

Абемациклиз как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы

Н.С. Бесова, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) – палбоциклиз, рибоциклиз и абемациклиз – стали новым стандартом лечения больных гормонорецепторопозитивным HER2-негативным диссеминированным или метастатическим раком молочной железы (ГР + HER2 МРМЖ) вне зависимости от линии терапии, менопаузального статуса и других индивидуальных характеристик. Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратимой остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибиции. Несмотря на сходный механизм действия, изложенный в статье, препараты обладают индивидуальными характеристиками. Абемациклиз, отличаясь от палбоциклиба и рибоциклиба по химической структуре, обладает более выраженной избирательностью к CDK4, меньшим миелосупрессивным действием, что позволяет принимать его непрерывно, более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с АТФ, вследствие чего может взаимодействовать и с другими киназами. Абемациклиз, единственный из всех ингибиторов CDK4/6, оказался эффективным при рефрактерном ГР + HER2 МРМЖ: объективный эффект (ОЭ) зарегистрирован у 19,7%, контроль заболевания – у 42,4% больных, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,95 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) – 22,32 мес. Комбинация абемациклиба с фулвестрантом во 2-й линии лечения повышает эффективность лечения по сравнению с одной эндокринотерапией (ЭТ): медиану ВБП – с 9,3 до 16,9 мес. ($p < 0,001$), ОЭ – с 16 до 35% ($p < 0,001$) в ИТТ-популяции, медиану ОВ – с 37,3 до 46,7 мес. ($p = 0,01$) для комбинации абемациклиба с фулвестрантом. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСАИ) по сравнению с одними ингибиторами ароматазы (АИ) в 1-й линии лечения приводит к увеличению медианы ВБП с 14,76 до 28,18 мес. ($p = 0,000002$) и повышению ОЭ с 37 до 49,7% ($p = 0,005$) в ИТТ-популяции. Доминирующим побочным эффектом абемациклиба является диарея, регистрируемая в 82–90% случаев, не превышающая 3-й степени тяжести, частота последней не превышает 13%, диарея обратима, купируется антидиарейными препаратами. Комбинация ЭТ с абемациклибом дает возможность повысить эффективность лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.

Ключевые слова: гормонорецепторопозитивный HER2-негативный диссеминированный рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, абемациклиз, эндокринная терапия

Для цитирования: Бесова Н.С. Абемациклиз как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(9):27–42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-27-42.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Abemaciclib as an original inhibitor of cyclin-dependent kinase for the treatment of luminal HER2-negative disseminated breast cancer

Natalia S. Besova, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, namely palbociclib, ribociclib and abemaciclib, have become a new standard of treatment of patients with hormone receptor-positive, HER2-negative disseminated or metastatic breast cancer (HR+ HER2- MBC), regardless of the line of therapy, menopause status and other individual characteristics. Short-term CDK4/6 inhibition leads to reversible arrest in the G1 phase of the cell cycle with restoration of Rb-1 phosphorylation and the complete cell cycle after termination of inhibition. The drugs have individual characteristics despite the similar mechanism of action described in the article. Abemaciclib, which differs from palbociclib and ribociclib in chemical structure, shows higher selectivity for CDK4, less myelosuppressive effect, which makes it possible to take it continuously, greater lipophilicity, and interacts more actively with ATP, resulting in its ability to interact with other kinases as well. Abemaciclib, the only one of all CDK4/6 inhibitors, has been proven effective in the treatment of refractory HR+ HER2-MBC: the propor-

tion of patients with objective effect (OE) was 19.7%, that with disease control was 42.4%, median progression-free survival (PFS) was 5.95 months, median overall survival (OS) was 22.32 months. Abemaciclib combined with fulvestrant in the second-line therapy increases the effectiveness of treatment compared with endocrinotherapy (ET) alone: median PFS increased to 16.9 months from 9.3 ($p < 0.001$), OE to 35 from 16% ($p < 0.001$) in the ITT population, median OS to 46.7 from 37.3 months ($p = 0.01$) for abemaciclib in combination with fulvestrant. The use of abemaciclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors (NSAIs) compared with aromatase inhibitors (AI) alone in the first-line therapy demonstrated increased median PFS from 14.76 to 28.18 months ($p = 0.000002$) and increased OE (from 37 to 49.7% ($p = 0.005$) in the ITT population. Diarrhea is the common adverse event of abemaciclib, which develops in 82–90% of patients. It does not exceed severity level 3, the frequency of the latter does not exceed 13%, diarrhea is reversible, and can be stopped by using antidiarrheal drugs. ET in combination with abemaciclib makes it possible to improve the effectiveness of treatment in the most prognostically unfavourable patient population.

Keywords: hormone receptor-positive HER2-negative disseminated breast cancer, CDR4/6 inhibitors, abemaciclib, endocrine therapy

For citation: Besova N.S. Abemaciclib as an original inhibitor of cyclin-dependent kinase for the treatment of luminal HER2-negative disseminated breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):27–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-27-42.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных проблем лечения пациенток гормонорецепторопозитивным HER2-негативным диссеминированным или метастатическим раком молочной железы (ГР + HER2 МРМЖ) является наличие первичной или вторичной резистентности опухолевого процесса к эндокринной терапии (ЭТ). В последние годы в решении этой проблемы достигнуты явные успехи. Лекарственное воздействие на другие молекулярные пути может предупредить и отдалить развитие резистентности к эндокринной терапии [1].

Так, комбинация стероидного ингибитора ароматазы Экземестана с ингибитором mTOR Эверолимусом повышает эффективность ЭТ, но сопровождается широким спектром побочных эффектов (ПЭ) лечения [2, 3].

Препараты нового класса – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) – также отдаляют и нивелируют резистентность к ЭТ, но обладают вполне переносимыми побочными эффектами [4].

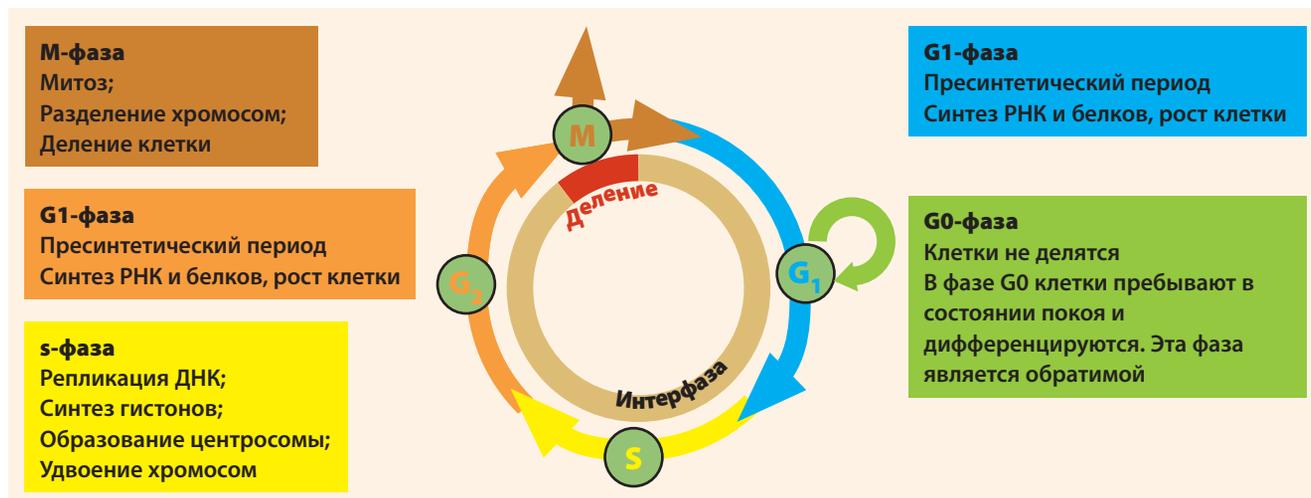
КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И РОЛЬ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ

Характерным свойством злокачественных опухолей является способность к постоянной пролиферации [5] (рис. 1).

Процессом, регулирующим пролиферацию, является клеточный цикл. Клеточный цикл – жизненный цикл клетки от деления до следующего деления или смерти – имеет четыре функциональные фазы: S-фаза, фаза синтеза, во время которой происходит репликация ДНК клетки; фаза G₂ (между фазами S и M), постсинтетическая, премитотическая, во время которой происходит подготовка клетки к делению; M-фаза, фаза митоза, во время которой осуществляется деление клетки с образованием двух дочерних клеток; и фаза G₁, пресинтетическая или постмитотическая, следующая после митоза перед фазой S, во время которой клетки коммитируют и готовятся к следующему циклу репликации [6].

В среднем продолжительность клеточного цикла в культуре клеток человека составляет 24 ч. Фаза G₁, для

- Рисунок 1. Фазы клеточного цикла
- Figure 1. Cell cycle phases



которой характерен высокий уровень синтеза белков, длится 8–12 ч (хотя некоторые клетки делятся очень медленно, оставаясь в G1-фазе многие дни и даже годы); фаза S, во время которой осуществляется синтез ДНК, длится 6–8 ч; фаза G2, характеризующаяся уменьшенным синтезом белков, – 2–4 ч; фаза M (синтез РНК отсутствует) – 1 ч [7].

Нормальные клетки, культивированные *in vivo*, помимо состояния пролиферации, имеют альтернативный способ существования – состояние покоя и переходят из одного состояния в другое при изменениях в среде культивирования. Клетки, которые вышли из митотического цикла на неопределенное время, сохраняя жизнеспособность и пролиферативный потенциал, называют покоящимися клетками [8], а состояние пролиферативного покоя – фазой G0.

Переход клеток в состояние покоя становится возможным благодаря функционированию набора высокоспецифических белков – регуляторов клеточного цикла и кодирующих их генов. При участии этих белков клетки могут прекращать пролиферацию в неблагоприятных условиях окружающей среды, при повреждении ДНК или появлении грубых ошибок ее репликации. Такие паузы (точки рестрикции, сверхочные или контрольные точки) используются клетками для репарации возникших повреждений. При некоторых внешних условиях клеточный цикл может приостановиться в точках рестрикции [9, pp. 1–15], т.е. точках завершения необходимости стимуляции, сверхочных точках, в которых происходит проверка готовности клетки к делению (в фазе G2) или синтезу ДНК (в конце фазы G1).

Точка рестрикции в конце фазы G1, описанная как точка, в которой клеточная пролиферация становится независимой от митогенных и ростовых факторов [7], является критическим пунктом клеточного цикла. Именно здесь клетка «принимает решение» переходить в фазу S или углубиться в состояние покоя G0. В клетках, находящихся в G0-фазе, отсутствуют белки, разрешающие проход через точку рестрикции и позволяющие вступать в S-фазу. Клетки, израсходовавшие свой пролиферативный потенциал, останавливаются в G1 из-за утраты способности переходить точку рестрикции. Малигнизированные клетки, как правило, утрачивают рестрикционный контроль пролиферации, что является их фундаментальным отличием от нормальных клеток [7].

Нормальное функционирование в этой фазе является необходимым для поддержания контроля клеточной пролиферации [10, 11].

Специфические регуляторные белки, контролирующие переход пролиферирующих клеток из одной фазы клеточного цикла в другую, являются как положительными, так и отрицательными регуляторами клеточного цикла.

К положительным регуляторам относятся комплексы, образуемые циклинами (в первую очередь циклинами класса D) и циклин-зависимыми киназами (CDK), синтезируемыми на определенных стадиях клеточного цикла, а также транскрипционные факторы семейства E2F.

К отрицательным регуляторам относятся супрессоры опухолей белки p53, pRb (белки, выделенные из ретино-

бластомы, сходные по структуре с последним белком p107, известный также как RBL1, и p130, известный также как RBL2, ингибиторы циклин-зависимых киназ, такие как ингибитор CDK4 белки семейства INK4 (p15, p16, p18, p19) и белки CIP/KIP семейства p21 (p21, p27 и p57) [12].

Поскольку белки семейства p21 были описаны несколькими группами исследователей независимо друг от друга, до сих пор используются их альтернативные названия. Так, белок p21 известен также под именами WAF1 (wild-type p53 activated fragment 1), CIP1 (CDK2 interacting protein 1), SDI1 (senescent derived inhibitor 1) и mda-6 (melanoma differentiation associated gene). Синонимами p27 и p57 являются соответственно KIP1 (kinase inhibiting proteins 1) и KIP2 (kinase inhibiting proteins 2). Все эти белки обладают широкой специфичностью действия и могут ингибировать различные CDK.

Белки Ink4 обладают достаточно узкой специфичностью: связывая CDK4 и CDK6, они препятствуют образованию их комплексов с циклинами D [13, 14].

Белки p15 и p16 идентифицированы как супрессоры опухолевого роста, и их синтез регулируется белком pRb. Все четыре белка блокируют активацию CDK4 и CDK6, либо ослабляя их взаимодействие с циклинами, либо вытесняя их из комплекса.

Хотя белки p16 и p27 обладают способностью ингибировать активность CDK4 и CDK6, первый имеет большее сродство к этим протеинкиназам. Если концентрация p16 повышается до уровня, при котором он полностью подавляет активность киназ CDK4/6, белок p27 становится основным ингибитором киназы CDK2.

Ассоциированный с ретинобластомой (Rb) протеин-1 (Rb-1) контролирует переход клетки из фазы G1 в S-фазу в качестве опухолевого супрессора [15].

Будучи первым идентифицированным опухолевым супрессором, этот белок является ключевым негативным регулятором клеточного цикла, поскольку предупреждает преждевременное деление клетки, связывая и подавляя активность семейства транскрипционных факторов E2F, что ингибирует G1/S переход [15, 16].

Белок Rb не имеет самостоятельной каталитической активности и выполняет функцию по контролю клеточного цикла через мультипротеинные комплексы. Для продолжения клеточного цикла необходима инактивация Rb-1 путем гиперфосфорилирования [17].

Факторы E2F регулируют транскрипцию генов, экспрессия которых максимальна во время G1/S-перехода, функционируют координированно с другими важными регуляторами клеточного цикла. Уровень и активность этих факторов, по существу, отражают интегральный ответ клетки на совокупность принятых ею сигналов пролиферации и дифференцировки.

Правильное функционирование циклин-киназных комплексов, фосфорилирующих белок pRb в строго определенных фазах, играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла.

Функционирование клетки в фазе G1 контролирует ретинобластомный путь: CDK4/6-циклин D1-Rb-p16^{ink4a}. Система, положительно регулирующая вход в S-фазу, включает гете-

родимер E2F-1/DP-1, где E2F-1 – фактор транскрипции и активирующие его циклин-киназные комплексы. Другая система тормозит вход в S-фазу. Она представлена опухолевыми супрессорами p53 и pRb, которые подавляют активность гетеродимеров E2F-1/DP-1. Нормальная пролиферация клеток зависит от точного баланса между этими системами, соотношением между которыми может изменяться, приводя к изменению скорости пролиферации клеток [6].

Циклин-зависимые киназы (CDKs), включающие CDK1, CDK2, CDK4 и CDK6, являются ключевыми ферментами, регулируемыми и контролирующими переход клетки из одной фазы клеточного цикла в другую [14, 18–21].

Циклин-зависимые киназы (CDK) – это семейство АТФ-зависимых протеинкиназ, схожих между собой по структуре и функции. Циклин является регуляторной субъединицей, CDK – каталитической субъединицей.

У каждого циклина имеется гомологичный участок для связывания с CDK: циклин D – CDK4 (G₀/G₁); циклин E – CDK2 (G₁/S); циклин A – CDK2 (S); циклин B1 – CDK1 (G₂/M).

Циклин-зависимая киназа 1 регулирует переход клетки из фазы G₂ в M, CDK2 – прохождение через S-фазу, CDK4 и CDK6 – переход клетки из фазы G₁ в фазу S [22].

Циклин-зависимая киназа 6 особенно важна в промотировании пролиферации гемопоэтических клеток предшественников [23–25].

Контроль над вступлением в клеточный цикл во многом детерминирован CDK4 и CDK6 (рис. 2) [26, 27].

После получения экстрацеллюлярного пролиферативного сигнала, сгенерированного пептидными факторами роста (через RAS, MAPK, mTOR-пути), интерлейкинами, гормонами (через ядерные рецепторы) и др., клетка, находящаяся в фазе G₀ или ранней G₁, начинает свое прохождение через клеточный цикл.

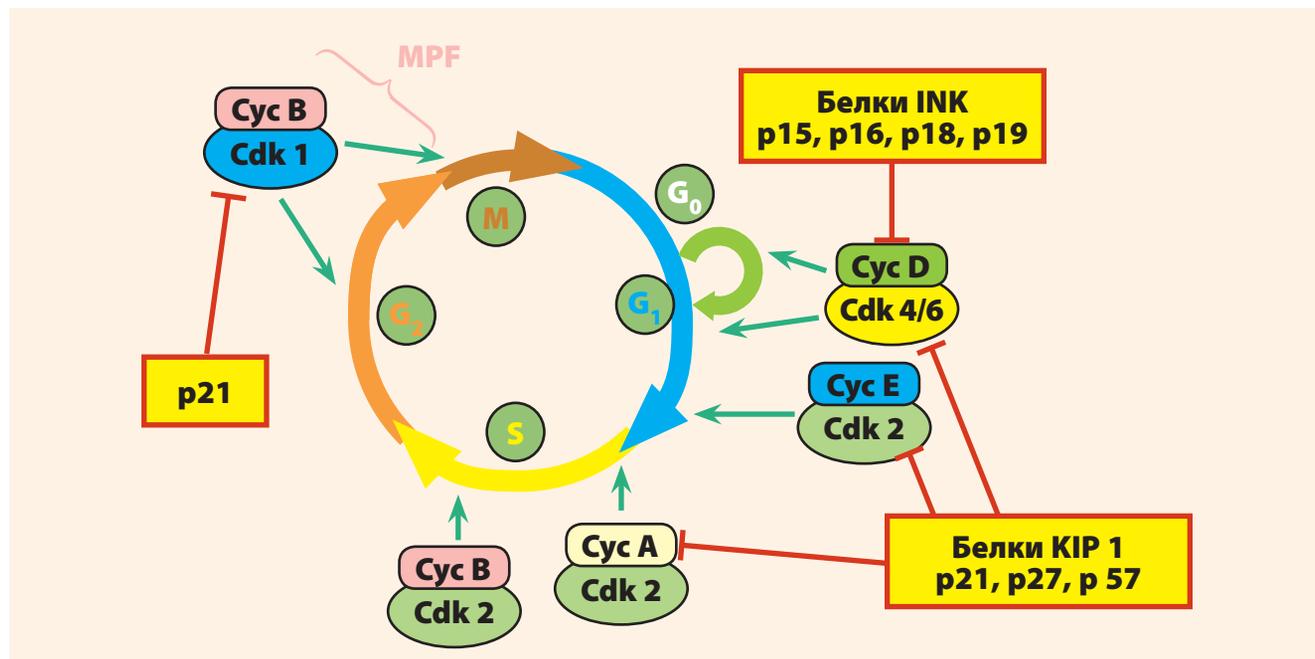
В начале фазы G₁, наиболее благоприятном периоде для пролиферации, через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы активируются вторичные посредники, что ведет к активации генов, кодирующих циклины [14, 26, 28–30].

В результате индукции экспрессии генов циклинов D и E происходит увеличение их внутриклеточной концентрации. Циклины D1, D2 и D3 образуют гетеродимерные комплексы с каталитическими субъединицами CDK4 или CDK6, кроме того, циклины D2 и D3 объединяются с CDK2 [31, 32].

Активация CDK2/4/6 приводит к фосфорилированию белка RB (продукта гена ретинобластомы pRb) и ассоциированных с ним белков p107 и p130. В начале фазы G₁ белок pRb фосфорилирован слабо, что позволяет ему находиться в комплексе с фактором транскрипции E2F, стимулирующим экспрессию генов, необходимых для прохождения через данную фазу и продолжения клеточного цикла, и блокировать его активность [31, 32].

Концентрация D-циклинов возрастает на протяжении фазы G₁ клеточного цикла и достигает максимума значений непосредственно перед началом S-фазы, после чего начинает уменьшаться. Однако в это время pRb еще фосфорилирован неполностью, и транскрипционный фактор E2F остается в комплексе в неактивном состоянии. Фосфорилирование pRb завершается под действием CDK2, активированной циклином E. Внутриклеточная концентрация последнего становится максимальной в момент перехода клеточного цикла от фазы G₁ к S-фазе. Таким образом, комплекс «циклин E – CDK2» как бы принимает эстафету от комплексов циклина D с CDK4 и CDK6 и завершает фосфорилирование pRb, вследствие чего полностью освобождается активный фактор транскрипции E2F и начинается синтез ДНК, т. е. клетка вступает в S-фазу клеточного цикла.

● Рисунок 2. Ингибирование циклин-зависимых киназ
● Figure 2. Inhibition of cyclin-dependent kinases



Фосфорилирование Rb CDK4/6 приводит также к транскрипции генов, участвующих в процессах, независимых от клеточного цикла, включая сигнальную трансдукцию, транскрипционный контроль восстановления ДНК и мРНК процессинг [33].

CDK4/6, как показано в настоящее время, фосфорилируют и другие протеины, включая FOXM1 и E2F1 [34, 35], которые модулируют дополнительные клеточные процессы, независимые от клеточного цикла [6]. Значение Rb пути в контроле клеточной пролиферации возрастает еще больше, если принять во внимание частоту его дисрегуляции при злокачественных опухолях человека. Результатом aberrантной экспрессии циклинов D-типа является активация CDK4/6, позволяющая клеткам неограниченно пролиферировать. Повышенная экспрессия циклина D1 выявлена при многих солидных опухолях молочной железы, области головы и шеи, предстательной железы [36].

Амплификация или повышенная экспрессия CDK4 обнаружена и при других злокачественных опухолях, включая саркомы мягких тканей, глиобластому, меланому [37–40], при ряде опухолей найдена также повышенная экспрессия CDK6 [41], функциональная инактивация p16/ink4a и Rb, действующих как опухолевые супрессоры [42, 43].

Селективное ингибирование CDK4/6 представляется эффективным направлением, особенно в терапии метастатического рака молочной железы (МРМЖ) с положительным статусом гормональных рецепторов (ГР+), при котором этот подход изменил парадигму лечения. Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратной остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибции [6, 1].

Большинство ГР+ и HER2-позитивных РМЖ поддерживают функционирование Rb и потенциально чувствительны к ингибиторам CDK4/6 [44–47]. Амплификация циклина D1 при РМЖ встречается приблизительно в 15%, особенно при ГР + РМЖ [48], отмечается также потеря белков в семействах INK4 и Cip/Kip, амплификация CDK4 и CDK6 [25, 49]. В частности, при ГР + РМЖ показано, что эстрогены повышают скорость перехода клеток из фазы G1 в фазу S, где эстрогеновым эффектором является комплекс циклин D1-CDK4/6-Rb [50–52]. Связывание эстрогена с рецептором эстрогена альфа стимулирует транскрипцию циклина D1 с последующей активацией CDK4/6 и фосфорилированием Rb, что приводит к продолжению клеточного цикла [53–55]. Клеточная пролиферация, индуцированная через рецепторы HER2, также осуществляется по пути CDK4/6-Rb, выключение циклина D у мышей делало их невосприимчивыми к опухолям, индуцированным онкогеном *neu* [56].

В настоящее время для лечения ГР + HER2-негативного (HER2-) МРМЖ в комбинации с эндокринной терапией как в первой, так и во второй линиях лечения зарегистрировано три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Несмотря на принадлежность к одной группе, препараты обладают индивидуальными характеристиками, которые необходимо учитывать в клинической практике.

АБЕМАЦИКЛИБ: ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Абемациклиб (Верзенио, LY2834219; Eli Lilly) – ингибитор CDK4/6 с мощной активностью в отношении CDK4 и CDK6 при более выраженной, чем у палбоциклиба или рибоциклиба, избирательности к CDK4 [6]. Структурным основанием абемациклиба служит 2-анилино-2,4-пиримидин-[5-бензимидазол], что отличает его от палбоциклиба и рибоциклиба, основанием для молекулы которых служит пиридо[2,3-d]пиримидин-7-один [6]. По сравнению с остальными ингибиторами CDK4/6 абемациклиб обладает более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с АТФ, что позволяет ему в концентрациях менее 100 нМ взаимодействовать и с другими киназами, в том числе CDK9, DYRK1B, HIPK2, PIM и CaMK2δ [57]. В отличие от палбоциклиба и рибоциклиба, требующих перерыва в применении для восстановления гематологических показателей, абемациклиб в меньшей степени подавляет лейкопоз, что позволяет принимать его непрерывно в дозе 150 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии и в дозе 200 мг два раза в сутки в режиме монотерапии.

Антипролиферативная активность абемациклиба показана на многих опухолевых моделях. *In vitro* в Rb-положительных клетках абемациклиб подавлял фосфорилирование Rb, вызываемое CDK4 и CDK6, и индуцировал остановку клеточного цикла [6]. Пероральное введение абемациклиба мышам с перевиваемыми опухолями приводило к ингибции фосфорилирования Rb, подавлению Rb-E2F-регулируемых белков с последующей остановкой клеточного цикла в течение 24 ч после однократного введения. При непрерывном применении до 56 сут абемациклиба у мышей переносимость его была хорошей [58].

Согласно результатам клинического испытания I фазы фармакокинетическая экспозиция абемациклиба повышалась после первой дозы в диапазоне от 50 до 275 мг. Абемациклиб абсорбировался с медианой T_{max} 4–6 ч, среднее время полувыведения составило 17,4–38,1 ч, изменения в элиминации не зависели от дозы. Средняя C_{max} в фазе стабилизации составила 249 и 298 нг/мл для доз 150 и 200 мг два раза в сутки соответственно. Интересно отметить, что концентрации абемациклиба в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 10 пациентов на 15-й день лечения варьировали от 2,2 до 14,7 нмоль/л аналогично концентрациям несвязанного вещества в плазме, что дает основания предполагать наличие потенциальной эффективности абемациклиба в отношении опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Для более длительного подавления CDK был выбран режим применения два раза в сутки. Степень подавления для доз 150 мг два раза в сутки и 200 мг два раза в сутки была сопоставимой. Несмотря на непрерывное применение, наблюдалась приемлемая частота нейтропении 3-й (9%) и 4-й (1%) степени; частота фебрильной нейтропении оказалась очень низкой и отмечена всего в одном случае. На основании полученных данных в качестве МПД для

применения в режиме монотерапии была определена доза 200 мг два раза в сутки [59].

Абемациклиб преимущественно метаболизируется в печени под действием CYP3A4. В связи с этим не рекомендуется применять абемациклиб одновременно с мощными индукторами и ингибиторами CYP3A4 [60].

Прием абемациклиба с пищей, богатой жирами, или натощак не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию препарата. В этой связи абемациклиб можно принимать независимо от еды [61].

АБЕМАЦИКЛИБ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ GR + HER2 МРМЖ

Монотерапия при эндокринно-химиорефрактерном раке молочной железы

Абемациклиб является единственным ингибитором CDK4/6, проявившим активность в режиме монотерапии. В исследование II фазы MONARCH-1 были включены 132 пациентки с рефрактерным GR+/HER2 МРМЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей ЭТ и получившие не менее двух линий паллиативной химиотерапии, 1–2 из которых проводились по поводу метастатической стадии заболевания и по крайней мере 1 режим включал таксаны. Абемациклиб применяли в дозе 200 мг два раза в сутки ежедневно непрерывно до прогрессирования заболевания и/или неприемлемой токсичности. В этой группе пациентов, получивших ранее интенсивную терапию, отмечена существенная активность препарата: ОЭ составил 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5), частота контроля заболевания – 42,4%, медиана ВБП достигала 5,95 мес., медиана ОВ – 22,32 мес. [62].

Применение же палобциклиба у аналогичной категории пациентов позволило добиться ОЭ в 5% случаев при Rb-положительном РМЖ [63] и в 7% случаев при GR+/HER2 МРМЖ [64].

Вторая линия лечения

Рандомизированное исследование III фазы MONARCH-2 по сравнению эффективности фулвестранта с абемациклибом или плацебо включало женщин GR+/HER2 МРМЖ с прогрессированием заболевания на фоне первой линии или в первые 12 мес. после окончания (нео)адювантной (60% популяции) ЭТ по поводу метастатического заболевания. Менопаузальный статус мог быть любым, но женщинам в пре- или перименопаузе назначали агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. В начале исследования абемациклиб назначали в дозе 200 мг два раза в сутки, но после анализа данных по безопасности доза была снижена до 150 мг два раза в сутки. Применение абемациклиба приводило к увеличению медианы ВБП (главного целевого параметра сравнения) с 9,3 до 16,4 мес. (HR 0,553; 0,449–0,681; $p < 0,001$) (рис. 3) и повышению ОЭ (с 16 до 35%; $p < 0,001$) в ИТ-популяции. Преимущество сохранялось во всех исследованных подгруппах пациентов (рис. 4) [65].

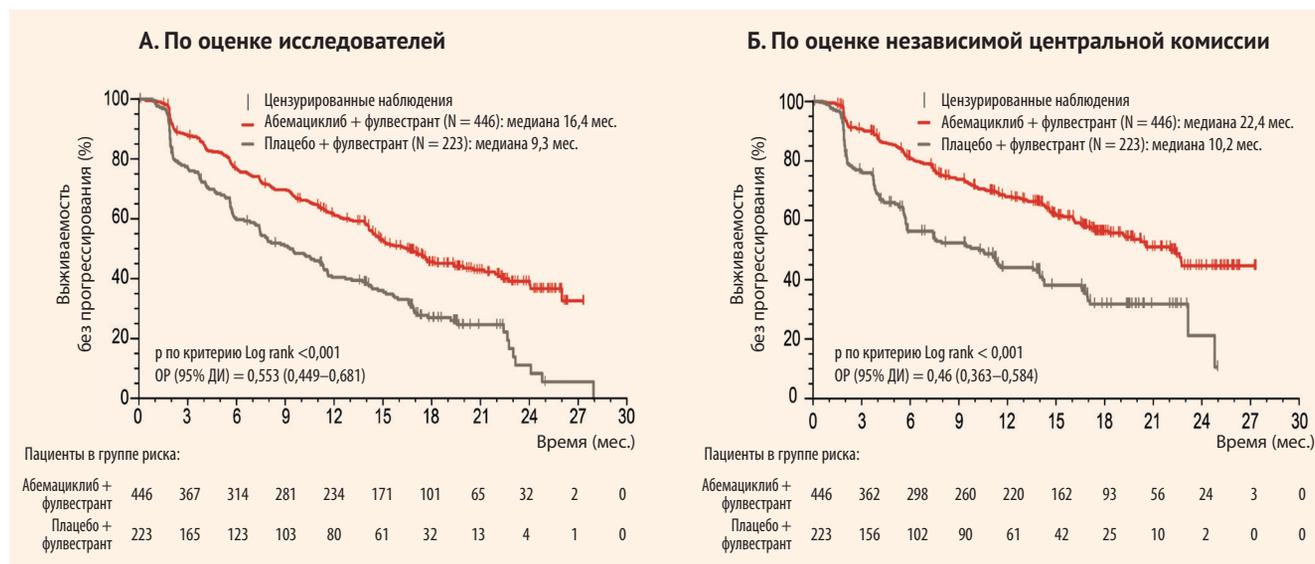
Обновленные в 2019 г. результаты исследования подтвердили значимое улучшение ВБП при добавлении к фулвестранту абемациклиба (HR, 0,536; 95% ДИ, 0,445–0,645): медианы ВБП составили 16,9 и 9,3 мес., 3-годичная ВБП – 29,9 и 10,1% для комбинации абемациклиба с фулвестрантом и монотерапии фулвестрантом соответственно (рис. 5) [66].

Промежуточный анализ общей выживаемости, выполненный 20.06.2019 при медиане наблюдения в 47,7 мес., также показал, что добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (HR 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,01$) улучшает общую выживаемость больных (рис. 6) с увеличением медианы на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации абемациклиба с фулвестрантом [66].

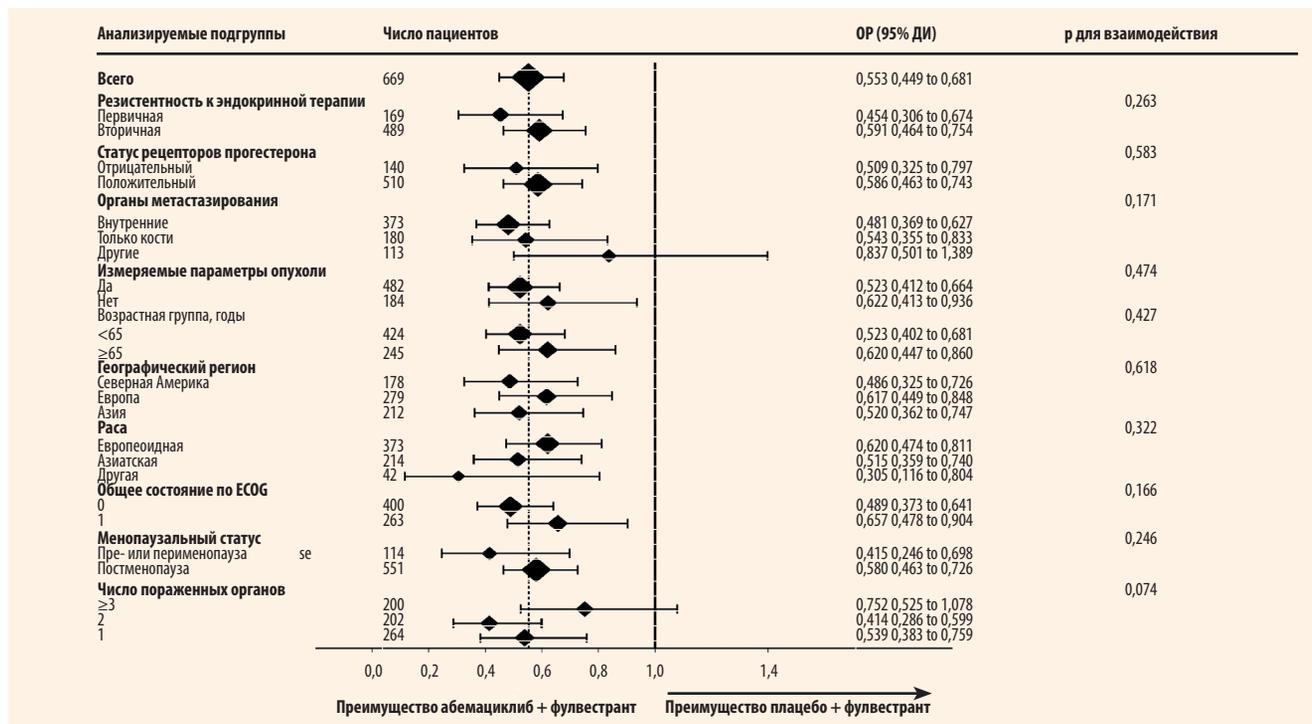
Первая линия лечения

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 была оценена эффективность и токсичность абемациклиба в дозе 150 мг два раза

- Рисунок 3. MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования
- Figure 3. MONARCH-2. Progression-free survival

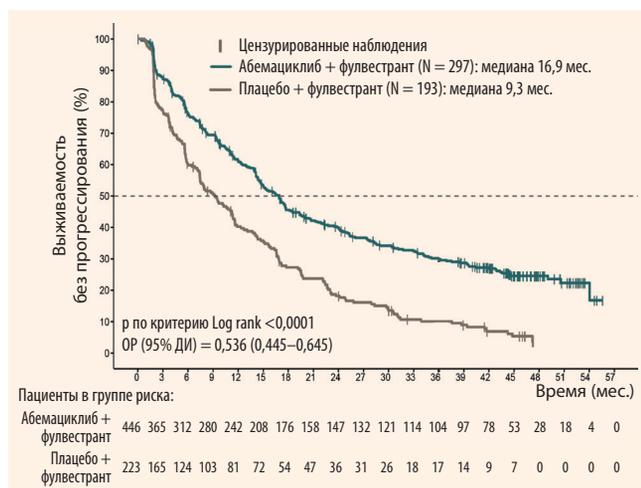


● **Рисунок 4.** MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования: подгрупповой анализ
 ● **Figure 4.** MONARCH-2. Progression-free survival: subgroup analysis

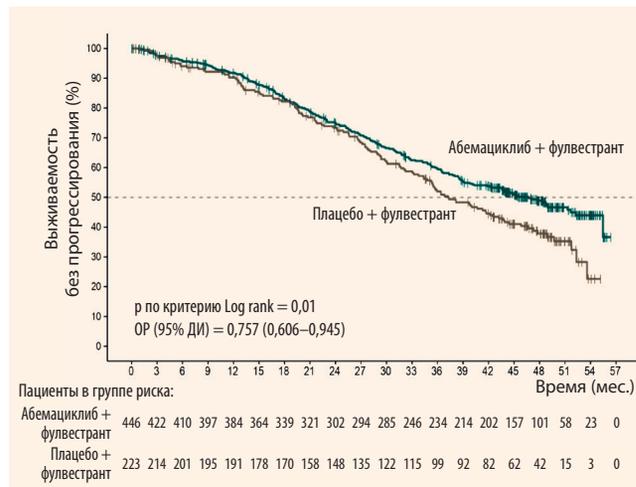


в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин ГР+/HER2 МРМЖ в 1-й линии лечения. В случае проведения адъювантной ЭТ разрешалось включение в протокол при условии, что интервал без признаков заболевания составлял более 12 мес. после окончания адъювантной ЭТ. Главным целевым параметром сравнения эффективности лечения была ВБП, дополнительные параметры включали ОВ, ОЭ, токсичность. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСАИ) по сравнению с одними ингибиторами ароматазы (АИ) приводило к увеличению медианы ВБП

● **Рисунок 5.** MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования: обновленные данные
 ● **Figure 5.** MONARCH-2. Progression-free survival: updated data



● **Рисунок 6.** MONARCH-2. Общая выживаемость
 ● **Figure 6.** MONARCH-2. Overall survival

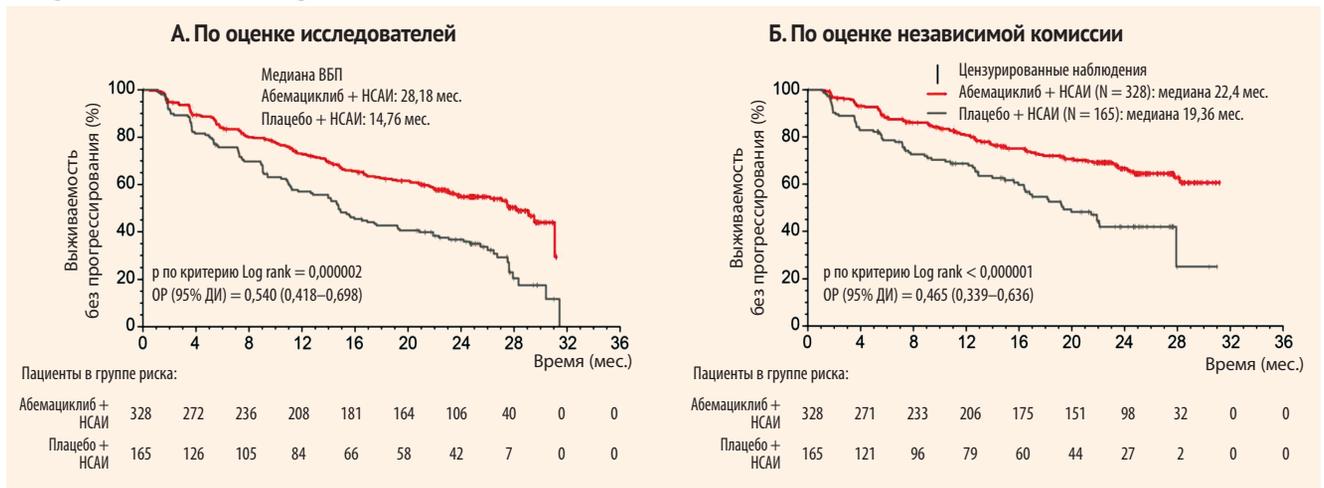


(по данным исследователей: 28,18 мес. и 14,76 мес.; HR (95% ДИ): 0,540; 0,418–0,698; p = 0,000002; по данным независимой комиссии: не достигнута и 14,7 мес.; HR 0,54; 0,41–0,72; p = 0,000021) (рис. 7) и повышению ОЭ (49,7 против 37%; p = 0,005) в ИТ-популяции [67].

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без прогрессирования комбинации абемациклиба с НСАИ по сравнению с одними только НСАИ во всех анализируемых подгруппах (рис. 8).

Полученные результаты были сопоставимыми с результатами исследований III фазы по оценке палбоциклиба и рибоциклиба в 1-й линии лечения (PALOMA-2, MONALEESA-2) [68, 69].

● **Рисунок 7.** MONARCH-3. Выживаемость без прогрессирования
 ● **Figure 7.** MONARCH-3. Progression-free survival

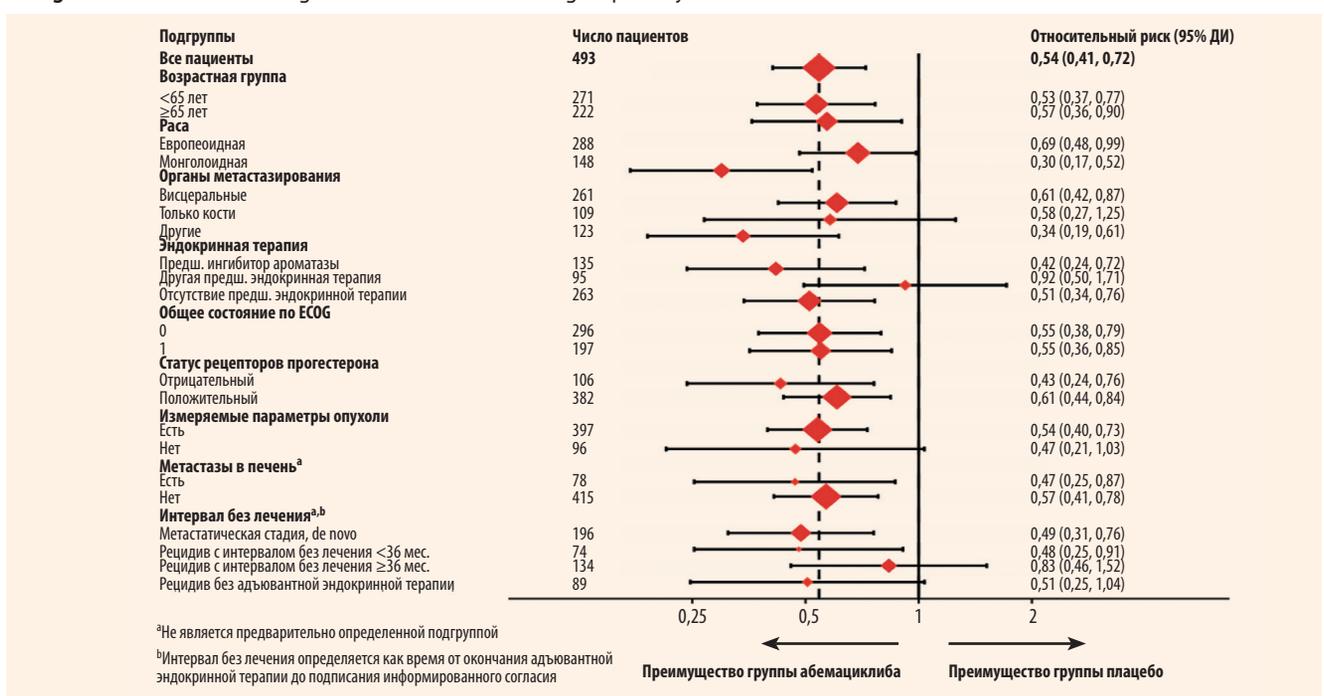


Эффективность абемациклиба у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами

Для индентификации значимых прогностических факторов результаты эффективности лечения (ВБП и ОЭ), полученные у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания в исследованиях MONARCH-2 и MONARCH-3) были проанализированы в различных подгруппах больных [68]. Результаты анализа подтвердили прогностическую значимость таких факторов, как наличие метастазов только в кости, наличие метастазов в печень, степень злокачественности опухоли, статус рецепторов прогестерона, функциональный статус пациента, длительность интервала без лечения после окончания ЭТ и интервал

времени с момента диагностики болезни до выявления прогрессирования. Прогноз был достоверно хуже при наличии метастазов в печени, отрицательном статусе рецепторов прогестерона, высокой степени злокачественности опухоли, интервале без лечения после окончания ЭТ менее 36 мес. Добавление абемациклиба к ЭТ сопровождалось значительным улучшением результатов лечения (ВБП и ОЭ) во всех прогностически неблагоприятных подгруппах больных (табл. 1 и 2); в то же время при наличии определенных факторов благоприятного прогноза, таких как интервал без лечения после окончания ЭТ ≥ 36 мес., метастазирование только в кости, на одной только ЭТ медиана ВБП превышала 20 мес. [70].

● **Рисунок 8.** MONARCH-3. Выживаемость без прогрессирования: подгрупповой анализ
 ● **Figure 8.** MONARCH-3. Progression-free survival: subgroup analysis



Таким образом, комбинация абемациклиба с ЭТ по сравнению с одной только ЭТ значительно повышает эффективность лечения пациентов с неблагоприятным течением заболевания и высоким риском быстрого прогрессирования болезни как в 1-й, так и во 2-й линиях лечения.

В сентябре 2017 г. абемациклиб был зарегистрирован FDA для применения в режиме монотерапии или в комбинации с фулвестрантом при ГР+/HER2 МРМЖ, прогрессирующим на фоне предшествующего лечения, и в феврале 2018 г. – в комбинации с ингибитором ароматазы в 1-й линии лечения¹.

¹ FDA. Full prescribing information for abemaciclib 2018 [cited 2018 Jul 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208855s000lbl.pdf

ТОКСИЧНОСТЬ

Профиль токсичности абемациклиба (табл. 3) отличается от палбоциклиба и рибоциклиба: чаще наблюдаются диарея и повышенная усталость, а частота нейтропении и тромбоцитопении 3–4-й степени ниже.

Отмена лечения в связи с побочными эффектами потребовалась в 16% случаев в исследовании MONARCH-2 и в 20% в исследовании MONARCH-3 [66, 71].

В отличие от двух других ингибиторов CDK4-6, в исследованиях абемациклиба MONARCH-2 и 3 наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови [66, 71].

- **Таблица 1.** Объективный эффект абемациклиба + ЭТ и одной ЭТ в подгруппах пациентов с различными прогностическими факторами
- **Table 1.** The objective effect of abemaciclib + ET and ET alone in subgroups of patients with various prognostic factors

Некоторые прогностические подгруппы	MONARCH-2			MONARCH-3		
	placebo группа (%)	abemaciclib группа (%)	delta (%)	placebo группа (%)	abemaciclib группа (%)	delta (%)
Рецепторы прогестерона отрицательные	9,68	43,94	34,26	27,59	60,66	33,07
Наличие мтс в печень	15,25	48,65	33,39	20,00	54,45	33,39
Высокая степень злокачественности	20,83	51,32	30,48	39,29	67,86	28,57
Только мтс в кости – нет	21,79	49,50	27,70	44,26	61,81	17,55
Низкая/промежуточная степень злокачественности	19,51	47,06	27,55	48,00	65,47	17,47
ECOG PS -0	20,59	47,47	26,89	46,34	56,77	10,43
ECOG PS -1	22,58	49,17	26,59	44,00	66,96	22,96
Рецепторы прогестерона положительные	25,40	50,00	24,60	50,49	61,27	10,78
Нет мтс в печень	24,76	47,83	23,06	52,94	61,82	8,88

- **Таблица 2.** Результаты анализа ВБП при лечении абемациклибом + ЭТ и одной ЭТ в подгруппах пациентов с различными прогностическими факторами
- **Table 2.** PFS analysis results during treatment with abemaciclib + ET and ET alone in subgroups of patients with different prognostic factors

Прогностические факторы	MONARCH-2			MONARCH-3		
	Медиана ВБП			Медиана ВБП		
	ЭТ, мес.	Абема + ЭТ, мес.	HR (95% ДИ от–до)	ЭТ, мес.	Абема + ЭТ, мес.	HR (95% ДИ от–до)
Мтс в печень						
• нет	11,57	19,96	0,555 (0,433–0,713)	16,54	29,52	0,551 (0,415–0,732)
• есть	3,09	11,64	0,447 (0,311–0,644)	7,23	15,02	0,447 (0,272–0,837)
Мтс только в кости						
• есть	16,57	24,03	0,544 (0,355–0,834)	27,52	Не дост	0,566 (0,306–1,044)
• нет	7,43	14,56	0,547 (0,433–0,692)	12,82	27,09	0,494 (0,374–0,654)
Рецепторы прогестерона						
• положительные	11,24	16,87	0,586 (0,463–0,743)	15,55	29,10	0,589 (0,440–0,789)
• отрицательные	7,43	16,27	0,509 (0,325–0,797)	9,40	27,48	0,410 (0,246–0,685)
Степень злокачественности						
• низкая/умеренная	11,57	17,49	0,634 (0,472–0,852)	14,89	27,48	0,558 (0,400–0,778)
• высокая	5,72	14,14	0,484 (0,333–0,702)	9,01	27,09	0,391 (0,224–0,682)
ECOG						
• 0	10,26	20,55	0,489 (0,373–0,641)	15,65	27,52	0,538 (0,389–0,746)
• 1	7,1	13,91	0,657 (0,478–0,904)	14,17	29,52	0,528 (0,353–0,790)

- **Таблица 3.** Абемациклиб. Побочные эффекты по данным клинических исследований
- **Table 3.** Abemaciclib. Adverse events identified in the clinical trials

Побочный эффект	MONARCH-1 (n = 132)		MONARCH-2 (n = 446)		MONARCH-3 (n = 327)	
	Все степени, %	Степени 3–4, %	Все степени, %	Степени 3–4, %	Все степени, %	Степени 3–4, %
Диарея	90,2	19,7	86,4	13,4	82,3	9,5
Тошнота	65,2	4,5	45,1	2,7	41,3	1,2
Утомляемость	64,4	13,6	39,9	2,1	41,3	1,8
Повышение АЛТ	6,8	0,8	13,4	4,1	17,4	6,4
Повышение АСТ	8,3	2,3	12,2	2,3	16,8	3,7
Повышение креатинина	98,5	0,8	11,8	0,9	20,5	2,1
Нейтропения	87,7	26,9	46	26,4	43,7	23,8
Тромбоцитопения	41,4	2,3	15,6	3,4		3,1
Прекращение лечения	7,6		15,9		16,5	
Редукция дозы абемациклиба	49,2		42,9		46,5	

Повышение креатинина происходило в течение первого цикла терапии со стабилизацией уровня на фоне продолжения лечения. Причиной является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих секрецию креатинина из почечных канальцев в почечный фильтрат.

Как показал ретроспективный анализ данных исследования MONARCH-1, повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось у 98,5% пациентов, носило

обратимый характер после отмены лечения и не влияло на клубочковую фильтрацию и функцию почек [72].

На основании данных о токсичности абемациклиба было рекомендовано проводить клинический анализ крови, анализ на АЛТ, АСТ и билирубин каждые 2 недели в течение первых двух циклов, в первый день последующих двух циклов и затем по клиническим показаниям.

Доминирующим побочным эффектом лечения абемациклибом является диарея (табл. 4). В целом диарея

- **Таблица 4.** Абемациклиб. Побочный эффект – диарея. Характеристика (адаптировано из: Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR+), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials [73])
- **Table 4.** Abemaciclib. An adverse event is diarrhea. Feature (adapted from: Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR +), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials [73])

	MONARCH 1 abemaciclib n = 132	MONARCH 2 abemaciclib + F n = 441	MONARCH 3 abemaciclib + HCAI n = 327
Диарея (любой степени)*, n (%)	119 (90,2)	381 (86,4)	269 (82,3)
• Степень 1	55 (41,7)	182 (41,3)	139 (42,5)
• Степень 2	38 (28,8)	140 (31,7)	99 (30,3)
• Степень 3	26 (19,7)	59 (13,4)	31 (9,5)
Диарея как серьезное осложнение, n (%)	0	7 (1,6)	5 (1,5)
Время до возникновения (любая степень), медиана (дни)	7	6	8
Длительность диареи, медиана (дни)	7,5	9,0	12,0
• Степень 2	4,5	6,0	8,0
• Степень 3			
Исход диареи, n	263	995	802
• Выздоровление/разрешение, n (%)	244 (92,8)	848 (85,2)	715 (89,2)
• Не разрешилась, n (%)	15 (5,7)	106 (10,7)	70 (8,7)
Изменение лечения, n (%)	27 (20,5)	83 (18,8)	45 (13,8)
• Редукция дозы исследуемого препарата	32 (24,2)	83 (18,8)	50 (15,3)
• Перерыв в приеме препарата	1 (0,8)	13 (2,9)**	6 (1,8)
• Прекращение лечения			
Назначение противодиарейных препаратов, n (%)	80 (60,6)	333 (75,5)	226 (69,1)

* Диареи степени ≥ 4 не было отмечено; ** 8 из 13 пациентов, у которых диарея стала причиной прекращения лечения, принимали абемациклиб в исходной дозе 200 мг. Аббревиатура: F – фулвестрант; HCAI – нестероидные ингибиторы ароматазы.

наблюдается на ранних сроках терапии и быстро разрешается, медиана времени до начала в среднем составляет 7 дней, медиана продолжительности диареи 2-й степени – 7,5 дней, 3-й степени – 4,5 дня, диарея 4-й степени не зарегистрировано. Диарея 2-й и 3-й степени тяжести в большинстве (78,1%) случаев развивалась в течение первого цикла лечения, купировалась обычными антидиарейными препаратами (в основном лоперамидом) и редукцией дозы и может стать причиной отмены лечения не более чем у 3% пациентов.

Тактика ведения пациентов при развитии диареи представлена на *рис. 9*.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным рандомизированных исследований III фазы, все три ингибитора CDK4/6 в целом хорошо переносятся и высоко эффективны при диссеминированном ГР + HER2 раке молочной железы в плане увеличения выживаемости без прогрессирования.

Существующий ранее стандарт по преодолению резистентности к ЭТ больных ГР + HER2 МРМЖ основывался на результатах исследования BOLERO-2, согласно которым добавление эверолимуса к экземестану при развитии резистентности к HCAI приводило к увеличению медианы ВБП с 2,8 мес. до 6,9 (HR 0,43; $p < 0,001$) по данным исследователей и с 4,1 до 10,6 мес. (HR 0,36; $p < 0,001$) [2] по данным независимой комиссии. Прибавка в медиане ВБП составила 4,1 и 6,5 мес.

При назначении ингибиторов CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом во 2-й линии лечения после HCAI прибавка в медиане ВБП оказалась не менее существенной: 4,9 мес. для палбоциклиба, 5,5 мес. для рибоциклиба и 7,1 мес. для абемациклиба, при более узком спектре побочных эффектов.

В настоящее время появились первые данные по анализу общей выживаемости.

Обновленные данные исследования PALOMA-1 показали отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости между группами палбоциклиб-летрозол и плацебо-летрозол (37,5 против 34,5 мес.; HR 0,897; $p = 0,281$) [74].

В исследовании PALOMA-3 также не получено значимого улучшения выживаемости больных: медианы ОВ в группе лечения палбоциклибом с фулвестрантом и в контрольной группе (фулвестрант в монорежиме) составили 34,9 мес. (95% ДИ 28,8–40,0) и 28,0 мес. (95% ДИ 23,6–34,6) соответственно (HR 0,81; 95% ДИ 0,64–1,03; $p = 0,09$)² [75].

Отсутствие преимущества в общей выживаемости может быть связано с тем, что пациентки контрольной группы все-таки получили ингибиторы CDK4/6 в более поздних линиях лечения.

Более оптимистичны результаты анализа общей выживаемости больных в исследовании MONARCH-2, согласно которым добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (HR 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,01$) улуч-

² Businesswire. Pfizer announces overall survival results from phase 3 PALOMA-3 Trial of IBRANCE® (Palbociclib) in HR+, HER2- metastatic breast cancer. 2018. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20180625005290/en>.

- **Рисунок 9.** Алгоритм ведения пациентов при развитии диареи [73]
- **Figure 9.** Algorithm for managing patients with diarrhea [73]



шает общую выживаемость больных с увеличением медианы выживаемости на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации абемациклиба с фулвестрантом [66].

Стали доступны и первые результаты анализа общей выживаемости в исследовании MONALESSA-7. Комбинация рибоциклиба с ЭТ в 1-й линии лечения женщин в пре- или перименопаузе привела к значимому увеличению продолжительности жизни: 40,9 мес. для ЭТ, для комбинации – не достигнута (HR 0,71; 95% ДИ 0,54–0,95; $p = 0,00973$) [76].

Обновлены результаты исследования MONALESSA-3 по сравнительному изучению фулвестранта и комбинации рибоциклиба с фулвестрантом у женщин в постменопаузе в 1-й или 2-й линиях лечения [77]. Комбинация рибоциклиба с фулвестрантом способствовала достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования как в 1-й (33,6 против 19,2 мес.; HR 0,55), так и во 2-й (14,6 против 9,1 мес.; HR 0,57) линиях. Добавление рибоциклиба к фулвестранту сопровождалось также значимым улучшением общей выживаемости: в 1-й линии медиана не достигнута, для фулвестранта – 45,1 мес. (HR 0,70), во 2-й линии лечения медианы общей выживаемости составили 40,2 и 32,5 мес. (HR 0,73) для рибоциклиба с фулвестрантом и фулвестранта в монорежиме соответственно.

В настоящее время все три препарата зарегистрированы для применения в лечении ГР+/HER2 МРМЖ в комбинации с эндокринной терапией в первой и/или второй линии лечения. Однако для применения в режиме монотерапии у

пациентов, получавших предшествующее лечение, зарегистрирован только абемациклиб. Более высокая по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6 частота ОЭ монотерапии абемациклибом может быть обусловлена большей селективностью абемациклиба в отношении CDK4 [45] или непрерывным режимом применения, что приводит к старению опухолевых клеток и регрессии опухоли [6].

Рандомизированные исследования с прямым сравнительным анализом эффективности ингибиторов CDK4/6 между собой не проводились. Применение палбоциклиба и рибоциклиба сопровождается повышенной частотой нейтропении 3–4-й степени (≈ 50 –70%) по сравнению с абемациклибом (≈ 20 –25%), хотя фебрильная нейтропения наблюдалась редко ($< 2\%$). Рибоциклиб ассоциируется с повышенным риском нарушения функции печени и удлинения QTc, что не отмечено при использовании палбоциклиба. Абемациклиб отличается от палбоциклиба и рибоциклиба повышенной частотой диареи: любой степени – до 80% и 3–4-й степени – до 10%. В продолжающихся в настоящее время исследованиях оценивается возможность профилактики диареи лоперамидом (NCT02747004). Все три препарата метаболизируются CYP3A4 в печени и сходным образом взаимодействуют с ингибиторами или индукторами CYP3A4, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность при их сочетанном применении. Другие важные характеристики, в том числе различия в фармакологии, эффективности, профилях токсичности и статусе регистрации, приводятся в *табл. 5*.

- **Таблица 5.** Сводные характеристики ингибиторов CDK4/6 (модифицировано по [1])
- **Table 5.** Summary characteristics of CDK4/6 inhibitors (modified by [1])

Характеристики	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Абемациклиб
Период полувыведения	25,9 ч	32,6 ч	17,4–38,2 ч
Медиана времени до достижения максимальной концентрации в плазме	5,5 ч	1–5 ч	4–6 ч
50% максимальная ингибирующая концентрация			
CDK 4	9,1 нМ	10 нМ	2,0 нМ
CDK 6	15 нМ	39 нМ	9,9 нМ
Метаболизм	CYP3A4 печени		
Лекарственное взаимодействие	Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами (при невозможности – снизить дозу до 75 мг) или индукторами CYP3A4 печени	Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами (при невозможности – снизить дозу до 400 мг) или индукторами CYP3A4 печени. Исключить одновременное назначение с препаратами, удлиняющими интервал QTc	Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 печени
Влияние пищи	Прием одновременно с пищей для увеличения всасывания и фармакокинетической стабильности препарата	Прием препарата вне зависимости от приема пищи	
Дозирование при нарушении функции печени			
Child A	Модификация дозы не требуется	Модификация дозы не требуется	Модификация дозы не требуется
Child B	Модификация дозы не требуется	Редукция стартовой дозы: 400 мг/сут / ежедневно x 21 день с интервалом 7 дней	Модификация дозы не требуется
Child C	Редукция стартовой дозы: 75 мг/сут / ежедневно x 21 день с интервалом 7 дней		Редукция стартовой дозы: прием 1 раз в сутки ежедневно

● Таблица 5. (окончание)

● Table 5. (end)

Характеристики	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Абемациклиб
Дозирование при нарушении функции почек (клиренс креатинин = КК)	КК ≥ 15 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 15 мл/мин и на гемодиализе: не изучено	КК ≥ 30 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 30 мл/мин: не изучено	КК ≥ 30 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 30 мл/мин и на гемодиализе не изучено
Эффективность в 1-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + HCAI vs HCAI			
МВБП, мес.	24,8 vs 14,5 (HR: 0,58)	25,3 vs 16,0 (HR: 0,56)	28,18 vs 14,76 (HR 0,54)
ОЭ, %	42,1% vs 34,7	40,7% vs 27,5	49,7 vs 37
Клиническое улучшение	84,9% vs 70,3%	79,6% vs 72,8%	78,0% vs 71,5%
Длительность ответа, мес.	22,5 vs 16,8 [14]	Не указана [34]	Не достигнута – vs 14,1 [49]
Медиана ОВ, мес.	37,5 vs 34,5 (HR: 0,897, p = 0,281)	Не достигнута vs 40,9 (HR: 0,71, p = 0,00973)	Не опубликована
Эффективность во 2-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + фулвестрант vs фулвестрант			
МВБП, мес.	9,5 vs 4,6 (HR: 0,46)	14,6 vs 9,1 (HR: 0,57)	16,4 vs 9,3 (HR: 0,55)
ОЭ, %	19% vs 9%	32,4% vs 21,5%	35,2% vs 16,1%
Клиническое улучшение	67% vs 40%	70,2% vs 62,8%	
Длительность ответа, мес.	Не указана [58]	Не указана [41]	Не указана [50]
Медиана ОВ, мес.	34,9 vs 28,0 [HR: 0,81, p = 0,09]	40,2 vs 32,5 [HR: 0,73, p = 0,00455]	46,7 vs 37,3 [HR: 0,757, p = 0,01]
Монотерапия			
ОЭ, %	7	5	19,7
Клиническое улучшение, %	60	25	42,4
Медиана ВБП, мес.	6,5 [20]	Не указана [33]	6 [51]
Побочные эффекты 1-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + HCAI vs HCAI: все степени/степень 3–4			
Нейтропения	79,5% / 66,5%	74,3% / 59,3%	80,2% / 22,1%
Фебрильная нейтропения	1,8%	1,5%	<1% (1/328)
Анемия	24,1% / 5,4%	18,6% / 1,2%	81,8% / 1,6%
Диарея	26,1% / 1,4%	35,0% / 1,2%	81,3% / 9,5%
Тошнота	35,1% / 0,2%	51,5% / 2,4%	38,5% / 0,9%
Повышение АЛТ	Не отмечено (<1%)	15,6% / 9,3%	47,6% / 7,0%
Повышение АСТ	Не отмечено	15,0% / 5,7%	36,7% / 3,8%
Переносимость	[14]	[34]	[49]
Редукция дозы	36%	54%	43%
Временный перерыв в приеме	67%	76%	56%
Отмена анти-CDR4/6	7,4%	7,5%	20%
Регистрация FDA	При ГР + HER2 МРМЖ: 1) 19.02.2016 в комбинации с фулвестрантом при прогрессировании на предшествующей ЭТ; 2) (предварительная 03.02.2015, окончательная 31.03.2017): в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе [18]	При ГР + HER2 МРМЖ: 1) (предварительная в августе 2016, окончательная 13.03.2017): в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе; 2) (предварительная 03.01.2018) в комбинации с ингибиторами ароматазы + овариальная супрессия в качестве 1-й линии для женщин в пре- и перименопаузе [39]; (окончательная 18.07.2018): в качестве 1-й или 2-й линии лечения в комбинации: а) с ингибиторами ароматазы для женщин в пре-, пери- (+овариальная супрессия) и постменопаузе; б) с фулвестрантом для женщин в постменопаузе	При ГР + HER2 МРМЖ: 1) 28.09.2017 – в комбинации с фулвестрантом при прогрессировании на предшествующей ЭТ; 2) 28.09.2017 в монорежиме при прогрессировании на предшествующей ЭТ и химиотерапии; 3) 26.02.2018 в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе [52]

ВЫВОДЫ

1. При сходном механизме действия препараты отличаются по спектру токсичности: при лечении палбоциклибом или рибоциклибом по сравнению с абемациклибом выше частота нейтропений 3–4-й степени тяжести (50–70% против 20–25%), в то время как применение абемациклина чаще сопровождается диареей (все степени – 80%, 3–4-я степень тяжести – 10%) по сравнению с палбоциклибом и рибоциклибом (все степени – 25–35%, 3–4-я степень – 1–2%) [78].
2. Помимо утраты функции Rb, выявленной у 5% резистентных форм, возможными причинами резистентности к ингибиторам CDK4/6 могут быть повышение активности MAPK сигнального пути, дисрегуляция PI3K/mTOR сигнального пути, избыточная активация циклина E и CDK2.
3. Важными вопросами, которые изучаются в текущих клинических исследованиях, являются: роль ингибиторов CDK4/6 в адъювантной терапии, а также при других фенотипах РМЖ (тройной негативный, HER2-позитивный), оптимальное время добавления ингибиторов CDK4/6 к ЭТ при РМЖ (включение в первую или во вторую линию лечения), целесообразность продолжения лечения ингибиторами CDK4/6 после прогрессирования болезни, эффективность новых комбинаций (с ингибиторами PI3K/mTOR, иммунотерапией), идентификация предиктивных биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы CDK4/6 изменили парадигму лечения пациентов с ГР + HER2 МРМЖ. Способность палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба отдалять и преодолеть резистентность к ЭТ дала возможность повысить эффективность лечения больных не только с впервые выявленным заболеванием, но и с эндокринорезистентным, а с учетом самостоятельной эффективности абемациклиба – и химиорефрактерным РМЖ. Комбинация ЭТ с абемациклибом дает возможность повысить эффективность лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.

Комбинация ингибиторов CDK4/6 с ЭТ стала новым стандартом лечения больных ГР + HER2 МРМЖ вне зависимости от линии терапии, менопаузального статуса и других индивидуальных характеристик. Сходная эффективность и различия в спектре токсичности дают возможность индивидуального подбора препарата с учетом предпочтений пациента, режима назначения и сопутствующих заболеваний.

Проводимые клинические исследования позволяют определить роль ингибиторов CDK4/6 в неоадъювантной и адъювантной терапии, при других фенотипах РМЖ, включая HER2-негативный и трижды негативный. 

Поступила / Received 17.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2020

Принята в печать / Accepted 15.06.2020

Список литературы / References

1. Choo J.R.-E., Lee S.-C. CDK4-6 inhibitors in breast cancer: current status and future development. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*. 2018;14(11):1123–1138. doi: 10.1080/17425255.2018.1541347.
2. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
3. Noguchi S., Masuda N., Iwata H., Mukai H., Horiguchi J., Pttawibul P. et al. Efficacy of Everolimus With Exemestane Versus Exemestane Alone in Asian Patients With HER2-negative, Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer*. 2014;21(6):703–714. doi: 10.1007/s12282-013-0444-8.
4. Li J., Fu F., Yu L., Huang M., Lin Y., Mei Q. et al. Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor receptor-2 Negative Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(1):21–32. doi: 10.1007/s10549-020-05528-2.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
6. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., Sanchez-Martinez C., Del Prado M., Lallena M.J. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):825–837. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7.
7. Pardee A.B. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71(4):1286–1290. doi: 10.1073/pnas.71.4.1286.
8. Епифанова О.И., Терских В.В., Полуновский В.А. *Покоющиеся клетки. Свойства и функции в организме*. М.: Наука; 1983. 176 с. Epifanova O.I., Terskikh V.V., Polunovskiy V.A. *Nonproliferating cell. Properties and functions in humans*. Moscow: Nauka; 1983. 176 p. (In Russ.)
9. Hartwell L. Introduction to cell cycle controls. In: Hutchison C., Glover D.M. (eds.) *Cell Cycle Control*. Oxford University Press; 1995.
10. Blagosklonny M.V., Pardee A.B. The restriction point of the cell cycle. *Cell Cycle*. 2002;1(2):102–109. doi: 10.4161/cc.1.2.108.
11. Ortega S., Malumbres M., Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602(1):73–87. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00037-9.
12. Ding L., Cao J., Lin W., Chen H., Xiong X., Ao H. et al. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1960. doi: 10.3390/ijms21061960.
13. Morgan D.O. Cyclin-dependent Kinases: Engines, Clocks, and Microprocessors. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 1997;13:261–291. doi: 10.1146/annurev.cellbio.13.1.261.
14. Sherr C.J. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274:1672–1677. doi: 10.1126/science.274.5293.1672.
15. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81:323–330. doi: 10.1016/0092-8674(95)90385-2.
16. Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev*. 1998;12:2245–2262. doi: 10.1101/gad.12.15.2245.
17. Wang J.Y., Knudsen E.S., Welch P.J. The retinoblastoma tumor suppressor protein. *Adv Cancer Res*. 1994;64:25–85. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60834-9.
18. Nurse P., Masui Y., Hartwell L. Understanding the cell cycle. *Nat Med*. 1998;4:1103–1106. doi: 10.1038/2594.
19. Malumbres M. Therapeutic opportunities to control tumor cell cycles. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:399–408. doi: 10.1007/s12094-006-0193-7.
20. Hunt T., Nasmith K., Novák B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:3494–3497. doi: 10.1098/rstb.2011.0274.
21. Roberts P.J., Bisi J.E., Strum J.C., Combest A.J., Darr D.B., Usary J.E. et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):476–487. doi: 10.1093/jnci/djs002.
22. Roberts P.J., Bisi J.E., Strum J.C., Combest A.J., Darr D.B., Usary J.E. et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):476–487. doi: 10.1093/jnci/djs002.
23. Malumbres M., Sotillo R., Santamaria D., Galán J., Cerezo A., Ortega S. et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell*. 2004;118(4):493–504. doi: 10.1016/j.cell.2004.08.002.
24. Hu M.G., Deshpande A., Enos M., Mao D., Hinds E.A., Hu G.-f. et al. A requirement for cyclin-dependent kinase 6 in thymocyte development and tumo-

- rigenesis. *Cancer Res.* 2009;69(3):810–818. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2473.
25. Asghar U, Witkiewicz A.K., Turner N.C., Knudsen E.S. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(2):130–146. doi: 10.1038/nrd4504.
 26. Lim S., Kaldis P. Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development.* 2013;140(15):3079–3093. doi: 10.1242/dev.091744.
 27. Drapkin R., Le Roy G., Cho H., Akoulitchev S., Reinberg D. Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes. *PNAS.* 1996;93(1):6488–6493. doi: 10.1073/pnas.93.13.6488.
 28. Gladden A.B., Diehl J.A. Location, location, location: the role of cyclin D1 nuclear localization in cancer. *J Cell Biochem.* 2005;96(5):906–913. doi: 10.1002/jcb.20613.
 29. Malumbres M., Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Rev Cancer.* 2001;1:222–231. doi: 10.1038/35106065.
 30. Rodgers J.T., King K.Y., Brett J.O., Cromie M.J., Charville G.W., Maguire K.K. et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to GAlert. *Nature.* 2014;510:393–396. doi: 10.1038/nature13255.
 31. Harbour J.W., Luo R.X., Santi A.D., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk Phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell.* 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
 32. Lundberg A.S., Weinberg R.A. Functional inactivation of the retinoblastoma protein requires sequential modification by at least two distinct cyclin-cdk complexes. *Mol Cell Biol.* 1998;18(2):753–761. doi: 10.1128/MCB.18.2.753.
 33. Ishida S., Huang E., Zuzan H., Spang R., Leone G., West M., Nevins J.R. Role for E2F in control of both DNA replication and mitotic functions as revealed from DNA microarray analysis. *Mol Cell Biol.* 2001;21(14):4684–4699. doi: 10.1128/MCB.21.14.4684-4699.2001.
 34. Anders L., Ke N., Hydrbring P., Choi Y.J., Widlund H.R., Chick J.M. et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell.* 2011;20(5):620–634. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.001.
 35. Fagan R., Flint K.J., Jones N. Phosphorylation of E2F-1 modulates its interaction with the retinoblastoma gene product and the adenoviral E4 19 kDa protein. *Cell.* 1994;78(5):799–811. doi: 10.1016/S0092-8674(94)90522-3.
 36. Donnellan R., Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol Pathol.* 1998;51:1–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC395600/pdf/510001.pdf>.
 37. Barretina J., Taylor B.S., Banerji S., Ramos A.H., Lagos-Quintana M., Decarolis P.L. et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet.* 2010;42:715–721. doi: 10.1038/ng.619.
 38. Reifemberger G., Reifemberger J., Ichimura K., Peter C.V. Amplification at 12q13-14 in human malignant gliomas is frequently accompanied by loss of heterozygosity at loci proximal and distal to the amplification site. *Cancer Res.* 1995;55(4):731–734. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/55/4/731>.
 39. Yu J., Deshmukh H., Payton J.E., Dunham C., Scheithauer B.W., Tihan T. et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies CDK4 and FOXM1 alterations as independent predictors of survival in malignant peripheral nerve sheath tumor. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1924–1934. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1551.
 40. Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:559–570. doi: 10.1038/nrc1145.
 41. Ortega S., Malumbres M., Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1602(1):73–87. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00037-9.
 42. Horowitz J.M., Park S.H., Bogenmann E., Cheng J.C., Yandell D.W., Kaye F.J. et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma antioncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *PNAS.* 1990;87(7):2775–2779. Available at: <https://www.pnas.org/content/87/7/2775>.
 43. Ruas M., Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1378(2):F115–F177. doi: 10.1016/S0304-419X(98)00017-1.
 44. Burkhart D.L., Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:671–682. doi: 10.1038/nrc2399.
 45. Bosco E.E., Knudsen E.S. RB in breast cancer: At the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell Cycle.* 2007;6(6):667–671. doi: 10.4161/cc.6.6.3988.
 46. Trere D., Brighenti E., Donati G., Ceccarelli C., Santini D., Taffurelli M. et al. High prevalence of retinoblastoma protein loss in triple-negative breast cancers and its association with a good prognosis in patients treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1818–1823. doi: 10.1093/annonc/mdp209.
 47. Arima Y., Inoue Y., Shibata T., Hayashi H., Nagano O., Saya H., Taya Y. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristic of the epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 2008;68(13):5104–5112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5680.
 48. Arnold A., Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4215–4224. doi: 10.1200/JCO.2005.05.064.
 49. Koboldt D., Fulton R., McLellan M., Schmidt H., Kalicki-Verzei J., McMichael J.F. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490:61–70. doi: 10.1038/nature11412.
 50. Butt A.J., McNeil C.M., Musgrove E.A., Sutherland R.L. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: The potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(5):47–59. doi: 10.1677/erc.1.00993.
 51. Musgrove E.A., Lee C.S., Buckley M.F., Sutherland R.L. Cyclin D1 induction in breast cancer cells shortens G1 and is sufficient for cells arrested in G1 to complete the cell cycle. *PNAS.* 1994;91(17):8022–8026. doi: 10.1073/pnas.91.17.8022.
 52. Nair B.C., Vadlamudi R.K. Regulation of hormonal therapy resistance by cell cycle machinery. *Gene Ther Mol Biol.* 2008;12:395–404. Available at: <https://studyres.com/doc/17793250/regulation-of-hormonal-therapy-resistance-by-cell-cycle-m...?page=1#>.
 53. Altucci L., Addeo R., Cicatiello L., Germano D., Pacilio C., Battista T. et al. Estrogen induces early and timed activation of cyclin-dependent kinases 4, 5, and 6 and increases cyclin messenger ribonucleic acid expression in rat uterus. *Endocrinology.* 1997;138(3):978–984. doi: 10.1210/endo.138.3.5002.
 54. Geum D., Sun W., Paik S.K., Lee C.C., Kim K. Estrogen-induced cyclin D1 and D3 gene expressions during mouse uterine cell proliferation in vivo: Differential induction mechanism of cyclin D1 and D3. *Mol Reprod Dev.* 1997;46(4):450–458. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199704)46:4<450::AID-MRD2>3.0.CO;2-N.
 55. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K. et al. Therapeutically activating RB: Reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262.
 56. Yu Q., Geng Y., Sicsinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature.* 2001;411:1017–1021. doi: 10.1038/35082500.
 57. Chen P., Lee N.V., Hu W., Xu M., Ferre R.A., Lam H. et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(10):2273–2281. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0300.
 58. Tate S.C., Cai S., Ajamie R.T., Burke T., Beckmann R.P., Chan E.M. et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2014;20(14):3763–3774. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2846.
 59. Patnaik A., Rosen L.S., Tolane S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L. et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740–753. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095.
 60. Kulanthaivel P., Mahadevan D., Turner P.K., Royalty J.E., Ng W.T., Yi P. et al. Pharmacokinetic drug interactions between abemaciclib and CYP3A inducers and inhibitors. *Cancer Res.* 2016;76(14S):CT153. doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT153.
 61. Turner K., Chappell J., Kulanthaivel P., Ng W.T., Royalty J.E. Abstract CT152: Food effect on the pharmacokinetics of 200-mg abemaciclib in healthy subject. *Cancer Res.* 2016;76(14 Supplement):CT152. doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT152.
 62. Dickler M.N., Tolane S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. 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. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218–5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.
 63. DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S., Heitjan D.F., Gramlich K., Gallagher M.L. et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):995–1001. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2258.
 64. Malorni L., Curigliano G., Minisini A.M., Cinieri S., Tondini C.A., D'Hollander K. et al. Palbociclib as singleagent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TReND trial. *Ann Oncology.* 2018;29(8):1748–1754. doi: 10.1093/annonc/mdy214.

65. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
66. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
67. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.-A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
68. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S.-A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
69. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709.
70. Di Leo A., O'Shaughnessy J., Sledge Jr. G.W., Martin M., Lin Y., Frenzel M. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *Npj Breast Cancer*. 2018;4:41. doi: 10.1038/s41523-018-0094-2.
71. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
72. Tolaney S., Lam A., Mukundan S., Nanda S., Cox J., Barriga S. Abstract P6-15-01: analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res*. 2017;77(45):P6-15–01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01.
73. Rugo H.S., Tolaney S.M., Huober J., Toi M., André V., Barriga S. et al. Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR+), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8):viii90-viii121. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Management-of-abemaciclib-associated-adverse-events-in-patients-with-hormone-receptor-positive-HR-HER2-advanced-breast-cancer-analysis-of-the-MONARCH-trials>.
74. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boér K., Bondarenko I., Kulyk S.O. et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):1001. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001.
75. Turner N.C., Slamon DJ., Ro J., Bondarenko I., Im S.-A., Masuda N. et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
76. Im S.A., Lu Y.-S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall survival with Ribociclib plus endocrine therapy in breastcancer. *N Engl J Med*. 2019;381:307–316. doi: 10.1056/nejmoa1903765.
77. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.-A. et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
78. Spring L.M., Zangardi M.L., Moy B., Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist*. 2017;22(9):1039–1048. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0142.

Информация об авторе:

Бесова Наталия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: besovans@mail.ru

Information about the author:

Natalia S. Besova, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: besovans@mail.ru