

АБЕМАЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ЭНДОКРИНОТЕРАПИЕЙ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА CDK 4/6 ИНГИБИТОРАХ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ HR+HER2-

ABEMACICLIB IN COMBINATION WITH ENDOCRINE THERAPY AFTER PROGRESSION ON CDK 4/6 INHIBITORS IN HR+HER2— METASTATIC BREAST CANCER

**N. Abduloeva
V. Moiseenko
O. Skripko
A. Sheraliev
A. Zhabina**

Summary. The combination of CDK 4/6 inhibitors (iCDK 4/6) with endocrine therapy improves progression-free and overall survival in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer (mBC). However, the efficacy of abemaciclib combined with subsequent hormone therapy (HT) after progression on iCDK 4/6 remains unexplored. A retrospective analysis was conducted on 100 patients with luminal HER2-negative mBC who received either HT with abemaciclib (n=49) or HT alone (n=51) after progression on iCDK 4/6 at the N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Oncology Center from 01.01.2022 to 31.12.2023. All patients had previously received palbociclib (53 %) or ribociclib (47 %) in combination with HT. Median PFS in the HT + abemaciclib group was 12 ± 1.13 months (95 % CI 9.77–14.22), compared to 9 ± 0.28 months (95 % CI 8.45–9.54) in the HT-alone group (HR=0.486; 95 % CI 0.301–0.784, $p=0.003$), demonstrating a significant benefit of the combination approach.

The addition of abemaciclib to HT improves PFS in patients with mBC after progression on other iCDK 4/6 inhibitors (palbociclib or ribociclib).

Keywords: iCDK 4/6, progression, abemaciclib, mBC.

Абдулоева Нурунисо Хамдуллоевна

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
abduloeva-n@mail.ru

Моисеенко Владимир Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
moiseyenko@gmail.com

Скрипко Ольга Александровна

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
olya12skripko@yandex.ru

Шералиев Аслан Рахимджонович

Кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
sherali.aslan@gmail.com

Жабина Альбина Сергеевна

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделом централизованного разведения цитостатиков ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
albina_zhabina@inbox.ru

Аннотация. Комбинация ингибиторов CDK 4/6 (iCDK 4/6) с эндокринотерапией повышает беспрогрессирующую и общую выживаемость у пациенток с люминальным HER2-негативным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Однако эффективность абемациклиба в сочетании с последующей гормонотерапией (ГТ) после прогрессирования на фоне iCDK 4/6 остается неизученной.

Проведен ретроспективный анализ 100 пациенток с люминальным HER2—мРМЖ, получавших с 01.01.2022 по 31.12.2023 ГТ с абемациклибом (n=49) или без него (n=51) после прогрессирования на iCDK 4/6 в СПб клиническом онкоцентре им. Н.П. Напалкова. Ранее все пациентки получали палбоциклиб (53 %) или рибоциклиб (47 %) в комбинации с ГТ.

Медиана БПВ в группе ГТ + абемациклиб составила $12 \pm 1,13$ мес. (95 % ДИ 9,77–14,22), в группе моно-ГТ — $9 \pm 0,28$ мес. (95 % ДИ 8,45–9,54) (HR=0,486; 95 % ДИ 0,301–0,784, $p=0,003$), что свидетельствует о значимом преимуществе комбинированного подхода.

Добавление абемациклиба к ГТ улучшает БПВ у пациенток с мРМЖ после прогрессирования на других iCDK 4/6 (палбоциклибе или рибоциклибе).

Ключевые слова: iCDK 4/6, прогрессирование, абемациклиб, мРМЖ.

Введение

Применение комбинации CDK 4/6-ингибиторов с эндокринотерапией является предпочтительной опцией в первой линии терапии пациенток с HR+HER2— мПМЖ. В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) было показано значимое улучшение беспрогрессивной выживаемости при использовании данной комбинации по сравнению с эндокринотерапией в монорежиме [3, 8, 10, 12–14]. В некоторых исследованиях также удалось продемонстрировать улучшение общей выживаемости (ОВ): например, в исследовании MONALEESA-2 медиана ОВ составила для пациенток в группе рибоциклиба с летрозолом 63,9 мес. (95 % ДИ: 52,4–71,0), в группе летрозола с плацебо — 51,4 месяцев (95 % ДИ: 47,2–59,7) (HR 0,76; 95 % ДИ: 0,63–0,93; $p=0,008$) [9].

Три CDK 4/6-ингибитора — рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб, — в современной клинической практике применяются в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. Кроме того, абемациклиб оказался эффективным в монорежиме при HR+HER2— гормонорефрактерном мПМЖ: в исследовании II фазы MONARCH-1 частота объективного ответа составила 19,7 % (95 % ДИ: 13,3–27,5), медиана БПВ — 6 мес (95 % ДИ, 4,2–7,5) [4].

Важно, что для препаратов этой группы характерен относительно благоприятный профиль токсичности, который позволяет сохранять качество жизни пациенток, получающих терапию амбулаторно и длительно. Наиболее частые побочные эффекты включают клинически значимую нейтропению, слабость, удлинение QTc-интервала (для рибоциклиба), диарею (для абемациклиба).

Выбор оптимальной терапии и ее последовательности в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов остается актуальной проблемой.

Эффективность продолжения терапии CDK 4/6-ингибиторами в последующих линиях эндокринотерапии изучалась в нескольких РКИ II фазы — PACE, PALMIRA, MAINTAIN, BioPER [1, 5, 6, 10].

В исследованиях PACE, PALMIRA и BioPER оценивалась эффективность применения палбоциклиба во второй линии эндокринотерапии, если у пациенток фиксировалось прогрессирование после приема комбинации палбоциклиб + ГТ.

В исследовании PACE пациентки были рандомизированы в соотношении 1:2:1 в 3 группы: фулвестранта ($n=55$), фулвестранта с палбоциклибом ($n=111$) и фулвестранта с палбоциклибом и авелумабом ($n=54$). Пер-

вичная конечная точка — улучшение беспрогрессивной выживаемости, — не была достигнута: медиана БПВ для обеих комбинаций составила 4,6 мес, для фулвестранта в монорежиме — 4,8 мес (HR=1,11, 90 % ДИ: 0,79–1,55; 2-sided $p=0,62$) [2].

Результаты исследования PALMIRA также не продемонстрировали улучшение БПВ в случае продолжения приема палбоциклиба: медиана БПВ составила 4,2 мес. (95 % ДИ: 3,5–5,8) в группе палбоциклиба+ГТ ($n=136$) vs 3,6 мес. (95 % ДИ 2,7–4,2) в группе ГТ ($n=62$) (HR 0,8, 95 % ДИ 0,6–1,1, $p=0,206$) [6].

В РКИ II фазы MAINTAIN было включено 119 пациенток, преимущественно получавших в первой линии терапии палбоциклиб. Таковых было 103 (86,5 %). При смене CDK 4/6-ингибитора на рибоциклиб во второй линии ГТ удалось достичь статистически значимого улучшения БПВ: в группе комбинации медиана БПВ составила 5,29 мес. (95 % ДИ: 3,02–8,12) vs 2,76 мес (95 % ДИ: 2,66–3,25) в группе ГТ с плацебо (HR=0,57 (95 % ДИ: 0,39–0,85; $p=0,006$) [11].

Эффективность применения абемациклиба в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов представляет особый интерес. Препарат имеет ряд отличительных характеристик: это большая селективность в отношении CDK 4, эффективность в монорежиме, способность проникать через гемато-энцефалический барьер.

Результаты применения абемациклиба в случае прогрессирования после приема палбоциклиба были оценены в ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном в США. Среди 87 пациенток, включенных в анализ, 47,1 % получали абемациклиб+фулвестрант, 27,6 % — ингибитор ароматазы+абемациклиб, 25,3 % — абемациклиб в монорежиме. Медиана БПВ для всей когорты пациенток составила 5,3 мес. (95 % ДИ: 3,5–7,8), медиана общей выживаемости — 17,2 мес. (95 % ДИ: 13,2–NR) [7].

Требуется проведение дальнейших исследований для оценки эффективности комбинации абемациклиба с ГТ в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов.

Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование. Его цель — оценить эффективность применения абемациклиба в комбинации с гормонотерапией в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов у пациентов с люминальным HER2— мПМЖ. Мы проанализировали данные о беспрогрессивной выживаемости и частоте объективных

ответов в двух группах лечения — ГТ и ее комбинации с абемациклибом.

В исследование были включены 100 пациенток с диагнозом «метастатический рак молочной железы», которые в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов получали вторую или третью линию гормонотерапии в комбинации с абемациклибом или без такового в ГБУЗ СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова с 01.01.2022 по 31.12.2023. Пациентки, получавшие ранее абемациклиб, алпелисиб или эверолимус, в данное исследование включены не были.

Методы описательной статистики применялись в зависимости от типа переменных. Для сравнения категориальных данных применялся метод Фишера или Пирсона, сравнение количественных переменных проводилось в зависимости от распределения признака.

При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — тест Манна–Уитни. Применялся 95 % доверительный интервал и значение двустороннего «р».

Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана–Майера, при однофакторном анализе применялся логранк-критерий Манталя–Кокса.

Статистический анализ проводился с помощью программы статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 26).

Результаты

С 01.01.2022 по 31.12.2023 в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» 100 пациенток с HR+HER2— метастатическим РМЖ, у которых наступило прогрессирование после гормонотерапии с CDK 4/6-ингибиторами, получали последующую линию гормонотерапии в монорежиме (n=51) или в комбинации с абемациклибом (n=49). Клинические характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Средний возраст пациенток в группе гормонотерапии составил 60 лет $\pm 12,1$ (95 % ДИ:56,5–63,3), в группе комбинации ГТ с абемациклибом — 60 лет $\pm 11,9$ (95 % ДИ: 57–64). У большинства пациенток в исследовании

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов

		Абемациклиб + ГТ (n=49)		ГТ (n=51)	
		N	%	N	%
Возраст (М), годы		60 $\pm$ 11,9 [95 %ДИ:57–64]		60 $\pm$ 12,1 [95 %ДИ:56.5–63.3]	
ECOG	0	35	71,4 %	34	66,7 %
	1	14	28,6 %	17	33,3 %
Метастазы	Висцеральные	40	83,7 %	38	74,5 %
	De novo	6	12,2 %	8	15,7 %
	Только костные	2	4,1 %	5	9,8 %
≥ 2 линий ГТ	Нет	32	65,3 %	36	70,6 %
	Да	17	34,7 %	15	29,4 %
ХТ при мРМЖ	Нет	41	83,7 %	42	82,4 %
	Да	8	16,3 %	9	17,6 %
iCDK 4/6 в 1 линии	Палбоциклиб	24	49,0 %	29	56,9 %
	Рибоциклиб	25	51,0 %	22	43,1 %
Продолжительность применения iCDK 4/6 (Me), мес.		13 (IQR 7,0–26,5).		13 (IQR 8–20)	
≥ 12 мес. iCDK 4/6	Нет	20	40,8 %	22	43,1 %
	Да	29	59,2 %	29	56,9 %

(у 71,4 % пациенток в группе комбинации и у 66,7 % в группе ГТ) статус по шкале ECOG соответствовал 0 баллов; у остальных же статус по ECOG был равен 1. В группе ГТ было 5 пациенток (9,8 %), у которых были только костные метастазы, а в группе ГТ с абемациклибом таких было 2 (4,1 %).

Все включенные в исследование пациентки получали CDK 4/6-ингибиторы по поводу мРМЖ: для 53 участниц (53 %) это был палбоциклиб, для 47 (47 %) — рибоциклиб. Медиана применения iCDK 4/6 в группе ГТ составила 13 мес (IQR 8–20), в группе ГТ с абемациклибом — также 13 мес (IQR 7,0–26,5). Продолжительность ответа на терапию iCDK 4/6 ≥ 12 мес. в первой линии наблюдалась у 29 из 49 пациенток (59,2 %) в группе комбинации и у 29 из 51 пациентки (56,9 %) в группе ГТ.

Среди пациенток было 32 участницы исследования, получавшие промежуточную линию гормонотерапии в случае прогрессирования после приема iCDK 4/6: 17 (34,7 %) в группе комбинации vs 15 (29,4 %) в группе ГТ.

Также 17 пациенток в процессе лечения получали лишь одну линию химиотерапии по поводу мРМЖ: их было 8 (16,3 %) в группе гормонотерапии с абемациклибом и 9 (17,6 %) в группе гормонотерапии

Медиана наблюдения для всей когорты пациенток составила 9 мес. (IQR 7–11). Беспрогрессивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта получаемой терапии представлена на рис. 1 с помощью кривой Каплана–Майера.

По данным проведенного анализа, медиана срока беспрогрессивной выживаемости, соответствующая

предполагаемому сроку наступления прогрессирования не менее, чем у 50 % пациенток, для группы ГТ с абемациклибом составила $12 \pm 1,13$ мес. (95 % ДИ 9,77–14,22), а в группе гормонотерапии — $9 \pm 0,28$ мес. (95 % ДИ 8,45–9,54) (HR=0,486; ДИ 0,301–0,784, $p=0,003$).

Показатель шестимесячной БПВ составил 82 % для группы ГТ vs 92 % для группы ГТ с абемациклибом, двенадцатимесячной БПВ — 10 % и 51 % соответственно. Беспрогрессивная выживаемость пациентов при различных сроках наблюдения от начала терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Беспрогрессивная выживаемость пациентов в зависимости от варианта лечения

Получаемая терапия	Сроки наблюдения, мес.	N пациенток, оставшихся под наблюдением к концу интервала, чел.	Беспрогрессивная выживаемость, %
ГТ	3	50	98
	6	41	82
	9	28	69
	12	4	10
ГТ + абемациклиб	3	49	100
	6	42	92
	9	31	73
	12	18	51

При оценке влияния факторов на беспрогрессивную выживаемость с помощью логранкового критерия

Кривая Каплана–Майера, характеризующая беспрогрессивную выживаемость в зависимости от варианта терапии

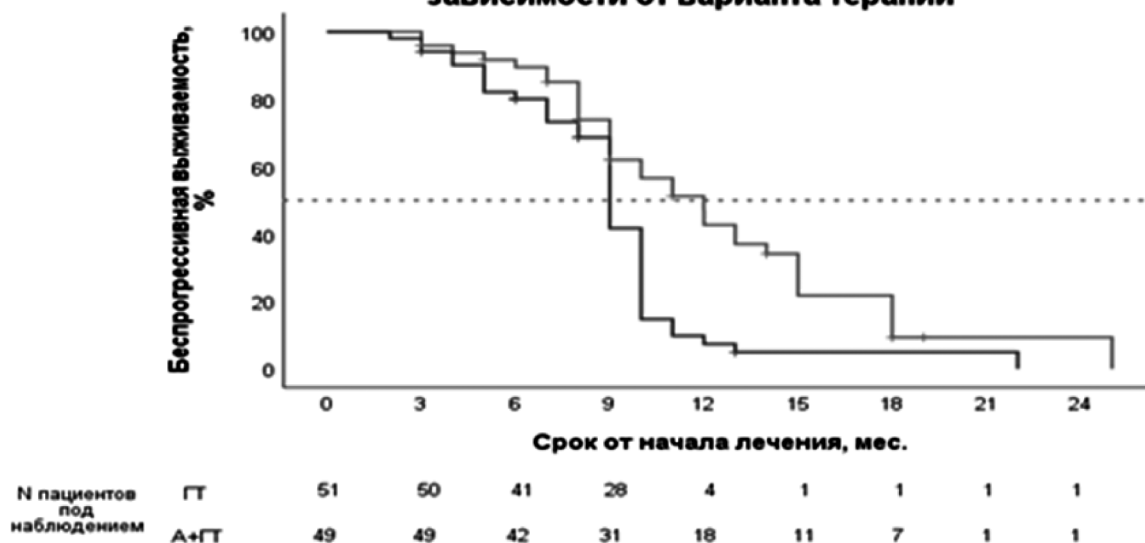


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера, характеризующая беспрогрессивную выживаемость в зависимости от получаемой терапии

Мантеля–Кокса статистически значимого воздействия выявлено не было. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Сравнение БПВ пациентов в зависимости от факторов риска

Фактор		Беспрогрессивная выживаемость, мес. Me±SE (95 % ДИ)	p-value
ECOG	0	10±0,75 (8,5–11,4)	0,376
	1	10±0,32 (9,3–10,6)	
≥65 лет	Нет	10±0,39 (9,2–10,7)	0,859
	Да	9±0,45 (8,1–9,8)	
≥2 линии ГТ	Нет	9±0,38 (8,2–9,7)	0,134
	Да	10±0,42 (9,2–10,9)	
ХТ при мПМЖ	Нет	10±0,31 (9,4–10,6)	0,787
	Да	10±0,83 (8,4–11,6)	
Только костные метастазы	Нет	10±0,31 (9,4–10,6)	0,681
	Да	10±1,14 (7,77–12,2)	
iCDK 4/6 в первой линии	Палбоциклиб	10±0,36 (9,3–10,7)	0,193
	Рибоциклиб	9±0,48 (8,1–9,9)	
≥ 12 мес iCDK 4/6 в первой линии	Нет	10±0,45 (9,1–10,9)	0,408
	Да	9±0,37 (8,3–9,7)	

В группе пациенток, получавших ГТ в сочетании с абемациклибом, частота стабилизации составила соответственно 51 % (n=25), в группе ГТ — 39,2 % (n=20) (p=0,236), частота объективного ответа — 6,1 % (n=3), и 11,8 % (n=6) (p=0,488).

Обсуждение

Применение CDK 4/6-ингибиторов в комбинации с ГТ позволило значимо улучшить беспрогрессивную и общую выживаемость пациенток с HR+HER2— мПМЖ. Поиск оптимальной в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов все еще остается актуальной задачей.

В нескольких РКИ II фазы сравнивали БПВ пациенток, у которых был изменен режим гормонотерапии и продолжена терапия CDK 4/6-ингибиторами, или назначена ГТ в монорежиме. В исследованиях PACE, PALMIRA и BioPER пациентки получали последующую ГТ в комбинации с ранее используемым iCDK 4/6, а именно, палбоциклибом. Достичь улучшения БПВ исследователям не удалось. Характерным отличием РКИ MAINTAIN стала смена CDK 4/6-ингибитора на рибоциклиб в группе пациенток, получавших комбинацию препаратов. Ранее 103 пациентки (86,5 %), включенных в исследование, получали палбоциклиб. Улучшение беспрогрессивной выживаемости в группе комбинации ГТ с рибоциклибом достигло статистической значимости: медиана БПВ составила 5,29 мес. (95 % ДИ: 3,02–8,12) vs 2,76 мес. (95 % ДИ: 2,66–3,25) в группе ГТ с плацебо (HR=0,57 (95 % ДИ: 0,39–0,85; p=0,006).

Исследований, в которых в случае прогрессирования после приема CDK 4/6-ингибиторов применялся бы абемациклиб, пока не было проведено. При этом известно, что препарат обладает рядом фармакодинамических и фармакокинетических свойств, отличающих его от иных препаратов данной группы: это другой режим приема, большая селективность к CDK 4, возможность проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, в РКИ II фазы MONARCH-1 была показана эффективность абемациклиба в монорежиме среди пациентов с гормононефрактерным HR+HER2— мПМЖ.

В нашем исследовании смена iCDK 4/6 на абемациклиб в комбинации со следующей линией ГТ показала статистически значимое улучшение БПВ по сравнению с ГТ в монорежиме: 12±1,13 мес. (95 % ДИ 9,77–14,22) vs 9±0,28 мес. (95 % ДИ 8,45–9,54) (HR=0,486; ДИ 0,301–0,784, p=0,003). Однако значимыми ограничениями данной работы являются малая выборка пациентов и ретроспективный характер исследования.

Тем не менее результаты нашего исследования подчеркивают необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. В настоящее время проводятся РКИ III фазы (PostMonarch, Ember-3), посвященные решению данной задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mayer E.L. GS3-06 Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2— Metastatic Breast Cancer / E.L. Mayer, Y. Ren, N. Wagle et al. // Cancer Research. — 2023. — Т. 83. — Abstract GS3-06. — № 5_Supplement. — P. GS3-06.
2. Mayer E.L. Palbociclib after CDK and endocrine therapy (PACE): A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab for endocrine pre-treated ER+/HER2— metastatic breast cancer. / E.L. Mayer, S.A. Wander, M.M. Regan et al. // Journal of Clinical Oncology. — 2018. — Т. 36. — № 15_suppl. — P. TPS1104–TPS1104.
3. Kalinsky K. postMONARCH: A phase 3 study of abemaciclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in patients with HR+, HER2—, metastatic breast cancer following progression on a CDK4 & 6 inhibitor and endocrine therapy. / K. Kalinsky, R.M. Layman, P.A. Kaufman et al. // Journal of Clinical Oncology. — 2022. — Т. 40. — № 16_suppl. — P. TPS1117–TPS1117.

4. Dickler M.N. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer / M.N. Dickler, S.M. Tolaney, H.S. Rugo et al. // *Clinical Cancer Research*. — 2017. — Vol. 23. — № 17. — P. 5218–5224.
5. Albanell J.J. Palbociclib Rechallenge for Hormone Receptor–Positive/HER–Negative Advanced Breast Cancer: Findings from the Phase II BioPER Trial / J. Albanell, J.M. Pérez-García, M. Gil-Gil et al. // *Clinical Cancer Research*. — 2023. — Vol. 29. — № 1. — P. 67–80.
6. Llombart-Cussac A. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[–]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. / A. Llombart-Cussac, C. Harper-Wynne, A. Perello et al. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2023. — Vol. 41. — № 16_suppl. — P. 1001–1001.
7. Wander S.A. Clinical Outcomes With Abemaciclib After Prior CDK4/6 Inhibitor Progression in Breast Cancer: A Multicenter Experience / S.A. Wander, H.S. Han, M.L. Zangardi et al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. — 2021. — Mar. 24. — P. 1–8.
8. Goetz M.P. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer / M.P. Goetz, M. Toi, M. Campone et al. // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2017. — T. 35. — MONARCH 3. — № 32. — P. 3638–3646.
9. Hortobagyi G.N. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer / G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris et al. // *The New England Journal of Medicine*. — 2022. — T. 386. — № 10. — P. 942–950.
10. Finn R.S. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer / R.S. Finn, M. Martin, H.S. Rugo et al. // *The New England Journal of Medicine*. — 2016. — T. 375. — № 20. — P. 1925–1936.
11. Kalinsky K. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial / K. Kalinsky, M.K. Accordino, C. Chiuzan et al. // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2023. — T. 41. — № 24. — P. 4004–4013.
12. Tripathy D. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial / D. Tripathy, S.-A. Im, M. Colleoni et al. // *The Lancet. Oncology*. — 2018. — T. 19. — № 7. — P. 904–915.
13. Sledge G.W. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial / G. W. Sledge, M. Toi, P. Neven et al. // *JAMA oncology*. — 2020. — T. 6. — № 1. — P. 116–124.
14. Hortobagyi G.N. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2–negative advanced breast cancer / G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris et al. // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. — 2018. — T. 29. — № 7. — P. 1541–1547.

© Абдулоева Нуриноса Хамдуллоевна (abduloeva-n@mail.ru); Моисеенко Владимир Михайлович (moiseyenko@gmail.com);
Скрипко Ольга Александровна (olya12skripko@yandex.ru); Шералиев Аслан Рахимджонович (sherali.aslan@gmail.com);
Жабина Альбина Сергеевна (albina_zhabina@inbox.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»