/6. Исходя из руководств, разработанных для рибоциклиба, следует проводить исходную запись ЭКГ до начала терапии (QTcF при этом должен составлять < 450 мс), на 14-й день первого цикла, в начале второго цикла, а также, по усмотрению исследователя, примерно на 14-й день цикла или в ближайшие от него дни. Аналогичным образом, следует проводить измерение уровней



^a Инструкции по медицинскому применению соответствующих препаратов несколько различаются по следующим аспектам: выбор конкретного времени проведения оценок посередине цикла (например, мониторинг в день 14, 15, либо раз в 2 недели; продолжение на протяжении 2 или 4 циклов после первоначальных 2)

^b Основано на инструкции по медицинскому применению рибоциклиба.

^c Можно продолжать день 1 циклов 5–6 или по клиническим показаниям.

^d С регулярными интервалами (примерно на день 14 цикла) и по клиническим показаниям.

Рисунок 5. Рекомендуемый подход к мониторингу при проведении терапии ингибиторами CDK4/6.

электролитов в сыворотке до начала терапии и с регулярными интервалами на всем ее протяжении, осуществляя коррекцию выявленных отклонений перед началом или возобновлением терапии. Кроме того, следует применять стандартизированный подход к оценке всех сопутствующих препаратов, чтобы обеспечить отсутствие риска удлинения интервала QTc [42].

В случае значений QTcF выше 480 мс либо повторных результатов измерения QTcF от 481 мс или выше (включая эпизоды измерения > 500 мс), следует прервать терапию до тех пор, пока удлинение не снизится до менее 481 мс, после чего терапия возобновляется со снижением дозы на один уровень. В случаях пируэтной желудочковой тахикардии по типу Torsade de Pointes, полиморфной желудочковой тахикардии, необъяснимых синкопальных эпизодов или клинических проявлений, говорящих о серьезных нарушениях ритма сердца, терапию следует окончательно отменить.

При исходном наличии факторов риска развития пируэтной желудочковой тахикардии по типу Torsade de Pointes, проведение сопутствующей терапии препаратами, удлиняющими интервал QTc, либо при выявлении удлинения QTc во время терапии рибоциклибом рекомендуется проводить более частый мониторинг [43].

- Анализ биохимических показателей функции печени

Как и общий клинический анализ крови, биохимические показатели функции печени – включая уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина – следует проводить до начала терапии, раз в 2 недели на протяжении первых 2 циклов, в начале следующих 2–4 циклов, а далее – по клиническим показаниям. Если уровни АСТ и/или АЛТ повторно/стойко составляют > 3–5 от верхних границ нормы (ВГН) или > 5–20 × ВГН когда-либо, в отсутствие повышенный билирубина до уровней выше 2 × ВГН – возобновить терапию до тех пор, пока уровни не снизятся до ≤ 3 × ВГН, после чего возобновить препарат со снижением дозы на один уровень. Если уровни АСТ и/или АЛТ превышают 20 × ВГН или билирубин

превышает $2 \times \text{ВГН}$ в отсутствие холелитиаза, терапию следует отменить. Рекомендации по мониторингу основаны на инструкциях по медицинскому применению абемациклиба и рибоциклиба.

- Диарея

При первом признаке диареи следует начать стандартную терапию по этому поводу (например, прием лоперамида, с увеличением объема потребляемой жидкости). Если увеличение количества стула до 4–6 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем не уменьшится до менее чем 4 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем в течение 24 ч, следует приостановить терапию до разрешения данного явления, после чего возобновить ее без снижения дозы. Если после возобновления терапии, несмотря на максимальный объем поддерживающих мероприятий, диарея отмечается вновь, либо при увеличении числа стула до значений, превышающих исходное на ≥ 7 за сутки, либо в случае госпитализации или последствий, представляющих угрозу для жизни, следует приостановить терапию до тех пор, пока токсичность не разрешится, после чего возобновить уже со снижением дозы на один уровень. Рекомендации по мониторингу основаны на инструкции по медицинскому применению абемациклиба [41, 47]. В условиях реальной практики пациенты могут счесть хроническую диарею степени 1 неприемлемой, в связи с чем целесообразным подходом может оказаться снижение дозы препарата [41]. К счастью, тахифилаксия часто развивается в течение первых 2–3 недель.

- Прочие соображения

Имели место случаи интерстициального заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонита; у пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6, следует проводить мониторинг соответствующей симптоматики со стороны легких, включающей гипоксию, кашель и одышку. В случаях ИЗЛ/пневмонита, сопровождающихся симптоматикой (степени 2), следует приостановить терапию до тех пор, пока симптоматика не разрешится, после чего возобновить ее со снижением дозы на один уровень. При тяжелом ИЗЛ/пневмоните следует отменить ингибитор CDK4/6. Рекомендации по мониторингу основаны на инструкции по медицинскому применению рибоциклиба. В инструкции по медицинскому применению абемациклиба рекомендации в целом соответствуют этому принципу с оговоркой, что прерывание терапии/коррекция дозы требуется лишь при сохранении и рецидивировании токсичности степени 2, не разрешающейся в условиях максимального проведения поддерживающих мероприятий в течение 7 суток.

У пациенток с риском развития тромбоемболических явлений следует проводить тщательный мониторинг во время терапии. В случаях тромбоемболических явлений 3 или 4 степени следует приостановить терапию и провести надлежащее лечение, возобновляя прием ингибитора CDK4/6 лишь после стабилизации клинического состояния пациента. Рекомендации по мониторингу основаны на инструкции по медицинскому применению абемациклиба.

Кроме того, возможно, целесообразно проводить мониторинг появления болезненных участков в ротовой полости/развития стоматита, что может быть признаком инфекции. При других проявлениях токсичности в целом, при степенях 1 и 2 коррекции дозы не требуется. При токсичности степени 3 или 4 на терапии абемациклибом или рибоциклибом следует приостановить ее до тех пор, пока она не разрешится, после чего возобновлять со снижением дозы на один уровень. При проявлениях токсичности степени 3 на терапии рибоциклибом, следует приостановить терапию до тех пор, пока токсичность не разрешится, после чего возобновлять ее в той же дозе (при первом эпизоде) или со снижением дозы на один уровень (при рецидивирующем эпизоде); при проявлениях токсичности степени 4 рибоциклиб следует отменить.

Установлено, что мониторинг циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) позволяет выявить прогрессирование заболевания задолго до радиологических оценок – вне

зависимости от того, достигнут ли ответ на терапию ингибитором CDK4/6 [50]. На сегодняшний день отсутствуют доказательные данные, которые позволяли бы утверждать, что раннее изменение терапии привело бы к улучшению долгосрочных результатов. На сегодняшний день государственное финансирование для проведения подобных исследований отсутствует.

3.2 *Особые популяции*

3.2.1 Что можно сказать о предпочтительной терапии у функционально сохраненных пожилых пациенток?

В практике авторов возраст не является фактором, влияющим на выбор терапии первой линии при HR+/HER2- распространенном раке молочной железы. Важнее, чем возраст, оценивать сохранность (или снижение) функционального статуса. Пожилой пациентке с функциональным статусом 0–1 по классификации Восточной объединённой онкологической группы (ФС по ECOG), рассматриваемой в качестве «функционально сохраненной», следует назначать стандартную терапию комбинацией ингибитора CDK4/6 с ИА. В большинстве случаев предпочтительным ингибитором CDK4/6 для применения в комбинации с ИА является рибоциклиб, что основано на всей совокупности доказательных данных (по ВВП, ОВ и качеству жизни). Возможным исключением из данного подхода могут оказаться ситуации, в которых ожидаемая продолжительность жизни пациента ограничена, и в подобных случаях проведение эндокринной монотерапии может оказаться предпочтительным вариантом.

К числу инструментов, используемых для оценки функциональной сохранности пациента, можно отнести шкалу CARG (Cancer and Aging Research Group – Группы изучения онкологических заболеваний и старения; эта шкала валидирована в качестве инструмента, позволяющего прогнозировать токсичность химиотерапии) [51], VES-13 (Vulnerable Elders Survey – опросник для уязвимых пожилых пациенток) [52], CGA (comprehensive geriatric assessment – инструмент комплексной гериатрической оценки) [53], шкалу Geriatric-8 [54], Гронингенскую шкалу снижения функционального статуса [55] и клиническую шкалу снижения функционального статуса [56] (см. таблицу 3), однако ни один из этих инструментов не валидирован в качестве метода, позволяющего прогнозировать токсичность ингибиторов CDK4/6 или результаты их применения.

В некоторых случаях могут приниматься решения о том, чтобы использовать для начала терапии у пациенток со сниженным функциональным статусом более низкую дозу ингибитора CDK4/6. Подобные решения могут основываться как на опыте, так и на интуиции, а не на каких-либо конкретных доказательных данных. У таких пациенток подобный подход представляется целесообразным, однако его не следует рассматривать в качестве стандартной практики, применяемой ко всем пожилым пациенткам. Более того, следует предпринять попытки повысить дозу до стандартной.

В исследовании AMALEE продемонстрировано, что использование более низкой начальной дозы рибоциклиба (400 мг раз в сутки внутрь на протяжении 3 недель, с 1 неделей без препарата) не уступало обычной дозе (600 мг раз в сутки внутрь на протяжении 3 недель, с 1 неделей без препарата), при этом динамика интервала QTcF от исходных значений была менее выраженной [58].

В объединенном анализе исследований II/III фазы PALOMA оценивались гематологические нежелательные явления после снижения дозы палбоциклиба с 125 мг до 100 мг (в сутки, внутрь, на протяжении 3 недель, с последующей 1 неделей без приёма препарата). Приём препарата в сниженной дозе позволял уменьшить как частоту, так и тяжесть гематологических нежелательных явлений. Большинство случаев снижения доз имели место в течение первых 3 месяцев терапии палбоциклибом. В рамках этого анализа оценка эффективности не проводилась [59].

В ретроспективном одноцентровом исследовании с использованием данных медицинских карт проводилась оценка эффекта снижения интенсивности дозирования

Таблица 3. Формат и клиническая ценность инструментов, используемых для оценки снижения функционального статуса.

Инструмент	Формат	Клиническая ценность
CARG [57]	Оценка проводится врачом; охватывает 11 клинических параметров	Используется для оценки риска токсичности у гериатрических пациенток, получающих химиотерапию
VES-13 [52]	Оценка проводится пациентом; охватывает 13 функциональных аспектов	Позволяет выявить уязвимых пожилых пациенток с повышенным риском смерти или функционального ухудшения в течение последующих 2 лет
CGA [53]	Оценка проводится врачом; охватывает функциональный статус, сопутствующие заболевания, полипрагмазию, когнитивную функцию, психологический статус, социальную поддержку и питание	Используется для выявления изменений, потенциально поддающихся лечению, с целью улучшения клинических результатов
Geriatric-8 [54]	Оценка проводится врачом; инструмент скрининга по 8 пунктам	Данный инструмент специфичен для онкологических пациенток; оценка проводится быстро (за 5 минут)
Groningen [55]	Оценка проводится пациентом; самостоятельная оценка по 15 пунктам	Отражает текущие проблемы, актуальные в повседневной жизни пациента
Клиническая шкала снижения функционального статуса [56]	Оценка проводится врачом; на основании наблюдения и клинической интерпретации (не является опросником)	Данный инструмент не является специфичным для онкологии; требуется клиническая интерпретация

на протяжении первых 12 недель терапии палбоциклибом. У пациенток с низкой интенсивностью дозирования (что определялось как приём < 80% назначенных доз) отмечалась значительно более низкая 12-недельная ВБП, по сравнению с пациентками с высокой интенсивностью дозирования (которая определялась как приём > 80% назначенных доз). По прошествии 36 недель тенденция оставалась такой же, хотя статистически не значимой [60].

В отношении многих таргетных препаратов в онкологии не отмечалось ухудшения эффективности при снижении доз по поводу токсичности. Вместе с тем, это не означает, что начало терапии всех пациенток с более низких доз принесёт ожидаемую пользу. Токсичность может выступать в качестве маркера фармакокинетики. В своей практике авторы стараются у всех пациенток начинать терапию в рекомендованных дозах; однако в некоторых случаях можно начать терапию в более низких дозах, исходя из соображений переносимости, после чего всё же постараться выйти на стандартные дозы.

3.2.2 Какая терапия предпочтительна у пациенток с висцеральными метастазами?

Исторически сложилось мнение, что при наличии висцеральных метастазов HR+/HER2- распространенного рака молочной железы требуется химиотерапия. Вместе с тем, наилучшим подходом к лечению эндокринно-чувствительного РМЖ является именно ЭТ, с ингибиторами CDK4/6 или без них, а не химиотерапия [30]. Популяции, включённые во все ключевые исследования первой линии терапии, содержали около 50% пациенток с висцеральными метастазами, и в этой популяции было продемонстрировано значительное увеличение ВБП (см. табл. 4). Кроме того, в сетевом метаанализе проводилось сравнение значений отношения рисков для ВБП при применении комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ, только ЭТ и химиотерапии. Ни один из режимов, содержащих химиотерапию – с добавлением таргетного препарата или без него – не позволил добиться значительного увеличения ВБП, по сравнению с комбинацией ингибиторов CDK4/6 с ЭТ [61].

В редких случаях у пациента может развиваться висцеральный криз, определяемый как тяжёлая дисфункция органов с быстрым прогрессированием заболевания, сопровождающимся недостаточностью тех или иных органов [30]. Подобные случаи встречаются редко и требуют наиболее быстродействующей терапии [30]. Учитывая недавно полученные доказательные данные по применению ингибиторов CDK4/6 по поводу агрессивных форм распространённого заболевания, неясно, превосходит ли химиотерапия комбинацию ЭТ с ингибитором CDK4/6; вместе с тем, в тех случаях, когда применяется химиотерапия, следует рассматривать вопрос о двухкомпонентных комбинациях.

В исследовании RIGHT Choice проводилось сравнение комбинации рибоциклиба + ИА с комбинированной химиотерапией по выбору исследователя (доцетаксел + капецитабин; паклитаксел + гемцитабин; или капецитабин + винорелбин) у женщин в пре-/перименопаузе с агрессивным HR+/HER2- распространённым раком молочной железы [62]. Примерно у 60% включённых пациенток диагноз был поставлен уже на распространённой стадии (т. е. *de novo*), примерно у 60% пациенток имелись висцеральные метастазы с симптоматикой, и примерно у половины пациенток исходно имелся версий криз. В популяции пациенток с агрессивным течением заболевания применение комбинации рибоциклиба + ИА в первой линии терапии позволило добиться статистически значимого увеличения ВВП примерно на 1 год, по сравнению с комбинированной химиотерапией (медиана ВВП составила 24 месяца и 12,3 месяца соответственно; отношение рисков, 0,54; 95% ДИ: 0,36–0,79). Частота объективного ответа (ЧОО) и время до ответа при применении комбинации рибоциклиба + ИА схожи с таковыми при проведении двухкомпонентной химиотерапии. Это исследование, возможно, не вполне отражает канадскую практику, учитывая выбор режимов двухкомпонентной химиотерапии в группе сравнения.

Ранее в данном обзоре были представлены соображения, в силу которых комбинация ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом представляет собой предпочтительный выбор терапии при ранних рецидивах – у пациенток с рецидивом в виде распространённого заболевания во время адъювантной ЭТ или менее чем через год после её завершения. Некоторые клиницисты могут предпочитать использовать для лечения ранних рецидивов химиотерапию на протяжении 1–2 циклов, с целью быстрого достижения ответа, после чего переходят на комбинацию фулвестранта с ингибиторами CDK4/6. Подобная практика не основана на каких-либо конкретных доказательных данных и ни одно из ключевых клинических исследований ингибиторов CDK4/6 в первой линии терапии у женщин в постменопаузе не позволяет рекомендовать этот алгоритм, хотя определённые представления, относящийся к подобной практике, можно получить на основании исследования RIGHT Choice. Вместе с тем, в исследовании MONALEESA-7 у женщин в пре-/перименопаузе допускалось проведение одного цикла химиотерапии по поводу распространённого заболевания.

3.2.3 Каковы практические соображения в других особых популяциях, в частности, при наличии метастазов в головном мозге или у пациенток с олигометастатическим заболеванием?

Рак молочной железы с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) характеризуются неблагоприятным прогнозом. Доклинические исследования говорят о возможной активности ингибиторов CDK4/6 в ЦНС [63, 64]. В Канадской инструкции по медицинскому применению абемациклиба отмечено, что «концентрации абемациклиба и его активных метаболитов в спинномозговой жидкости сравнимы с концентрацией несвязанной формы препарата в плазме крови» [42], что позволяет предположить проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер [65]. Однако в упомянутые ранее исследования первой линии не включали пациентов с очагами в головном мозге, либо их число было слишком низким для того, чтобы можно было сделать какие-либо выводы о клинической

Таблица 4. ВБП в подгруппе участниц исследований первой линии терапии HR+/HER2-, у которых имелись висцеральные метастазы.

Исследование	Подгруппа	ВБП HR (95% ДИ)
PALOMA-2 (49% с висцеральными метастазами)	Исходная локализация метастазов	
	Висцеральные	0,63 (0,47–0,85)
	Не висцеральные	0,50 (0,36–0,70)
MONALEESA-2 (59% с висцеральными метастазами)	Метастазы в печени или лёгких	
	Да	0,561 (0,424–0,743)
	Нет	0,597 (0,426–0,837)
MONARCH-3 (53% с висцеральными метастазами)	Локализация метастазов	
	Висцеральные	0,61 (0,42–0,87)
	Только костные	0,58 (0,27–1,25)
	Прочие	0,34 (0,19–0,61)
MONALEESA-7 (57% с висцеральными метастазами)	Метастазы в печени или лёгких	
	Да	0,50 (0,38–0,68)
	Нет	0,64 (0,45–0,91)

ДИ = доверительный интервал; HR = отношение рисков (hazard ratio); ВБП = выживаемость без прогрессирования.

эффективности ингибиторов CDK4/6 у данной группы пациентов. В нерандомизированном исследовании II фазы (NCT02308020) абемациклиба изучалась частота внутричерепного объективного ответа (ЧОО) со в когортах, разделённых в зависимости от отдельных подтипов. В когорте пациенток с метастазами HR+/HER2-РМЖ в головном мозге ($n = 58$) первичная конечная точка не была достигнута (ЧОО со стороны внутричерепных очагов составила 5,2%; 95% ДИ: 0,0–10,9) [66]. Частота клинической пользы со стороны внутричерепных очагов составила 24% (95% ДИ: 13,1–35,2), а медиана ОВ – 12,5 месяца (95% ДИ: 9,3–16,4). Уменьшение размеров таргетных внутричерепных очагов при волкуметрических измерениях было отмечено у 38% пациенток. В настоящее время продолжаются проспективные исследования с целью изучения эффективности абемациклиба (NCT02308020), палбоциклиба (NCT02896335 и NCT04334330), а также абемациклиба в комбинации со стереотаксической радиохирургией, по сравнению с комбинацией палбоциклиба со стереотаксической радиохирургией и по сравнению с комбинацией рибоциклиба со стереотаксической радиохирургией (NCT04585724) в отношении метастазов в головном мозге.

Существует определённая субпопуляция пациенток с метастатическим раком молочной железы с ограниченным распространением заболевания; для этих случаев используется термин «олигометастатический» рак молочной железы [67]. Олигометастатический рак молочной железы определяется как метастатическое заболевание с ограниченным распространением, что потенциально позволяет добиться более высокой выживаемости в этой популяции [67]. Для лечения олигометастатического заболевания часто используются такие локальные подходы как оперативное вмешательство или лучевая терапия (ЛТ) [67], хотя более подробное обсуждение этих методов выходит за рамки данной публикации. Многим исследователям представляется интересным изучать комбинации системных видов терапии, таких как ингибиторы CDK4/6 с лучевой терапией по поводу олигометастатического заболевания. Ингибиторы CDK4/6 могут играть роль в механизмах репарации двуцепочечных разрывов ДНК, тем самым усиливая эффект лучевой терапии [67]. Результаты небольшого числа предварительных исследований позволяют предполагать безопасность комбинации ингибиторов CDK4/6 и лучевой терапией, в особенности – в отношении метастазов в головном мозге, при сопоставимой гематологической токсичности [67].

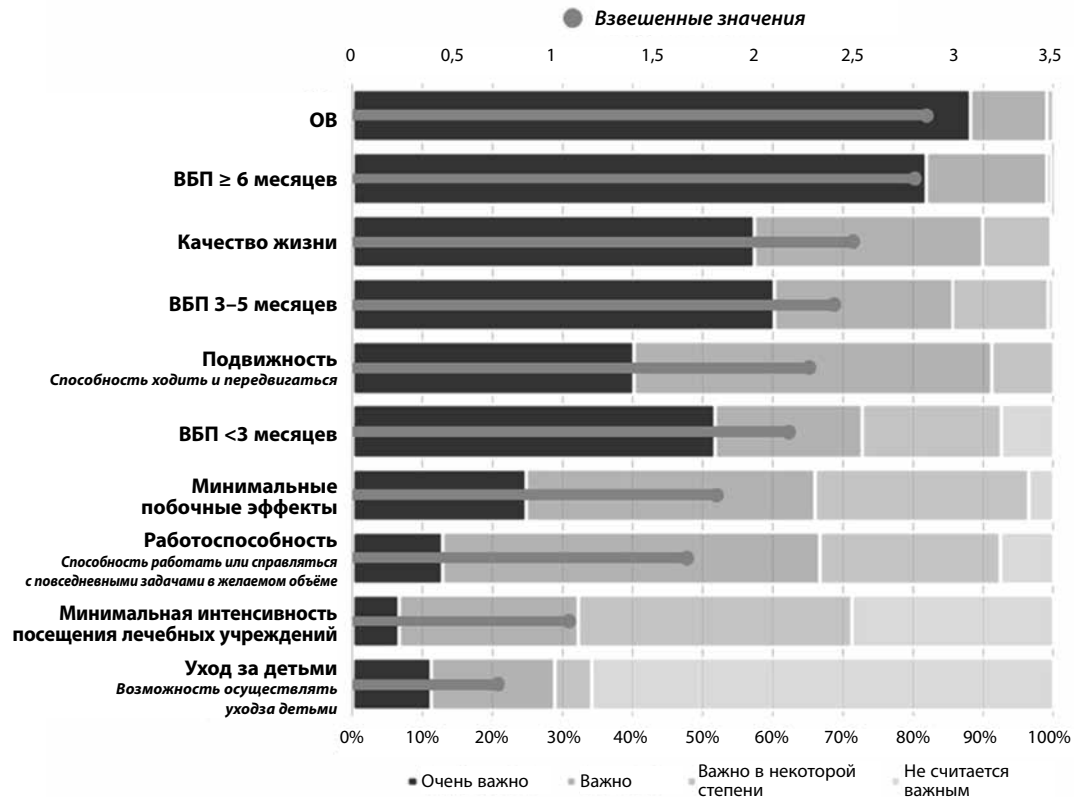


Рисунок 6. Важность различных характеристик терапии, учитываемых в процессе принятия решений пациентками с метастатическим раком молочной железы (согласно Канадской сети изучения рака молочной железы).

Практическая значимость подобных подходов станет ясна лишь после проведения дополнительных исследований в более крупных популяциях с более длительным наблюдением.

3.3 Соображения, актуальные с точки зрения самих пациенток

Что важно пациентки при выборе возможных вариантов терапии?

Известно, что для пациенток с метастатическим раком молочной железы приоритетом является увеличение продолжительности жизни, при этом качество жизни, продолжительность которой мы стремимся увеличить, должно оставаться достаточно хорошим [68]. Поэтому авторы настоятельно рекомендуют клиницистам информировать пациенток о доказательных данных, относящихся к общей выживаемости при выборе тех или иных препаратов, чтобы они могли принимать информированное решение о выборе своего лечения.

Согласно результатам опроса, проведенного Канадской сетью изучения рака молочной железы (Canadian Breast Cancer Network, CBCN) (см. рисунок 6), для пациенток наиболее важными факторами являются ОВ, ВБП и качество жизни [68]. В рамках некоторых регистрационных клинических исследований проводились оценки качества жизни. Вместе с тем, включение оценок качества жизни в процесс принятия клинических решений представляется затруднительным, учитывая вариативность инструментов сбора данных и шкал, используемых для оценки, в различных исследованиях, а также учитывая субъективность этих оценок. Точка зрения авторов в отношении данных по качеству жизни заключается в том, что доказательные данные должны подтверждать отсутствие отрицательных эффектов того или иного

препарата. Иными словами: если препарат безопасен, если установлено увеличение общей выживаемости, и если не выявлено ухудшение качества жизни, он является обоснованным выбором.

3.4 Команда, занимающаяся лечением рака молочной железы.

Какие смежные медицинские специалисты могут привлекаться могут при оказании медицинской помощи пациенткам с распространенным раком молочной железы?

Лечить HR+/HER2- распространенный рак молочной железы медицинские онкологи могут и не прибегая к помощи мультидисциплинарных команд. Вместе с тем, помощь коллег может оказаться весьма существенной и по возможности следует использовать подобные инструменты.

- Фармакологи и фармацевты

Фармакологи/фармацевты – важные члены онкологической команды, которые помогают обеспечить безопасное и адекватное применение лекарственных препаратов. Они играют активную роль в мониторинге побочных эффектов и их лечении, коррекции доз, информировании пациентов, а также в навигации по схемам лекарственного обеспечения. Для достижения оптимальных результатов лечения рака молочной железы крайне важно обеспечить приверженность назначенному режиму терапии, чему могут способствовать фармакологи/фармацевты, непосредственно взаимодействующие с пациентками и лицами, осуществляющими уход за ними. В идеале следует прибегать к помощи фармакологов/фармацевтов, обладающих знаниями и опытом в онкологической сфере.

Именно фармакологи/фармацевты могут предлагать компетентные рекомендации по вопросам, связанным с взаимодействиями между препаратами. Они оценивают потенциальный риск взаимодействий между назначенными препаратами и другими вспомогательными препаратами, а также продуктами питания. Они могут давать пациенткам указания по минимизации риска клинически значимых взаимодействий между препаратами, а также помогать врачам, назначающим препараты, обсуждать стратегии управления взаимодействиями, при необходимости [69].

Следует рассмотреть вопрос об обсуждении возможностей клинической верификации лекарственных назначений с коллегами, привлекая для этого фармакологов/фармацевтов лечебного учреждения, а при необходимости также рекомендуя использование соответствующих инструментов. Например, Группой онкологической помощи в Онтарио разработан контрольный список, позволяющий определить качество выдачи рецептов на онкологические препараты в аптеках. Он включает в себя проверку базовых сведений о пациентах, оценку ранее имевшихся нежелательных эффектов, определение факторов, препятствующих приверженности режиму назначенной терапии, обеспечение правильности дозы и режима – принимая во внимание любые необходимые модификации дозы или взаимодействия между препаратами – кроме того, он также позволяет оценить достаточность проводимых поддерживающих мероприятий, информирования пациента и мониторинга. Данный инструмент подробно представлен на рисунке 7.

- Работа медсестёр

Онкологические медсестры, «опорные» медсестры или самостоятельно практикующие медсестры могут оказывать огромную помощь в координации мониторинга лабораторных параметров и ЭКГ, сборе информации о побочных эффектах, а также помогать пациенткам понять схемы дозирования пероральных препаратов. Они обладают уникальным набором навыков, важных для достижения контроля симптоматики, эмоциональной поддержки, а также координации прочих видов вспомогательной и поддерживающей терапии.

Клиническая верификация назначений противоопухолевых препаратов	
Характеристики пациента	<input type="checkbox"/> Подтвердить личность пациента на основании двух идентификаторов, указанных в рецепте <input type="checkbox"/> Подтвердить рост и массу тела, указанные в рецепте, уточнив у пациента <input type="checkbox"/> Проверить наличие аллергических реакций <input type="checkbox"/> Подтвердить диагноз/показание, уточнив у пациента <input type="checkbox"/> Определить, начинается ли терапия впервые или продолжается ранее проводившаяся <input type="checkbox"/> Проверить, не сохраняется ли токсичность или непереносимость с предшествующего цикла (в применимых случаях) <input type="checkbox"/> Определить факторы, препятствующие соблюдению режима терапии
Режим	По конкретному режиму проверить правильность: <input type="checkbox"/> Показания <input type="checkbox"/> Препаратов и способа их применения <input type="checkbox"/> Схемы и интервалов между приёмами препаратов <input type="checkbox"/> Правильность даты начала от ранее проводившейся терапии (в применимых случаях)
Доза	<input type="checkbox"/> Подтвердить правильность дозы для конкретного показания <input type="checkbox"/> Подтвердить правильность дозы, рассчитанной для конкретного пациента, по продолжительности и/или массы тела (в применимых случаях) <input type="checkbox"/> Уточнить коррекции дозы (в применимых случаях) <input type="checkbox"/> Проверить лекарственные взаимодействия
Совокупность медицинской помощи, оказываемой пациентке	<input type="checkbox"/> Проверить, проводятся ли поддерживающие мероприятия <input type="checkbox"/> Определить, как проинформирована пациентка, и закрепить эту информацию <ul style="list-style-type: none"> • Как и когда принимать препарат • Схема циклов • Важность соблюдения режима терапии • Правильное обращение с препаратом, его хранение и утилизация • Побочные эффекты и стратегии действий при их развитии <input type="checkbox"/> Определение проявлений токсичности, подлежащих мониторингу, и план дальнейшего наблюдения

См. инструкции по медицинскому применению препаратов с описанием конкретных режимов на веб-сайте формулярного списка лекарственных препаратов, применяемых для оказания онкологической помощи в провинции Онтарио: www.cancercare.on.ca/toolbox/druaformulary

Рисунок 7. Контрольный список, используемый в качестве инструмента клинической верификации лекарственных назначений фармацевтами в амбулаторной практике.

- **Общая практика**

В некоторых случаях медицинский онколог может принять решение о том, чтобы воспользоваться помощью врача общей практики, у которого зачастую выстроены длительные взаимоотношения с пациентом и который, таким образом, может сыграть важную роль в том, чтобы вселить в пациента уверенность, поддержать её необходимыми рекомендациями, участвовать в планировании дальнейшего лечения, контроле имеющейся симптоматики и паллиативной помощи.

- **Психическое здоровье**

При раке молочной железы пациенты могут сталкиваться с определёнными проблемами психического здоровья поскольку им приходится адаптироваться к заболеванию или проводимому лечению, испытывая при этом горечь, депрессию и тревожность. Следует проводить регулярный скрининг на наличие дистресса, используя для этого какие-либо простые инструменты или опросники. Пациенткам, испытывающим подобные нарушения, следует предложить квалифицированную психологическую помощь, например, для выработки навыков, которые позволили бы справиться со сложившейся ситуацией, с коммуникационным тренингом, работой групп поддержки, индивидуальными консультациями, а также консультациями для членов семьи/лиц, осуществляющих уход. Пациенток, у которых имеются объективные признаки тревожности или депрессии, следует направить на консультацию психиатра, психолога или другому специалисту по психосоциальной поддержке [33, 70].

У пациентов, испытывающих подобные нарушения, рекомендуется проводить вспомогательные виды терапии, например, в виде приёма соответствующих препаратов, тренингов осознанности, релаксации и подходов, основанных на творческой деятельности (таких как, например, музыка, искусство); установлены благоприятные эффекты физических нагрузок в отношении психологического состояния. Для решения практических проблем, таких как финансовые сложности или опасения, относящиеся к развитию профессиональной карьеры, можно привлекать службы социальной поддержки.

На рисунке 8 приведена иллюстрация работы мультидисциплинарной команды в комплексном оказании медицинской помощи пациентке с распространенным раком молочной железы. В зависимости от доступных ресурсов, в разных центрах эта работа может организовываться по-разному.

4 Практическая значимость и будущие перспективы

Исходя из доказательных данных, полученных в проведенных на сегодняшний день рандомизированных исследованиях III фазы, а также основываясь на своём экспертном мнении в применении этих доказательных данных на практике, авторы обобщили стандарты и предпочтительные варианты лечения HR+/HER2- распространенного рака молочной железы у пациенток с рецидивами, произошедшими как позднее, так и в течение 12 месяцев после завершения адъювантной ЭТ, у пациенток с висцеральными метастазами, а также у пациенток со сниженным функциональным статусом. Обзор рекомендаций авторов приведён на рисунке 9.

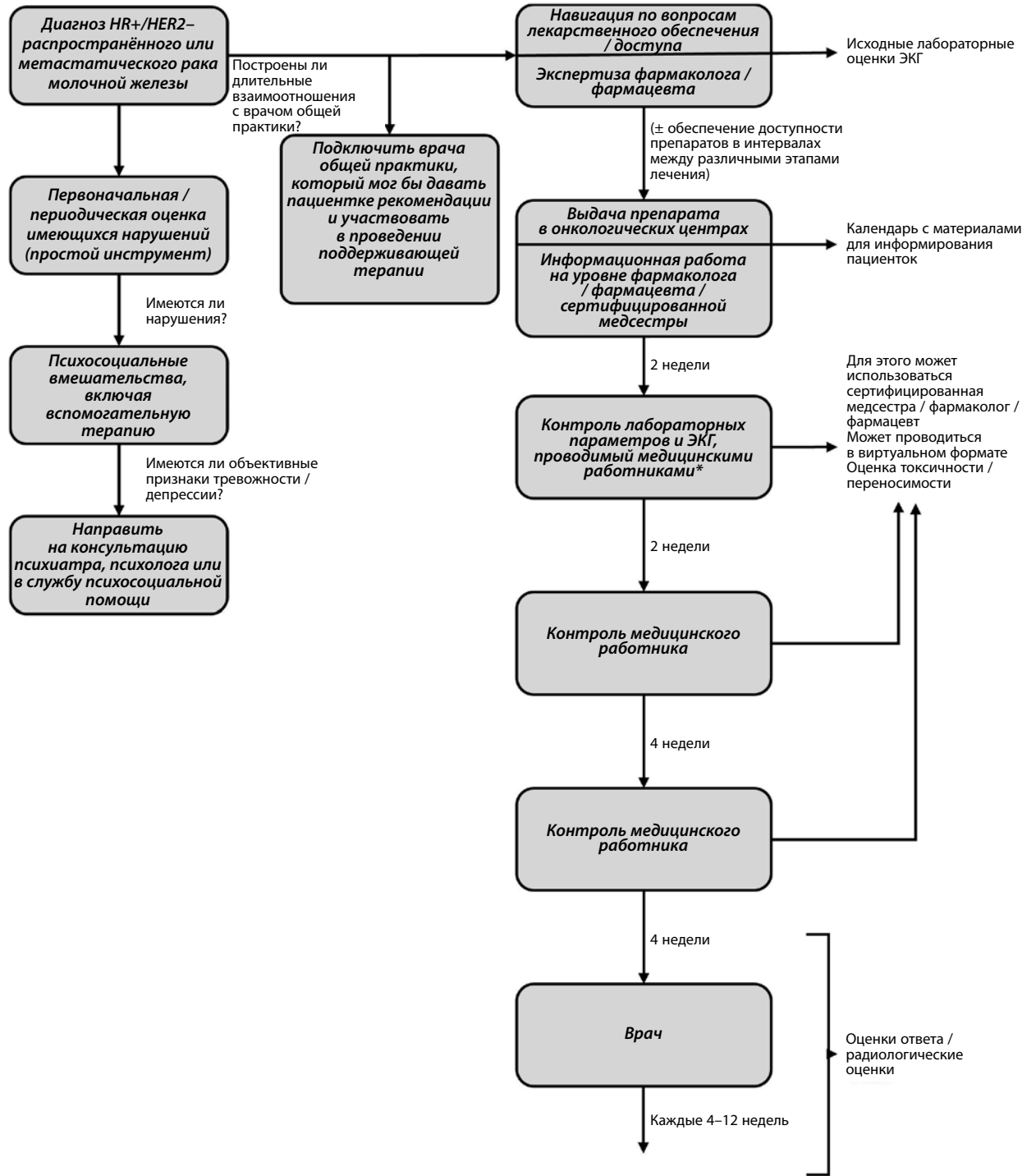
Что касается будущих перспектив, для лучшего понимания биологических характеристик опухоли и индивидуального подбора терапии важно глубже изучить биомаркеры и генные сигнатуры. Кроме того, в Канаде скоро станут доступны пероральные селективные антиэстрогенные препараты, которые найдут своё место в лечении HR+/HER2- распространенного рака молочной железы. В данной статье авторы уделили особое внимание именно первой линии терапии HR+/HER2- распространенного рака молочной железы, основываясь на доступных к настоящему времени данных. Вместе с тем, проводится множество представляющих интерес клинических исследований, в которых изучаются подходы к лечению прогрессирования на фоне терапии первой линии (MAINTAIN NCT02632045, PACE NCT03147287 и postMONARCH NCT05169567). Дополнительно стоит отметить большой интерес к перспективам применения конъюгатов антител, таких как трастузумаб деруктекан, в лечении метастатического рака молочной железы в популяциях не только с положительным статусом экспрессии HER2, но и с низкой или крайне низкой экспрессией HER2.

5 Выводы

Исследования в данной области позволили добиться значительных успехов в понимании метастатического рака молочной железы и выработке подходов к его лечению. Учитывая наличие новых препаратов, а также весьма большой объём данных, полученных в клинических исследованиях, клиницисты, проводящие лечение HR+/HER2- распространенного рака молочной железы, должны обсуждать полученные доказательные данные со своими пациентками, а также внедрять их в практическую работу.

Дополнительные материалы: указанная ниже вспомогательная информация доступна по ссылке: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/curroncol30060411/s1>, таблица S1. Коррекция доз по поводу отдельных нежелательных реакций, упоминаемых в инструкции по медицинскому применению по крайней мере одного ингибитора CDK4/6.

Вклад авторов: разработка концепции – K.J.J., N.B., C.B.-M., S.E., K.G., J.-W.H., J.F.H. и S.S.; написание текста – первоначальной черновой версии – K.J.J. и S.S.; написание текста – рецензирование



* Во многих клиниках оценки токсичности / переносимости проводят фармакологи / фармацевты или сертифицированные медсестры со специализацией по сопровождению пероральной противоопухолевой терапии.

Рисунок 8. Обзор предпочтительного алгоритма первой линии лечения HR+/HER2-распространенного рака молочной железы.

и редактирование – K.J.J., N.B., C.B.-M., S.E., K.G., J.-W.H., J.F.H. и S.S.; создание рисунков – K.J.J., S.S. и C.B.-M.; надзор – K.J.J. и S.S. Все авторы прочитали опубликованную версию рукописи и согласились с ней.

Характеристики пациенток / заболевания	Ингибиторы CDK4/6 +			ЭТ как основа терапии	
	RIB	ABE ^a	PAL	AI	FUL
Первая линия De novo или > 12 месяцев после завершения адъювантной терапии	●			●	
	●	○		●	
	●	○		●	
	●	○		○	○
				○	○
Висцеральные метастазы	●			●	●
	●	○	○	○	○
Ранний рецидив Во время адъювантной терапии или в течение < 12 месяцев после её завершения	●				●
	●	○	○		●
Ранний рецидив + висцеральные очаги	●			●	●
	●	○	○		●
Пациенты со сниженным функциональным статусом	●			●	

Если нет, тогда

FUL предпочтителен, если имеются только костные метастазы

Некоторые врачи могут предпочесть провести 1–2 цикла химиотерапии перед переходом на предпочтительную терапию

RIB = рибоциклиб; ABE = абемациклиб; PAL = палбоциклиб; IA = ингибиторы ароматазы; FUL = фулвестрант.

^a На момент публикации лекарственное обеспечение абемациклибом по поводу метастатического заболевания в Канаде доступно не было.

Рисунок 9. Обзор предпочтительных методов терапии первой линии HR+/HER2-распространенного рака молочной железы.

Финансирование: финансовая поддержка исследования, на котором основана данная статья, была предоставлена в форме неограниченного образовательного гранта Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. через liV Agency Inc.

Благодарность: авторы хотели бы выразить признательность компании Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. за поддержку в составлении данного материала, благодаря неограниченному образовательному гранту, предоставленному liV Agency Inc. Мы благодарим liV Agency Inc. за логистическую и организационную поддержку, а также за поддержку в составлении научно-медицинского текста (Iris Boraschi, Janice Carr Meisner, Katherine Conti, David Haberl, Ian Hellstrom, Lisa Kellenberger).

Конфликты интересов: K.J.J.: экспертные советы – Amgen, AstraZeneca, Apo Biologix, Eli Lilly, Esai, Genomic Health, Gilead Sciences, Knight Therapeutics, Merck, Myriad Genetics Inc, Pfizer, Roche, Seagen, Novartis, Viatrix. Гонорары докладчика – Amgen, AstraZeneca, Apo Biologix, Eli Lilly, Esai, Genomic Health, Gilead Sciences, Knight Therapeutics, Merck, Myriad Genetics Inc, Pfizer,

Roche, Seagen, Novartis, Viatrix. Гранты/поддержка в проведении исследований – AstraZeneca, Eli Lilly, Seagen; N.B.: гонорары – Merck, Novartis, AstraZeneca; С.В.-М.: экспертные советы/консультационные услуги и гонорары докладчика* – AstraZeneca, Agendia, BMS, Knight, Merck, Lilly*, Novartis*, Pfizer*, Roche, Seagen, Taiho, Sanofi, Mylan, Gilead; S.E.: Apobiologix, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Gilead; K.G.: экспертные советы – AstraZeneca, Merck, Gilead, Seagan, Pfizer, Novartis, Lilly; J.-W.H.: экспертные советы и гонорары докладчика – AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Gilead, Eli Lilly, Seagen, Merck; J.F.H.: TBD; S.S.: экспертные советы и гонорары докладчика – AstraZeneca, Novartis.

Литературные источники

1. CCS. Breast Cancer Statistics. Материал доступен онлайн: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/statistics> (доступ по состоянию на 1 мая 2022 года).
2. Harbeck, N.; Penault-Llorca, F.; Cortes, J.; Gnant, M.; Houssami, N.; Poortmans, P.; Ruddy, K.; Tsang, J.; Cardoso, F. Breast Cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2019**, *5*, 66. [CrossRef] [PubMed]
3. Robertson, J.F.R.; Bondarenko, I.M.; Trishkina, E.; Dvorkin, M.; Panasci, L.; Manikhas, A.; Shparyk, Y.; Cardona-Huerta, S.; Cheung, K.-L.; Philco-Salas, M.J.; 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*, 2997–3005. [CrossRef] [PubMed]
4. Mehta, R.S.; Barlow, W.E.; Albain, K.S.; Vandenberg, T.A.; Dakhil, S.R.; Tirumali, N.R.; Lew, D.L.; Hayes, D.F.; Gralow, J.R.; Linden, H.M.; et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2019**, *380*, 1226–1234. [CrossRef] [PubMed]
5. Piccart, M.; Hortobagyi, G.N.; Campone, M.; Pritchard, K.I.; Lebrun, F.; Ito, Y.; Noguchi, S.; Perez, A.; Rugo, H.S.; Deleu, I.; et al. Everolimus plus Exemestane for Hormone-Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Overall Survival Results from BOLERO-2. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 2357–2362. [CrossRef]
6. Health Canada Approves New First-Line Treatment for Women Living with Metastatic Breast Cancer. Материал доступен онлайн: <https://www.trioncology.org/news/health-canada-approves-new-first-line-treatment-women-living-metastatic-breast-cancer/> (доступ по состоянию на 10 мая 2022 года).
7. Health Canada Approves KISQALITM for the Treatment of HR-Positive and HER2-Negative Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women in Combination with Letrozole as an Initial Endocrine-Based Therapy. Материал доступен онлайн: <https://www.newswire.ca/news-releases/health-canada-approves-kisqali-for-the-treatment-of-hr-positive-and-her2-negative-metastatic-breast-cancer-in-postmenopausal-women-in-combination-with-letrozole-as-an-initial-endocrine-basedtherapy-681481661.html> (доступ по состоянию на 2 мая 2018 года).
8. Health Canada Approves New Drug to Treat Metastatic Breast Cancer through International and Domestic Joint Reviews. Материал доступен онлайн: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2019/04/health-canada-approves-new-drug-to-treat-metastatic-breast-cancer-through-international-and-domestic-joint-reviews.html> (доступ по состоянию на 9 апреля 2019 года).
9. Health Canada Approves an Extended Indication for KISQALI®(ribociclib) in Combination Treatment. Available on-line: <https://www.newswire.ca/news-releases/health-canada-approves-an-extended-indication-for-kisqali-r-ribociclib-incombination-treatment-812384479.html> (доступ по состоянию на 16 апреля 2020 года).
10. Finn, R.S.; Martin, M.; Rugo, H.S.; Jones, S.; Im, S.-A.; Gelmon, K.; Harbeck, N.; Lipatov, O.N.; Walshe, J.M.; Moulder, S.; et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1925–1936. [CrossRef]
11. Rugo, H.S.; Finn, R.S.; Diéras, V.; Ettl, J.; Lipatov, O.; Joy, A.A.; Harbeck, N.; Castrellon, A.; Iyer, S.; Lu, D.R.; et al. Palbociclib plus Letrozole as First-Line Therapy in Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer with Extended Follow-Up. *Breast Cancer Res. Treat.* **2019**, *174*, 719–729. [CrossRef]
12. Hortobagyi, G.N.; Stemmer, S.M.; Burris, H.A.; Yap, Y.-S.; Sonke, G.S.; Paluch-Shimon, S.; Campone, M.; Blackwell, K.L.; André, F.; Winer, E.P.; et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2016**, *375*, 1738–1748. [CrossRef] [PubMed]
13. Goetz, M.P.; Toi, M.; Campone, M.; Sohn, J.; Paluch-Shimon, S.; Huober, J.; Park, I.H.; Trédan, O.; Chen, S.-C.; Manso, L.; et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 3638–3646. [CrossRef]
14. Hortobagyi, G.N.; Stemmer, S.M.; Burris, H.A.; Yap, Y.-S.; Sonke, G.S.; Hart, L.; Campone, M.; Petrakova, K.; Winer, E.P.; Janni, W.; et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2022**, *386*, 942–950. [CrossRef]
15. Finn, R.S.; Rugo, H.S.; Dieras, V.C.; Harbeck, N.; Im, S.-A.; Gelmon, K.A.; Walshe, J.M.; Martin, M.; Chavez Mac Gregor, M.; Bananis, E.; et al. Overall Survival (OS) with First-Line Palbociclib plus Letrozole (PAL+LET) versus Placebo plus Letrozole (PBO+LET) in Women with Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer (ER+/HER2 ABC): Analyses. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40* (Suppl. S17), LBA1003. [CrossRef]
16. Goetz, M.P.; Toi, M.; Huober, J.; Sohn, J.; Tredan, O.; Park, I.H.; Campone, M.; Chen, S.C.; Sanchez, L.M.M.; Paluch-Shimon, S.; et al. LBA15 MONARCH 3: Interim Overall Survival (OS) Results of Abemaciclib plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) in Patients (Pts) with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, S1384. [CrossRef]
17. Tripathy, D.; Im, S.-A.; Colleoni, M.; Franke, F.; Bardia, A.; Harbeck, N.; Hurvitz, S.A.; Chow, L.; Sohn, J.; Lee, K.S.; 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*, 904–915. [CrossRef] [PubMed]

18. Im, S.-A.; Lu, Y.-S.; Bardia, A.; Harbeck, N.; Colleoni, M.; Franke, F.; Chow, L.; Sohn, J.; Lee, K.-S.; Campos-Gomez, S.; et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2019**, *381*, 307–316. [CrossRef]
19. Sledge, G.W.; Toi, M.; Neven, P.; Sohn, J.; Inoue, K.; Pivot, X.; Burdaeva, O.; Okera, M.; Masuda, N.; Kaufman, P.A.; 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*, 2875–2884. [CrossRef] [PubMed]
20. Sledge, G.W.; Toi, M.; Neven, P.; Sohn, J.; Inoue, K.; Pivot, X.; Burdaeva, O.; Okera, M.; Masuda, N.; Kaufman, P.A.; et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2. *JAMA Oncol.* **2020**, *6*, 116. [CrossRef]
21. Cristofanilli, M.; Turner, N.C.; Bondarenko, I.; Ro, J.; Im, S.-A.; Masuda, N.; Colleoni, M.; DeMichele, A.; Loi, S.; Verma, S.; 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*, 425–439. [CrossRef]
22. Turner, N.C.; Slamon, D.J.; Ro, J.; Bondarenko, I.; Im, S.-A.; Masuda, N.; Colleoni, M.; Demichele, A.; Loi, S.; Verma, S.; et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2018**, *379*, 1926–1936. [CrossRef]
23. Chen, P.; Lee, N.V.; Hu, W.; Xu, M.; Ferre, R.A.; Lam, H.; Bergqvist, S.; Solowiej, J.; Diehl, W.; He, Y.-A.; et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol. Cancer Ther.* **2016**, *15*, 2273–2281. [CrossRef]
24. Kim, S.; Tiedt, R.; Loo, A.; Horn, T.; Delach, S.; Kovats, S.; Haas, K.; Engstler, B.S.; Cao, A.; Pinzon-Ortiz, M.; et al. The Potent and Selective Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) Is a Versatile Combination Partner in Preclinical Cancer Models. *Oncotarget* **2018**, *9*, 35226–35240. [CrossRef]
25. Sammons, S.L.; Topping, D.L.; Blackwell, K.L. HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr. Cancer Drug Targets* **2017**, *17*, 637–649. [CrossRef]
26. Zhang, Z.; Golomb, L.; Meyerson, M. Functional Genomic Analysis of CDK4 and CDK6 Gene Dependency across Human Cancer Cell Lines. *Cancer Res.* **2022**, *82*, 2171–2184. [CrossRef]
27. Azim, H.A.; Ghosn, M.; Oualla, K.; Kassem, L. Personalized Treatment in Metastatic Triple-negative Breast Cancer: The Outlook in 2020. *Breast J.* **2020**, *26*, 69–80. [CrossRef]
28. Wells, C.I.; Vasta, J.D.; Corona, C.R.; Wilkinson, J.; Zimprich, C.A.; Ingold, M.R.; Pickett, J.E.; Drewry, D.H.; Pugh, K.M.; Schwinn, M.K.; et al. Quantifying CDK Inhibitor Selectivity in Live Cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2743. [CrossRef] [PubMed]
29. George, M.A.; Qureshi, S.; Omene, C.; Toppmeyer, D.L.; Ganesan, S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 693104. [CrossRef] [PubMed]
30. Cardoso, F.; Paluch-Shimon, S.; Senkus, E.; Curigliano, G.; Aapro, M.S.; André, F.; Barrios, C.H.; Bergh, J.; Bhattacharyya, G.S.; Biganzoli, L.; et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 1623–1649. [CrossRef]
31. Gennari, A.; André, F.; Barrios, C.H.; Cortés, J.; De Azambuja, E.; Demichele, A.; Dent, R.; Fenlon, D.; Gligorov, J.; Hurvitz, S.A.; et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer. *Ann. Oncol.* **2021**, *32*, 1475–1495. [CrossRef] [PubMed]
32. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Материал доступен онлайн: www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs (доступ по состоянию на 20 февраля 2023 года).
33. National Comprehensive Care Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer v3.2023. Материал доступен онлайн: NCCN.org (доступ по состоянию на 20 февраля 2023 года).
34. Chandralapaty, S.; Chen, D.; He, W.; Sung, P.; Samoila, A.; You, D.; Bhatt, T.; Patel, P.; Voi, M.; Gnant, M.; et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol.* **2016**, *2*, 1310. [CrossRef]
35. Turner, N.C.; Swift, C.; Kilburn, L.; Fribbens, C.; Beaney, M.; Garcia-Murillas, I.; Budzar, A.U.; Robertson, J.F.R.; Gradishar, W.; Piccart, M.; et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin. Cancer Res.* **2020**, *26*, 5172–5177. [CrossRef] [PubMed]
36. Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.-A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, F.J.; Martín, M.; 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*, 2465–2472. [CrossRef]
37. Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.-A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, F.J.; Martín, M.; et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* **2020**, *382*, 514–524. [CrossRef]
38. Buzdar, A.; Douma, J.; Davidson, N.; Elledge, R.; Morgan, M.; Smith, R.; Porter, L.; Nabholz, J.; Xiang, X.; Brady, C. Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study of Letrozole, an Aromatase Inhibitor, for Advanced Breast Cancer Versus Megestrol Acetate. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 3357–3366. [CrossRef] [PubMed]
39. Buzdar, A.U.; Jonat, W.; Howell, A.; Jones, S.E.; Blomqvist, C.P.; Vogel, C.L.; Eiermann, W.; Wolter, J.M.; Steinberg, M.; Webster, A.; et al. Anastrozole versus Megestrol Acetate in the Treatment of Postmenopausal Women with Advanced Breast Carcinoma: Results of a Survival Update Based on a Combined Analysis of Data from Two Mature Phase III Trials. Arimidex Study Group. *Cancer* **1998**, *83*, 1142–1152. [CrossRef]
40. Robertson, J.F.R.; Noguchi, S.; Shao, Z.; Grinsted, L.M.; Fazal, M.; Ellis, M.J. Abstract P2-08-02: Progression-Free Survival Results in Patient Subgroups from a Phase 3 Randomized Trial of Fulvestrant 500 Mg vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON). *Cancer Res.* **2017**, *77* (Suppl. S4), P2-08-02. [CrossRef] 41. Eli Lilly Canada Inc. *Verzenio Product Monograph*; Eli Lilly Canada Inc.: Toronto, ON, Canada, 2023.

42. Pfizer Canada ULC. *Ibrance Product Monograph*; Pfizer Canada ULC: Kirkland, QC, Canada, 2023.
43. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. *Kisqali Product Monograph*; Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.: Montreal, QC, Canada, 2023.
44. Bidard, F.-C.; Hardy-Bessard, A.-C.; Dalenc, F.; Bachelot, T.; Pierga, J.-Y.; de la Motte Rouge, T.; Sabatier, R.; Dubot, C.; Frenel, J.-S.; Ferrero, J.M.; et al. Switch to Fulvestrant and Palbociclib versus No Switch in Advanced Breast Cancer with Rising ESR1 Mutation during Aromatase Inhibitor and Palbociclib Therapy (PADA-1): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* **2022**, *23*, 1367–1377. [CrossRef]
45. Martorana, F.; Motta, G.; Pavone, G.; Motta, L.; Stella, S.; Vitale, S.R.; Manzella, L.; Vigneri, P. AKT Inhibitors: New Weapons in the Fight Against Breast Cancer? *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 662232. [CrossRef]
46. Henry, N.L.; Somerfield, M.R.; Dayao, Z.; Elias, A.; Kalinsky, K.; McShane, L.M.; Moy, B.; Park, B.H.; Shanahan, K.M.; Sharma, P.; et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 3205–3221. [CrossRef]
47. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; 2017. Материал доступен онлайн: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (доступ по состоянию на 20 февраля 2023 года).
48. Lyon, A.R.; López-Fernández, T.; Couch, L.S.; Asteggiano, R.; Aznar, M.C.; Bergler-Klein, J.; Boriani, G.; Cardinale, D.; Cordoba, R.; Cosyns, B.; et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International CardioOncology Society (IC-OS): Developed by the Task Force on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 4229–4361. [CrossRef]
49. Thein, K.Z.; Ball, S.; Swarup, S.; Sultan, A.; Zaw, M.H.; Tijani, L.; Awasthi, S.; Hardwicke, F.; Jones, C. CLO19-052: Incidence of Ribociclib-Associated Cardiac Conduction Abnormalities in Patients with Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Combined Analysis of 3 Phase III Randomized Controlled Trials. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2019**, *17*, CLO19-052. [CrossRef]
50. Chin, Y.M.; Shibayama, T.; Chan, H.T.; Otaki, M.; Hara, F.; Kobayashi, T.; Kobayashi, K.; Hosonaga, M.; Fukada, I.; Inagaki, L.; et al. Serial Circulating Tumor DNA Monitoring of CDK4/6 Inhibitors Response in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Sci.* **2022**, *113*, 1808–1820. [CrossRef] [PubMed]
51. Hurria, A.; Togawa, K.; Mohile, S.G.; Owusu, C.; Klepin, H.D.; Gross, C.P.; Lichtman, S.M.; Gajra, A.; Bhatia, S.; Katheria, V.; et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults with Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 3457–3465. [CrossRef] [PubMed]
52. Saliba, D.; Elliott, M.; Rubenstein, L.Z.; Solomon, D.H.; Young, R.T.; Kamberg, C.J.; Roth, C.; MacLean, C.H.; Shekelle, P.G.; Sloss, E.M.; et al. The Vulnerable Elders Survey: A Tool for Identifying Vulnerable Older People in the Community. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2001**, *49*, 1691–1699. [CrossRef] [PubMed]
53. Hernandez Torres, C.; Hsu, T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. *Eur. Urol. Focus* **2017**, *3*, 330–339. [CrossRef] [PubMed]
54. Decoster, L.; Van Puyvelde, K.; Mohile, S.; Wedding, U.; Basso, U.; Colloca, G.; Rostoft, S.; Overcash, J.; Wildiers, H.; Steer, C.; et al. Screening Tools for Multidimensional Health Problems Warranting a Geriatric Assessment in Older Cancer Patients: An Update on SIOG Recommendations. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, 288–300. [CrossRef] [PubMed]
55. Drubbel, I.; Bleijenberg, N.; Kranenburg, G.; Eijkemans, R.J.C.; Schuurmans, M.J.; de Wit, N.J.; Numans, M.E. Identifying Frailty: Do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator Cover Different Clinical Perspectives? A Cross-Sectional Study. *BMC Fam. Pract.* **2013**, *14*, 64. [CrossRef] [PubMed]
56. Rockwood, K.; Theou, O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can. Geriatr. J.* **2020**, *23*, 254–259. [CrossRef]
57. Ostwal, V.; Ramaswamy, A.; Bhargava, P.; Hatkhambkar, T.; Swami, R.; Rastogi, S.; Mandavkar, S.; Ghosh, J.; Bajpai, J.; Gulia, S.; et al. Cancer Aging Research Group (CARG) Score in Older Adults Undergoing Curative Intent Chemotherapy: A Prospective Cohort Study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e047376. [CrossRef]
58. Cardoso, F.; Jacot, W.; Kummel, S.; Gupta, S.; Balaraman, R.; Lebedeva, L.; Ji, Y.; Lakshmanan, A.; Amin, K.; Li, Z.; et al. Primary Efficacy and Safety Results from the AMALEE Trial Evaluating 600mg vs 400mg Starting Doses of First-Line Ribociclib in Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. In Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 6–10 December 2022.
59. Ettl, J.; Im, S.-A.; Ro, J.; Masuda, N.; Colleoni, M.; Schnell, P.; Bananis, E.; Lu, D.R.; Cristofanilli, M.; Rugo, H.S.; et al. Hematologic Adverse Events Following Palbociclib Dose Reduction in Patients with Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Pooled Analysis from Randomized Phase 2 and 3 Studies. *Breast Cancer Res.* **2020**, *22*, 1–10. [CrossRef]
60. Moftakhar, B.; Lekkala, M.; Strawderman, M.; Smith, T.C.; Meacham, P.; Fitzgerald, B.; Falkson, C.I.; Dhakal, A. Impact of Early Dose Intensity Reduction of Palbociclib on Clinical Outcomes in Patients with Hormone-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **2020**, *183*, 411–418. [CrossRef]
61. Giuliano, M.; Schettini, F.; Rognoni, C.; Milani, M.; Jerusalem, G.; Bachelot, T.; De Laurentiis, M.; Thomas, G.; De Placido, P.; Arpino, G.; et al. Endocrine Treatment versus Chemotherapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 1360–1369. [CrossRef]

62. SABCS 2022: Primary Results from the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients with Aggressive HR+/HER2 Advanced Breast Cancer Treated with Ribociclib + Endocrine Therapy vs Physician’s Choice Combination Chemotherapy. Материал доступен онлайн: <https://clin.larvol.com/abstract-detail/SABCS%202022/60535039> (доступ по состоянию на 9 марта 2023 года).
63. Michaud, K.; Solomon, D.A.; Oermann, E.; Kim, J.-S.; Zhong, W.-Z.; Prados, M.D.; Ozawa, T.; James, C.D.; Waldman, T. Pharmacologic Inhibition of Cdk4/6 Arrests the Growth of Glioblastoma Multiforme Intracranial Xenografts. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 3228–3238. [CrossRef]
64. Gelbert, L.M.; Cai, S.; Lin, X.; Sanchez-Martinez, C.; del Prado, M.; Lallena, M.J.; Torres, R.; Ajamie, R.T.; Wishart, G.N.; Flack, R.S.; et al. Preclinical Characterization of the CDK4/6 Inhibitor LY2835219: In-Vivo Cell Cycle-Dependent/Independent Anti-Tumor Activities Alone/in Combination with Gemcitabine. *Investig. New Drugs* **2014**, *32*, 825–837. [CrossRef]
65. Watase, C.; Shiino, S.; Shimoi, T.; Noguchi, E.; Kaneda, T.; Yamamoto, Y.; Yonemori, K.; Takayama, S.; Suto, A. Breast Cancer Brain Metastasis – Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives. *Cancers* **2021**, *13*, 1078. [CrossRef] [PubMed]
66. Tolaney, S.M.; Sahebjam, S.; Le Rhun, E.; Bachelot, T.; Kabos, P.; Awada, A.; Yardley, D.; Chan, A.; Conte, P.; Diéras, V.; et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2020**, *26*, 5310–5319. [CrossRef] [PubMed]
67. Barberi, V.; Pietragalla, A.; Franceschini, G.; Marazzi, F.; Paris, I.; Cognetti, F.; Masetti, R.; Scambia, G.; Fabi, A. Oligometastatic Breast Cancer: How to Manage It? *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 532. [CrossRef] [PubMed]
68. Network, C.B.C. Breast Cancer – The Lived Experience. Материал доступен онлайн: <https://cbcn.ca/web/default/files/public/Reports/FINAL%20ENG%20Lived%20Experience%20Report-compressed.pdf> (доступ по состоянию на 20 февраля 2023 года).
69. Holle, L.M.; Bilsle, T.; Alabelewe, R.M.; Kintzel, P.E.; Kandemir, E.A.; Tan, C.J.; Weru, I.; Chambers, C.R.; Dobish, R.; Handel, E.; et al. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) Position Statement: Role of the Oncology Pharmacy Team in Cancer Care. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2021**, *27*, 785–801. [CrossRef]
70. Howell, D.; Keshavarz, H.; Broadfield, L.; Hack, T.; Hamel, M.; Harth, T.; Jones, J.; McLeod, D.; Olson, K.; Phan, S.; et al. *A Pan Canadian Practice Guideline for Screening, Assessment, and Management of Cancer-Related Fatigue in Adults Version 2*; Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Advisory Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology: Edmonton, AB, Canada, 2015. [CrossRef]

Отказ от ответственности/комментарий издательства: заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, отражают исключительно точку зрения конкретных авторов (конкретного автора) и лиц, вносящих свой вклад в составление материала, но не отражают точку зрения MDPI и/или издателя/издателей. MDPI и/или издатель/издатели не берут на себя ответственность за какой-либо вред, причинённый людям или имуществу в связи с применением каких-либо идей, методов, инструкций или продуктов, упоминаемых в содержимом материала.

Электронный репринт напечатан при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис 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 «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Репринт напечатан при поддержке ООО «Новартис Фарма»

Россия, Москва, 125315, Ленинградский проспект д. 70

Тел. +74959671270

www.novartis.ru

759890/Onco/e-print/12.23/1000