

Protocole homéopathique d'accompagnement des inhibiteurs oraux des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), dans le cancer du sein post-ménopausique métastatique hormonodépendant



Homeopathic supportive care protocol for oral inhibitors of cyclin dependent kinases 4 and 6 (CDK 4/6) in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer

Jean-Lionel Bagot (Spécialiste en médecine générale)^{a,b}

Ingrid Theunissen (Spécialiste en gynécologie-obstétrique)^c

Jean-Claude Karp (Spécialiste en médecine générale)^d

Jean-Philippe Wagner (Spécialiste en oncologie et radiothérapie)^e

^aDépartement de médecine intégrative, Clinique Sainte Anne, Groupe Hospitalier Saint Vincent, 184 route de la Wantzenau, 67000 Strasbourg, France

^bCentre de radiothérapie de la Robertsau, rue Philippe Thys, 67000 Strasbourg, France

^cHôpital Delta, Chirec, Bruxelles, Belgique

^dCentre hospitalier de Troyes, service d'Oncologie-radiothérapie, 101 avenue Anatole, 10000 Troyes, France

^eInstitut d'oncologie Andrée Dutreix, 891 avenue de Rosendaël, 59240 Dunkerque, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 18 octobre 2019

RÉSUMÉ

Nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 sont indiqués dans le traitement des cancers du sein post-ménopausiques avancés, hormonodépendants et HER-2 négatifs. Assez bien tolérés sur le plan général, l'effet secondaire majeur est une neutropénie de grade 3 qui survient chez les deux-tiers des patientes, nécessitant la réduction, l'espacement, voire l'arrêt du traitement. L'étude du mécanisme physiopathologique de la toxicité hématopoïétique, la comparaison avec la matière médicale homéopathique et notre expérience clinique nous ont permis de dégager et de retenir un schéma thérapeutique homéopathique précis. L'association de *Natrum muriaticum* 7 CH, 3 granules le matin, *Medullosa* 8 DH, 15 gouttes le midi et *Silicea* 7 CH, 3 granules le soir, prescrits le plus tôt possible et durant toute la durée du traitement, permet de réduire l'intensité de la neutropénie et les infections concomitantes. L'ajout quotidien de l'hétéro-isothérapique de l'anti CDK 4/6 en 7 CH a parfois été nécessaire en cas de neutropénie persistante. Bien toléré par les patients et sans interférence médicamenteuse, ce protocole homéopathique est applicable par tout médecin. Dans notre expérience, le traitement de support homéopathique permet d'éviter l'espacement des cures, la réduction de la posologie et représente un gain de chances pour les patientes. Des études cliniques devront venir vérifier les résultats cliniques favorables obtenus.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Cyclin-dependent kinase inhibitors 4 and 6 are a new therapeutic class and are indicated for the treatment of postmenopausal hormone-receptor-positive, HER-2-negative, advanced breast cancer. Generally well tolerated, the major side effect is grade 3 neutropenia, which occurs in two-thirds of patients, requiring reduction, spacing out, or even discontinuation of treatment.

<https://doi.org/10.1016/j.revhom.2019.10.007>

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

MOTS CLÉS

Abemaciclib
Cancer du sein avancé
Homéopathie
Kinase dépendante des cyclines
Neutropénie
Palbociclib
Ribociclib

KEYWORDS

Abemaciclib
Advanced breast cancer
Cyclin-dependent kinases
Homeopathy
Neutropenia
Palbociclib
Ribociclib

Jean-Lionel Bagot, Groupe hospitalier Saint-Vincent, 5 place des Halles, 67000 Strasbourg, France.
Adresse e-mail : jlbagot@orange.fr

DOI des articles originaux : <https://doi.org/10.1016/j.revhom.2019.10.006>

The study of the physio-pathological mechanism of hematopoietic toxicity, the comparison with homeopathic Materia Medica and our clinical experience enabled us to identify and retain a specific homeopathic therapeutic protocol. The combination of Natrum muriaticum 7c, 3 pills in the morning, Medulloss 8 DH, 15 drops in the afternoon and Silicea 7c, 3 pills in the evening, prescribed as soon as possible and for the whole duration of the treatment, makes it possible to reduce the intensity of neutropenia and concomitant infections. The daily addition of the hetero-isotherapeutic anti-CDK 4/6 in 7c has sometimes been necessary in cases of persistent neutropenia. Well tolerated by patients and without drug interference, this homeopathic protocol can be prescribed by any doctor. In our experience, homeopathic support treatment makes it possible to avoid the spacing out of sessions, the reduction of dosage, and so represents increased opportunities for the patients. Clinical studies will be needed to verify the favourable clinical results obtained.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des formes métastatiques du cancer du sein est en amélioration constante au fil du temps. La tendance s'oriente vers une désescalade thérapeutique visant davantage le long terme et la qualité de vie que l'utilisation de thérapeutiques agressives.

Chez la femme ménopausée, les cancers du sein métastatiques sont hormono-sensibles dans 70 % des cas ce qui permet de débiter les traitements par une hormonothérapie afin d'éviter les effets secondaires d'une chimiothérapie. Cependant, dans un délai plus ou moins long, les cellules cancéreuses s'organisent et deviennent résistantes à l'hormonothérapie nécessitant une modification d'orientation thérapeutique. Jusqu'à présent, l'usage était d'ajouter la prescription d'une anti-tyrosine kinase, l'évérolimus (Afinitor®). Ce traitement, souvent mal toléré, n'a pas toujours apporté les résultats escomptés [1].

La recherche s'est alors orientée vers des thérapeutiques permettant de redonner une hormono-sensibilité aux cellules cancéreuses tout en bloquant leur multiplication. Depuis deux ans, une nouvelle classe thérapeutique est disponible, les inhibiteurs réversibles des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 encore appelés inhibiteurs de CDK 4/6 [2]. Trois médicaments de cette classe thérapeutique sont actuellement commercialisés en France.

À ces molécules innovantes, porteuses d'espoir et d'amélioration de la qualité de vie, s'associent des effets secondaires hématopoïétiques, nécessitant la réduction, l'espacement, voire l'arrêt du traitement, à l'origine d'une perte de chance pour les patientes.

Face à ce problème, notre objectif a été d'établir un protocole type d'accompagnement homéopathique pour améliorer la tolérance hématologique et par voie de conséquence l'observance des inhibiteurs de CDK 4/6.

UN MODE D'ACTION CIBLÉ ET INNOVANT

Les CDK 4/6 sont des enzymes utilisées par les cellules cancéreuses pour stimuler leur division cellulaire. Elles favorisent le passage des cellules de la phase G1 à la phase S (moment clé du cycle cellulaire puisqu'il permet la réplication de l'ADN). Les CDK 4/6 permettent également le maintien ou le rétablissement de l'hormonosensibilité des cellules cancéreuses du sein.

On comprend toute l'importance thérapeutique que représente l'arrivée de cette nouvelle classe thérapeutique, les anti CDK

4/6, destinés à bloquer de façon ciblée ce mécanisme délétère. L'expérimentation clinique est venue confirmer l'intérêt et l'efficacité de ces nouveaux traitements [3]. Actuellement trois molécules ont été testées avec succès. Elles se reconnaissent par leur suffixe en « -ciclib » (pour inhibiteur du cycle cellulaire). Leur prescription s'effectue toujours en association avec une hormonothérapie (létrozole ou fulvestrant).

On retiendra la double action des antiCDK 4/6 : blocage de la multiplication cellulaire et réversibilité de la sensibilité à l'hormonothérapie.

LE PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Le palbociclib est le premier inhibiteur de CDK 4/6 commercialisé et actuellement le plus utilisé [3]. Il est indiqué chez les femmes ménopausées (ou péri-ménopausées en association avec un agoniste de LH-RH) atteintes d'un cancer du sein hormonosensible (RH+) et HER2 négatif, localement avancé ou métastatique, en association avec une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole ou exemestane) ou par fulvestrant.

Cela représente, en France, environ 8000 patientes qui pourraient bénéficier de ce type de traitement chaque année [4]. Les inhibiteurs de CDK 4/6 ne sont pas indiqués chez les patientes dont la maladie est « en crise viscérale » c'est-à-dire lorsque les métastases menacent le pronostic vital à court terme. Dans ce cas une chimiothérapie de première intention sera instituée.

Les interactions médicamenteuses

La voie d'élimination du palbociclib est hépatique par l'intermédiaire du cytochrome Cyp 3A4. Les substances qui stimulent le CYP 3A4 comme la rifampicine, le millepertuis, les anti-épileptiques et certains antiviraux sont susceptibles de diminuer l'activité du palbociclib en facilitant sa dégradation. À l'inverse, les inhibiteurs du CYP 3A4 comme le jus de pamplemousse, la réglisse, les azolés antifongiques (kétoconazole), certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la téli-thromycine), les inhibiteurs de protéase (ritonavir), la plupart des statines et les vasoconstricteurs de l'ergot de seigle en diminuant sa dégradation, augmentent sa toxicité. La prise de tous ces produits est déconseillée. En cas de nécessité absolue d'association, une adaptation des doses sera nécessaire.

Posologie

La prise recommandée est de 1 gélule à 125 mg par jour, 3 semaines sur 4, à prendre de préférence à la même heure.

Effets secondaires

Si le palbociclib est habituellement bien toléré sur le plan général (quelques nausées sont possibles ainsi qu'une fatigue modérée), le problème essentiel réside dans sa toxicité hématopoïétique. Une neutropénie survient dès la première séquence thérapeutique avec des grades 3 ou 4 (neutrophiles inférieurs à 1G/L) chez 66 % des patientes [3]. La prescription de facteurs de croissance granulocytaires n'étant pas recommandée, la réduction de la posologie à 100 mg puis à 75 mg peut s'avérer nécessaire en cas d'intolérance hématologique. Il est aussi parfois nécessaire d'augmenter le nombre de jour de pause entre chaque cure. L'arrêt définitif des traitements survient chez 10 % des patientes. Ces mesures sont source de perte de chance en raison de l'index thérapeutique étroit des anti CDK.

L'expérience montre cependant que, malgré la baisse spectaculaire des globules blancs, peu de neutropénies fébriles nécessitent une hospitalisation. La neutropénie est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, ce qui n'est pas le cas avec la chimiothérapie. Quant aux autres effets secondaires, ils sont très peu importants permettant aux patientes le maintien d'une bonne qualité de vie et la poursuite d'une activité professionnelle.

Cependant, si l'étude pivot, Paloma 2, montre un doublement de la survie sans progression (24,2 mois versus 14,5 mois pour le groupe hormonothérapie seule), elle ne note pas de gain sur la survie globale [5]. Le coût est assez élevé puisqu'une seule gélule d'Ibrance®, quelle que soit son dosage, vaut 136 €, pour un coût mensuel de 2,860 €.

ACCOMPAGNEMENT HOMÉOPATHIQUE

L'effet secondaire principal, nous l'avons vu, est la baisse des globules blancs. Face à ces fréquentes neutropénies de grade supérieur ou égal à 3, il est indispensable d'établir un traitement de support visant à soutenir les neutrophiles et à stimuler l'immunité. Ce traitement est à mettre en œuvre dès le début de la prise des gélules d'Ibrance®. Le symptôme « neutropénie » n'existe pas dans le répertoire homéopathique. Le choix de ce protocole émane de notre expérience clinique. Nous avons déjà utilisé ce protocole de soins de support auprès de 90 patientes. Il s'est souvent révélé très efficace.

Il repose sur la prescription de *Natrum muriaticum* 7 CH, 3 granules tous les matins et de *Silicea* 7 CH, 3 granules tous

les soirs. Ces deux médicaments homéopathiques favorisent à la fois l'hématopoïèse des lignées blanches et l'immunité générale [6–8]. On associera également de l'organothérapie de soutien de l'hématopoïèse avec *Meduloss* 8 DH, 15 gouttes avant le repas de midi et une deuxième prise avant le coucher en cas de nécessité.

Devant l'apparition ou la persistance d'une neutropénie de grade supérieur ou égal à 3, on ajoutera l'hétéro-isothérapie Palbociclib 7 CH, 3 granules une fois par jour, à distance de la prise de la gélule d'Ibrance® [9].

Pour les autres effets secondaires éventuels, une liste de « si besoin » peut être ajoutée à la prescription selon les recommandations officielles de la Société homéopathique internationale de soins de support en oncologie (SHISSO) [10]. En cas de baisse des plaquettes, *Crotalus horridus* 7 CH 3 granules deux fois par jour, en cas de nausées, *Nux vomica* 5 CH ou D 10, 3 granules 1 à 3 fois par jour ou *Ipeca* 9 CH si *Nux vomica* est inefficace.

En cas de fatigue, le protocole de la SHISSO pourra être prescrit : *Phosphoricum acidum* 5 CH 1 dose le 1er jour, *Phosphoricum acidum* 9 CH, 1 dose le 2e jour, *Phosphoricum acidum* 15 CH 1 dose le 3e jour, *Phosphoricum acidum* 30 CH 1 dose le 4e jour en cures de 4 jours à renouveler tous les 10 jours si besoin (3 cures par mois) ([Tableau I](#)).

RIBOCICLIB (KISQALI®)

Le ribociclib est le deuxième anti CDK 4/6 à être autorisé et remboursé en France. Son mécanisme d'action est identique au palbociclib, il bloque la progression des cellules de la phase G1 à la phase S et maintient leur hormonosensibilité.

Indication thérapeutique

Kisqali® est indiqué chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, hormonosensible (RH+) et HER2 négatif, en association avec une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase [11]. Il n'est pas indiqué en cas de cancer du sein métastatique agressif nécessitant une chimiothérapie. Avec un coût mensuel de 2,587 €, il se situe dans la même gamme de prix que l'Ibrance®.

Les interactions médicamenteuses

La voie d'élimination du ribociclib se fait par le foie grâce au cytochrome Cyp 3A4 (voir supra).

Tableau I. Prescription type : palbociclib (Ibrance®).

Protocole palbociclib (Ibrance®)	matin	midi	soir	coucher
IBRANCE®	1 gélule			
NATRUM MURIATICUM 7 CH	3 granules			
MEDULOSS 8 DH		15 gouttes		
SILICEA 7 CH			3 granules	
HET-ISO PALBOCICLIB 7 CH (si besoin)				3 granules

Tableau II. Prescription type : ribociclib (Kisqali®).

Protocole ribociclib (Kisqali®)	matin	midi	soir	coucher
KISQALI®	3 comprimés			
NATRUM MURIATICUM 7 CH	3 granules			
MEDULLOSS 8 DH		15 gouttes		
SILICEA 7 CH			3 granules	
HET-ISO RIBOCICLIB 7 CH (si besoin)				3 granules
Si besoin	matin	midi	soir	coucher
PHOSPHORUS 15 CH si augmentation des transaminases				3 granules
NUX VOMICA 5 CH ou D 10 si nausées	3 granules		3 granules	
OKOUBAKA 4 CH si perte d'appétit ou diarrhées	3 granules		3 granules	

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) de ribociclib, une fois par jour, 3 semaines sur 4, à prendre de préférence à la même heure. Il est possible de réduire la posologie à 400 mg en fonction de la tolérance. Le nombre de jour de pause peut être augmenté en cas de baisse trop importante des neutrophiles.

Effets secondaires

Les risques les plus importants sont la toxicité hématologique, hépatobiliaire et cardiaque. La neutropénie survient aussi fréquemment que pour le palbociclib et nécessitera les mêmes mesures (diminution des doses ou allongement du temps de pause entre les cures). Un traitement efficace sera effectué en cas d'infections ORL qui surviennent parfois avec le ribociclib. La toxicité hépato-biliaire nécessite une surveillance attentive du profil hépatique lors des prises de sang de contrôle. Les nausées sont fréquentes (la moitié des patientes) ainsi que les vomissements. La toxicité cardiaque nécessite une surveillance régulière de l'électrocardiogramme (ECG) en raison de l'apparition possible d'anomalies (allongement de l'espace QT) [12].

Accompagnement homéopathique

Pour prévenir et traiter les fréquentes neutropénies, il est indispensable d'établir un traitement de support visant à soutenir les neutrophiles et à stimuler l'immunité, à mettre en place, si possible, dès l'introduction du Kisqali®.

Comme pour le palbociclib, le traitement d'accompagnement reposera sur la prescription de *Natrum muriaticum* 7 CH, 3 granules tous les matins et de *Silicea* 7 CH, 3 granules tous les soirs. On associera également de l'organothérapie de soutien de la production des globules blancs avec *Medulloss* 8 DH, 15 gouttes avant le repas de midi et une deuxième prise avant le coucher en cas de nécessité.

Face à l'intolérance digestive fréquente (nausées et troubles hépatiques) *Nux vomica* 5 CH ou D 10 en prise quotidienne ou *Nux vomica* 15 CH en dose hebdomadaire sera proposé. *Phosphorus* 15 CH, 3 granules tous les soirs sera indiqué en cas d'élévation des transaminases. L'hétéro-isothérapique ribociclib 7 CH, 3 granules une fois par jour, à distance de la

prise des comprimés de Kisqali® sera également prescrite en cas d'effets secondaires persistants ([Tableau II](#)).

ABÉMACICLIB (VERZENIOS®)

Troisième inhibiteur de protéine kinase anti CDK 4/6, l'abémaciclib vient tout juste d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en France.

Indication thérapeutique

Mêmes indications que l'Ibrance® et Kisqali®.

Interactions médicamenteuses

La voie d'élimination de l'abémaciclib se fait par le foie grâce au cytochrome Cyp 3A4 (voir supra).

Posologie

La dose recommandée d'abémaciclib est d'un comprimé de 150 mg matin et soir en continu. Une pause sera effectuée uniquement en cas de neutropénie de grade 3.

Effets secondaires

La toxicité principale n'est pas la neutropénie mais la diarrhée qui survient chez presque toutes les patientes après une semaine de traitement. La neutropénie est beaucoup moins fréquente (23 %) ce qui permet la prise du médicament en continu.

Les autres toxicités de grade 3 sont rares et représentées par les nausées, les vomissements, la baisse d'appétit et la fatigue.

À la différence des autres anti CDK 4/6, l'abémaciclib passerait davantage la barrière hémato-méningée. Cette propriété est intéressante pour les patientes porteuses de métastases cérébrales [13]. Une étude est en cours pour préciser son intérêt dans cette indication.

A 2588€ la boîte pour un mois de traitement, il est au même prix que ses deux autres concurrents.

Tableau III. Prescription type : abémaciclib (Verzenios®).

Protocole abémaciclib (Verzenios®)	matin	midi	soir	coucher
VERZENIOS®	1 comprimé			1 comprimé
HET-ISO ABEMACICLIB 7 CH		3 granules		
Si besoin	matin	midi	soir	coucher
ARSENICUM ALBUM 15 CH si diarrhées				3 granules
PODOPHYLLUM 5 CH si diarrhées	3 granules	3 granules	3 granules	
NUX VOMICA 5 CH ou D 10 si nausées	3 granules		3 granules	
OKOUBAKA 4 CH si perte d'appétit ou douleurs intestinales	3 granules		3 granules	
NATRUM MURIATICUM 7 CH si neutropénie	3 granules			
MEDULLOSS 8 DH si toxicité hématologique		15 gouttes		
SILICEA 7 CH si neutropénie			3 granules	

Accompagnement homéopathique

Son profil de tolérance est différent, avec moins de neutropénie mais davantage de diarrhée et de troubles digestifs, l'accompagnement homéopathique reposera sur la prescription d'anti-diarrhéiques homéopathiques dès l'introduction du Verzenios® selon le protocole « diarrhée » de la SHISSO (*Podophyllum* 5 CH 3 × 3 granules par jour et *Arsenicum album* 15 CH 3 granules tous les soirs). En cas d'insuffisance de résultat, il ne faudra pas hésiter à prescrire un anti-diarrhéique conventionnel de type loperamide. Pour prévenir la toxicité intestinale, l'hétéro-isothérapie abémaciclib 7 CH, 3 granules avant le repas de midi, nous paraît indiqué dès le début du traitement, quitte à l'espace puis à l'arrêter en cas de bonne tolérance. *Nux vomica* 5 CH ou D10 en cas de nausées ou *Okoubaka* 4 CH, permettront de traiter la toxicité digestive.

Enfin, en cas de neutropénie, *Natrum muriaticum* 7 CH, 3 granules tous les matins et *Silicea* 7 CH, 3 granules tous les soirs associés à l'organothérapie *Medulloss* 8 DH, 15 gouttes une à deux fois par jour en soutien de l'hématopoïèse (*Tableau III*).

CONCLUSION

Souvent porteurs de réponse prolongée et de bonne qualité de vie, les anti CDK 4/6 sont actuellement de plus en plus prescrits chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant métastatique. La neutropénie, parfois sévère, représente le facteur limitant principal en termes d'effets secondaires, surtout pour le palbociclib et le ribociclib. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'étant pas indiquée, l'homéopathie s'inscrit en médecine « d'inters-tice » [14], et trouve toute sa place comme thérapie de soutien. Bien acceptée par les patientes et sans interférence médicamenteuse, la prescription du protocole type homéopathique est possible par tout médecin qu'il soit homéopathe ou non. L'amélioration de la tolérance et de l'observance des anti-CDK 4/6, devrait permettre d'optimiser les résultats thérapeutiques. Des études cliniques sont maintenant nécessaires pour confirmer nos résultats cliniques préliminaires.

Remerciements

À Dominique Spaeth, oncologue à la clinique Gentilly de Nancy (France) pour la relecture de cet article.

Déclaration de liens d'intérêts

Cet article n'a fait l'objet d'aucun financement.

Les auteurs déclarent avoir participé à des interventions ponctuelles de consultant et de conférencier pour les laboratoires Boiron, mais aussi pour les laboratoires Weleda et Rocal-Lehning (Bagot JL), Teva (Theunissen I.) et Amgen, Roche, Kyowa Kirin, Astra Zeneca, Pierre Fabre, Sanofi, Pfizer, Esai (Wagner JP) sans rapports avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>.
- [2] Diéras V, Sablin MP, Pierga JY. Inhibiteurs de CDK 4/6 et cancers du sein métastatiques hormonodépendants. *Lett Cancérologie* 2016;XXV:428–34.
- [3] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
- [4] HAS commission de la transparence avis 3 mai 2017 palbociclib [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/ct-15873_ibrance_pic_ins_avis3_ct15873.p.23/26 [consulté le 4 mars 2019].
- [5] Rugo HS, Diéras V, Ka G, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018;29:888–94. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy012>.
- [6] Guermonprez M, Pinkas M, Torck M. Matière médicale homéopathique. Paris: Ed. Doin; 1985.
- [7] Karp JC, Roux F. Traitements de support homéopathiques en cancérologie, 3rd ed. Paris: CEDH; 2018.
- [8] Bagot JL. Cancer et Homéopathie, rester en forme et mieux supporter les traitements, 2nd ed. Kandern: Unimedica; 2016.
- [9] Bagot JL. Homeopathy and hetero-isotherapy, an interesting response to the side effects of targeted therapies in oncology. *Revhom* 2017;8:e35–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2017.07.021>.



- [10] Bagot JL, Karp JC, Messerschmitt C, et al. Therapeutic recommendations of the International Homeopathic Society of Supportive Care in Oncology (IHSSCO). *Revhom* 2017;8:e47–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2017.10.015>.
- [11] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1541–7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
- [12] O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127–34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4518-8> [Epub 2017 Nov 21].
- [13] Raub TJ, Gelbert LM, Wishart GN et al. Abemaciclib (LY2835219) is an Oral Inhibitor of the Cyclin-Dependent Kinases 4/6 that Crosses the Blood-Brain Barrier and Demonstrates In Vivo Activity Against Intracranial Human Brain Tumor Xenografts *Drug Metabolism and Disposition* July 6, 2015, dmd.114.062745; DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.062745>.
- [14] Bagot JL. Homeopathy: a complementary and interstitial medicine in severe pathologies. *Revhom* 2016;7:e7–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2016.07.022>.