

Эволюция CDK4/6-ингибитора абемациклиба: от паллиативной к адъювантной терапии. Клинический опыт применения абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы

А.Ю. Горяинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

А.И. Стукань^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Р.А. Мурашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

С.В. Шаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

Е.В. Лымарь¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

¹ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 показаны при эндокринной терапии в плане лечения гормон-рецептор-положительного HER2-негативного прогрессирующего или метастатического рака молочной железы. В недавнем прошлом абемациклиб дебютировал в качестве комбинаторного партнера для адъювантной терапии гормонозависимого рака молочной железы. В данной статье продемонстрирован анализ собственного опыта внедрения абемациклиба в клиническую практику.

Цель. Оценить предварительные результаты лечения больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с использованием абемациклиба вне рамок клинических исследований в реальной практике онкологического диспансера.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 27 пациентов, которым был назначен абемациклиб в различных режимах и линиях с апреля 2021 г. по январь 2022 г. в условиях рутинной клинической практики Краснодарского края.

Результаты и обсуждение. Анализ общей популяции из 27 пациентов при медиане наблюдения 8 мес. показал, что медиана ВБП не была достигнута. Однолетний показатель ВБП составил 68,8%. Результаты терапии не зависели от назначения абемациклиба для лечения исходно метастатической болезни или прогрессирования рака молочной железы после радикального лечения, проведенного ранее ($p = 0,60$). Величина ВБП также не зависела от экспрессии рецепторов прогестерона в опухолевой ткани ($p = 0,326$) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ($p = 0,618$). Наибольшую пользу от терапии абемациклибом имели пациенты, получившие не более 2 линий предшествующего лекарственного лечения по поводу метастатического рака молочной железы в анамнезе ($p = 0,001$).

Заключение. Несмотря на относительно тяжелую группу пациентов (96% пациентов имели висцеральные метастазы), абемациклиб продемонстрировал эффективность и безопасность. Эффективность не зависела от проанализированных факторов: Ki-67, уровня экспрессии прогестероновых рецепторов, вида метастатической болезни (*de novo* метастатический или прогрессирующий рак молочной железы). С учетом наилучших результатов целесообразно назначение абемациклиба в ранних линиях терапии.

Ключевые слова: гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, ингибиторы циклин-зависимых киназ, CDK4/6, адъювантная гормонотерапия, абемациклиб, метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Лымарь Е.В. Эволюция CDK4/6-ингибитора абемациклиба: от паллиативной к адъювантной терапии. Клинический опыт применения абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2022;16(9):40–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-40-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: from palliative to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer

Alla Yu. Goryainova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Roman A. Murashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

Sergey V. Sharov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

Elena V. Lymar¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors are indicated in endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced, or metastatic breast cancer. In the recent past, abemaciclib made its debut as a combinatorial partner for adjuvant therapy in hormone-dependent breast cancer. This article demonstrates the analysis of our own experience of introducing abemaciclib into clinical practice.

Aim. The aim of the study was to evaluate the preliminary results of treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer using abemaciclib outside the framework of clinical trials, in the real clinical practice of an oncological dispensary.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment was carried out in 27 patients who were prescribed abemaciclib in various regimens and lines from April 2021 to January 2022 in the conditions of routine practice in the Krasnodar region.

Results and discussion. Analysis of the total population of 27 patients at a median follow-up of 8 months showed that the median PFS was not reached. The one-year PFS was 68.8%. Treatment outcomes were independent of prescribing abemaciclib to treat baseline metastatic disease or breast cancer progression after previous radical treatment ($p = 0.60$). The PFS did not depend on the expression of progesterone receptors in the tumor tissue ($p = 0.326$) and the proliferative activity index Ki-67 ($p = 0.618$). Patients who received no more than 2 lines of previous drug treatment for a history of metastatic breast cancer had the greatest benefit from abemaciclib therapy ($p = 0.001$).

Conclusions. Despite a relatively difficult group of patients (96% of patients with visceral metastases), abemaciclib has demonstrated efficacy and safety. The effectiveness did not depend on the analyzed factors: Ki-67, the level of expression of progesterone receptors, the type of metastatic disease (de novo metastatic or progressive breast cancer). In view of the best results, it is advisable to prescribe abemaciclib in the early lines of therapy.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, CDK 4/6, adjuvant hormone therapy, abemaciclib, metastatic breast cancer

For citation: Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Lymar E.V. Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: from palliative to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-40-48>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гормон-рецептор-позитивный (ГР+) HER2-негативный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенный иммуногистохимический подтип заболевания. Около 70% опухолей молочной железы – это гормонозависимые варианты с экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) [1, 2].

Стратегия основного метода лечения ГР+ Her2-негативного РМЖ включает в себя 2 основных направления: нарушение синтеза эстрогенов путем применения ингибиторов ароматазы (ИА) в постменопаузе или на фоне овариальной супрессии, блокада эстрогенового рецептора путем его модуляции с помощью тамоксифена или деструкции с помощью фулвестранта [3]. Известно, что результаты лечения и прогноз РМЖ во многом зависят от стадии заболевания на момент выявления. При ГР+ РМЖ у большинства пациентов с локализованными стадиями отмечается длительная безрецидивная выживаемость, однако при исходном метастатическом процессе относительная выживаемость в течение 5 лет составляет всего 24%, при этом практически не встречается полных регрессий опухоли [4]. Поиск оптимальной последовательности эндокринотерапии (ЭТ) и попытки комбинации двух гормоно-

терапевтических агентов продемонстрировали неоднозначные результаты. Выработка опухоли резистентности к ЭТ также усугубила неудовлетворительные результаты лечения метастатического ГР+ РМЖ. Внедрение комбинированной гормонотерапии (КГТ) – сочетания ИА или антиэстрогенов с таргетно-нацеленными на пути активации гормонорезистентности препаратами – позволило достичь очевидных успехов в лечении метастатического ГР+ РМЖ [5].

В настоящее время к применению в клинической практике FDA (Food and Drug Administration) одобрено 3 препарата – ингибитора циклин-зависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK) таргетной направленности для КГТ: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб [6]. Ингибиторы CDK4/6 довольно быстро стали стандартом терапии ГР+ Her2-отрицательного распространенного РМЖ, продемонстрировав в проспективных исследованиях не только улучшение выживаемости пациентов, но и хорошую переносимость КГТ, а также значительное повышение качества жизни больных [7].

В основе механизма действия этих препаратов лежит принцип нарушения развития клеточного цикла. Повышенная экспрессия CDK определяет ускоренную пролиферацию клеток и обнаруживается при различных видах рака, таким образом, являясь естественной

мишенью для противоопухолевой терапии. CDK4/6 играют ключевую роль в контроле инициации и протекания клеточного цикла. При нормальном клеточном цикле переход из фазы G1 в фазу S зависит от CDK4 и CDK6. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб нацелены на CDK4/6 – такой тип взаимодействия основан на инициации механизма остановки клеточного цикла на фоне изменения энергетического метаболизма путем предотвращения связывания АТФ и стимуляции клеточного старения и апоптоза [8, 9]. Существуют некоторые сходства и различия в эффективности и профиле безопасности этих 3 препаратов, однако только абемациклиб продемонстрировал способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и важную «моноактивность» [6, 7].

КЛЮЧЕВЫЕ ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АБЕМАЦИКЛИБА – ДИНАМИКА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность абемациклиба в качестве монотерапии была продемонстрирована в исследовании фазы II MONARCH 1, включившем 132 пациентки с ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ, в т.ч. с висцеральными метастазами, рефрактерными к гормонотерапии. В исследовании принимали участие глубоко предлеченные больные, получившие ранее все линии ГТ, а также одну или несколько линий химиотерапии (ХТ). Прием абемациклиба предусматривался в дозе 200 мг перорально дважды в сутки каждые 12 ч в непрерывном режиме до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Основной целью исследования MONARCH 1 была частота объективных ответов (ЧОО) по оценке исследователя. Дополнительными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). При анализе наблюдения в течение 12 мес. терапии абемациклибом ЧОО составила 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5; 15% не исключено) при медиане ВБП в 6,0 мес. и медиане ОВ в 17,7 мес. Исследование MONARCH 1 достигло своей цели, продемонстрировав противоопухолевую активность абемациклиба в монотерапии [10]. Несмотря на отсутствие прямого сравнения монотерапии абемациклибом с химиотерапией, ЧОО 19,7% в исследовании MONARCH 1 согласуется с приблизительным историческим диапазоном ЧО при стандартном химиотерапевтическом лечении пациентов с подобными клиническими характеристиками [11], что позволяет рассмотреть в ряде случаев монорежим абемациклиба в качестве альтернативы стандартным химиотерапевтическим режимам у предлеченных больных.

Последовательное развитие представлений о CDK4/6-ингибиторах, положение о максимальной их пользе в начальных линиях терапии метастатического ГР+ РМЖ отразилось на динамике исследований абемациклиба. Исследование MONARCH 2, включившее 669 больных ГР+ Her2-отрицательным РМЖ с висцеральными и костными метастазами, представляло собой двойное слепое исследование III фазы. Наличие вис-

церального криза являлось фактором исключения. В нем принимали участие пациенты с эндокринорезистентностью: больные, рецидив заболевания у которых развился во время неоадьювантной ГТ или за период ≤ 12 мес. после завершения адьювантной ГТ, а также прогрессирующие на фоне первой линии ГТ по поводу метастатического заболевания. Абемациклиб вводился перорально в дозировке 150 мг дважды в сутки непрерывно, фулвестрант – в виде внутримышечных инъекций в дозировке 500 мг по схеме согласно инструкции. Оценка ВБП была первичной конечной точкой исследования MONARCH 2. Комбинация абемациклиба и фулвестранта достоверно увеличила ВБП на 7,6 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом (медиана 16,4 против 9,3 мес., ОР = 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; $p < 0,001$) [12]. ОВ была закрытой ключевой вторичной конечной точкой исследования. Обновленные данные показали статистически и клинически значимое увеличение медианы ОВ на 9,4 мес. (46,7 мес. в группе абемациклиба в сочетании с фулвестрантом против 37,3 мес. в группе только фулвестранта) у пациенток ГР+ Her2-отрицательным метастатическим РМЖ в общей популяции (ОР = 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,0137$) [13]. Улучшение ОВ наблюдалось также в подгруппах вне зависимости от наличия и отсутствия висцеральных проявлений болезни, менструального статуса, вида эндокринорезистентности [13, 14].

Следующим шагом на пути к расширению терапевтических возможностей абемациклиба было исследование его комбинации с нестероидными ИА MONARCH 3, представляющее собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором принимали участие 493 постменопаузальные женщины с ГР+ HER2-отрицательным распространенным РМЖ. Были включены только те больные, которым ранее не проводилась системная терапия по поводу местнораспространенного или метастатического процесса. Исследуемые принимали абемациклиб 150 мг 2 раза в день по непрерывной схеме или плацебо. Гормонотерапевтическим партнером был либо анастрозол в дозировке 1 мг/сут, либо летрозол 2,5 мг/сут в ежедневном режиме. Результаты промежуточного анализа MONARCH 3, проведенного после 189 событий, продемонстрировали значимое преимущество показателей медианы ВБП при добавлении абемациклиба к ИА: первичная конечная точка медиана ВБП в группе абемациклиба не была достигнута в отличие от 14,7 месяцев в группе плацебо (ОР = 0,54; 95% ДИ 0,4–0,72; $p = 0,000021$) [15]. Финальный анализ данных MONARCH 3 подтвердил преимущество добавления абемациклиба к терапии нестероидными ИА в виде увеличения ВБП с 14,76 до 28,18 мес. (ОР = 0,540; 95% ДИ 0,418–0,698; $p = 0,000002$). Немаловажно, что группа КГТ абемациклиб + ИА характеризовалась наличием более глубоких и длительных ответов при наличии измеряемых проявлений болезни. Так, ЧОО составила 61,0% в группе

абемациклиба и ИА по сравнению с 45,5% в группе только ИА ($p = 0,003$), а средняя длительность сохранения эффекта – 27,39 против 17,46 мес. соответственно [16].

Эффективность абемациклиба в комбинации с ГТ была продемонстрирована в различных этнических группах. Результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования фазы III MONARCH plus, включившего больных ГР+ Her2-отрицательным метастатическим РМЖ из Китая, Бразилии, Индии и Южной Африки, были сопоставимы с результатами представленных ранее исследований [17–19].

Анализ различных подгрупп больных с целью попытки индивидуализации применения абемациклиба показал, что эффективность КГТ не зависела от прогностических параметров: наличия метастатического поражения печени, статуса ECOG, уровня экспрессии РП, степени распространенности опухолевого процесса, изолированного поражения костной системы или наличия очагов в других органах. Улучшение результатов лечения наблюдалось во всех подгруппах в виде увеличения ЧОО при добавлении абемациклиба к ГТ. При этом наибольшие эффекты наблюдались у пациентов с метастатическим поражением печени, низким уровнем РП и высокой степенью злокачественности [20, 21].

Во всех регистрационных исследованиях, безусловно, оценивалась не только эффективность абемациклиба, но и его безопасность. Больших различий в профиле токсичности между исследованиями не отмечено, однако закономерность «чем выше предлеченность, тем более выражена токсичность» реализуется для всех противоопухолевых препаратов, и абемациклиб не является исключением. В исследованиях MONARCH 2 и 3 гематологическая токсичность в виде тяжелой нейтропении (степень ≥ 3) наблюдалась у 25,4% пациентов, получавших абемациклиб. Коррекция осуществлялась перерывом в приеме препарата (16,8%) и/или редукцией дозы (11,2%). Фебрильная нейтропения встречалась в 0,7% случаев и быстро разрешалась. Другие значимые гематологические события ≥ 3 степени встречались с частотой $< 9\%$. Венозные тромбозы были отмечены с частотой 5,3%, хорошо корректировались антикоагулянтами и не требовали отмены и редукции дозы препарата. Лекарственно-ассоциированный пневмонит также встречался не часто, порядка 3,4%, успешно поддавался терапии кортикостероидами и антибактериальными препаратами. Наиболее частым нежелательным явлением во всех исследованиях абемациклиба была диарея. Клинически значимая диарея (степени ≥ 2) наблюдалась у 42,8% пациентов, принимавших абемациклиб. Интестинальная токсичность купировалась противодиарейными препаратами (72,8%), пропуском дозы (17,3%) и ее снижением (16,7%). Диарея ≥ 2 степени наиболее часто наблюдалась в первые месяцы приема абемациклиба и регрессировала впоследствии. Вероятно, это было связано с выработкой больными определенного пищевого поведения. Крайне важно, что показатель ВБП не зависел от снижения дозы или раннего проявления токсичности, что является

знаковым моментом, на котором необходимо концентрировать внимание практических специалистов с целью обеспечения продолжения терапии и оптимизации соотношения клинической пользы и риска [22]. Также эффективность абемациклиба не зависела от возраста пациентов, участвующих в исследованиях MONARCH 2 и 3, все возрастные группы продемонстрировали увеличение ВБП по сравнению с моноэндокринотерапией. Несмотря на то, что у пациентов старшего возраста отмечалась более высокая частота диареи и тромбозов, данные нежелательные явления были управляемы путем корректировки дозы и сопутствующей терапии [23].

Таким образом, можно отметить, что за последние 5 лет внедрение в протоколы терапии абемациклиба и других ингибиторов CDK4/6 позволило значительно улучшить результаты лечения больных ГР+ Her2-негативным метастатическим РМЖ. Что касается лечения локализованных форм ГР+ РМЖ, то успехи хирургии и лучевой терапии несомненны, однако выделение подгрупп пациентов, которые получают клиническую пользу от того или иного вида адъювантной или неоадъювантной терапии, представляет собой сложную задачу. В последние несколько десятилетий инициативы по эскалации и деэскалации адъювантного лечения неоднократно звучали в литературе. Принятие эффективных концепций радикального лечения, которые не подвергают пациентов неоправданному риску, является крайне важной задачей [24]. Именно от полноты, правильного планирования и своевременного проведения радикального лечения зависит длительность ремиссии каждого конкретного пациента.

Выживаемость без отдаленных метастазов в течение 5 лет у больных с ГР+ HER2-негативным ранним РМЖ колеблется от 50 до 100% в зависимости от риска рецидива, который определяется рядом факторов. Резистентность к эндокринной терапии является основной причиной отдаленного рецидива. В настоящее время нет достоверных биологических маркеров для точной оценки риска раннего рецидива при ГР+ РМЖ. Возраст, менопаузальный статус, размер первичной опухоли, количество пораженных регионарных лимфатических узлов, уровень экспрессии ЭР и ПР, индекс пролиферативной активности Ki-67, гиперэкспрессия HER2/neu, молекулярно-генетические данные являются основными критериями распределения пациентов по группам риска [25, 26]. При РМЖ с поражением лимфатических узлов риск рецидива реализуется в первые 2 года от начала адъювантной ГТ и к 3 годам достигает своего пика, поэтому интенсификация адъювантной терапии на начальных ее этапах представляет особый интерес [26].

Попытки эскалации адъювантной и неоадъювантной терапии ГР+ HER2-отрицательного РМЖ с помощью цитостатических агентов были восприняты клиницистами неоднозначно, поскольку дозоуплотненные режимы ХТ обладают высокой токсичностью. Учитывая впечатляющие результаты исследований при метастатическом РМЖ, применение ингибитора CDK4/6 абемациклиба с минимальной степенью угнетения костного мозга

по сравнению с цитостатическими агентами оказалось интересной опцией для адъювантного лечения, несмотря на свою новизну, заинтересовавшую большую часть медицинско-сообщества [27].

Регистрационное исследование III фазы MONARCHE включило 5 637 больных местнораспространенным ГР+ HER2-негативным РМЖ высокого риска с поражением регионарных лимфатических узлов. Обязательным условием включения больных в исследование было определенное количество пораженных метастазами лимфатических узлов ≥ 4 в сочетании с одним из следующих факторов: низкая степень дифференцировки опухоли G3, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 $\geq 20\%$, размер первичной опухоли ≥ 5 см. Абемациклиб назначался в дозе 150 мг дважды в сутки на фоне стандартной ЭТ [28]. Вторичными конечными точками были выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) у пациентов с высоким Ki-67, выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), качество жизни, общая выживаемость и безопасность. Первичный анализ при среднем периоде наблюдения 19 мес. показал, что комбинация абемациклиба и ЭТ приводила к снижению риска развития инвазивного заболевания на 29 % (ОР = 0,71; 95 % ДИ 0,58–0,87; $p = 0,0009$). Последующий анализ при медиане наблюдения 27 мес. у 90% пациентов, завершивших лечение, также продемонстрировал пользу от добавления абемациклиба – наблюдалось абсолютное улучшение показателей ВБИЗ и ВБОМ за 3 года составило 5,4% и 4,2% соответственно. В то время как индекс Ki-67 считался прогностическим [29], польза абемациклиба была неизменной, независимо от индекса Ki-67. Данные по безопасности соответствовали известному профилю риска, описанному в более ранних исследованиях [30].

Таким образом, абемациклиб стал первым ингибитором CDK4/6, улучшившим результаты адъювантной ЭТ при ГР+ HER2-негативном РМЖ. Поскольку внедрение данных клинических исследований в практику специалиста часто представляется сложной задачей, продиктованной вопросами медицинского, социального и административного характера, было принято решение продемонстрировать в данной статье собственный клинический опыт применения абемациклиба.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБЕМАЦИКЛИБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КОНТЕКСТЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цель исследования – оценить предварительные результаты лечения пациенток с ГР+ HER2-отрицательным метастатическим РМЖ с использованием абемациклиба вне рамок клинических исследований в рутинной практике одного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 27 пациентов с ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ, проходивших лечение

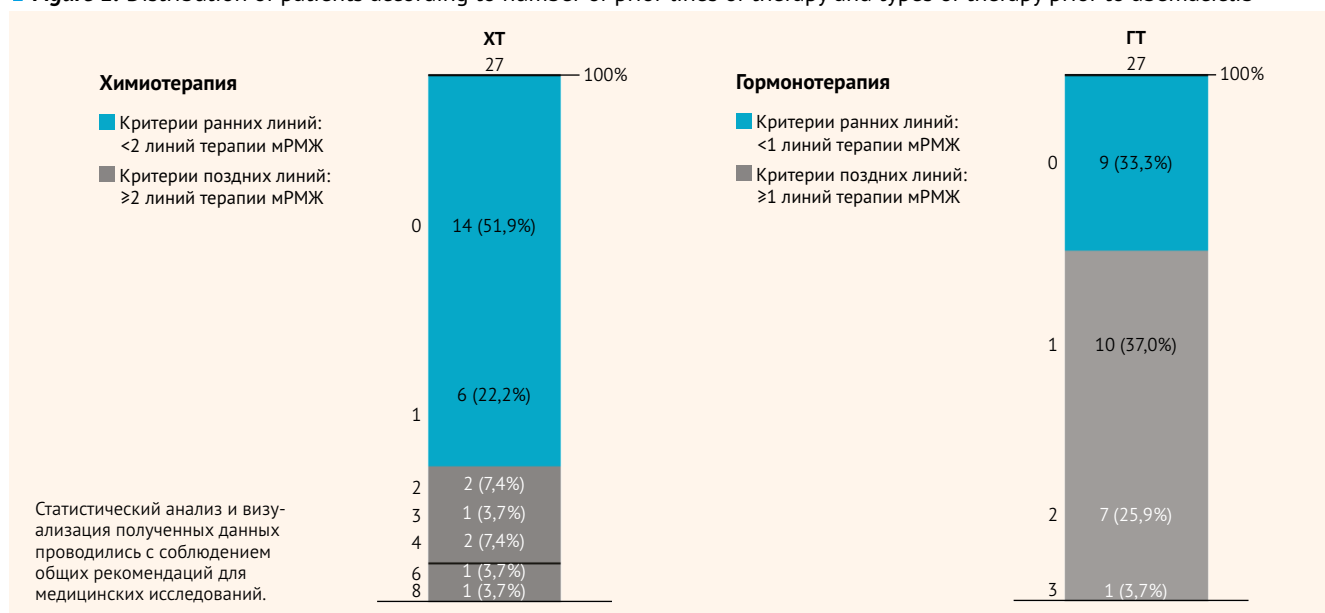
в Клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара, которым был назначен абемациклиб с апреля 2021 г. по январь 2022 г. Терапия абемациклибом проводилась в трех зарегистрированных режимах в зависимости от клинических и анамнестических особенностей. Монотерапию абемациклибом в дозировке 200 мг дважды в сутки ежедневно получали 3 чел. (11,1%), абемациклиб в дозировке 150 мг дважды в сутки в сочетании с нестероидными ИА (анастрозолом или летрозолом в стандартных дозировках) получали 13 чел. (48,1%), абемациклиб в дозировке 150 мг дважды в сутки в сочетании с фулвестрантом 500 мг – 11 чел. (40,8%) по схеме в соответствии с инструкцией к применению. Среди 27 пациентов только 1 (3,7%) имел распространенный костный метастатический процесс. Остальные 26 чел. (96,3%) имели висцеральные проявления болезни. РМЖ *de novo* регистрировался у 19 пациентов (70,4%), у 8 больных (29,6%) наблюдалось прогрессирование РМЖ после радикального лечения, проведенного ранее. Данные иммуногистохимического исследования опухолевой ткани показали, что индекс пролиферативной активности Ki-67 более 30% был у 11 больных (40,7%), менее 30% – у 16 больных (59,3%). Высокий уровень экспрессии РП $>20\%$ наблюдался у 15 пациентов (55,6%), низкий $<20\%$ – у 12 пациентов (44,4%). Пациенты также были охарактеризованы в зависимости от полученного ранее лечения: наличия цитостатической или эндокринной терапии, количества предшествующих линий. Условные критерии ранних и поздних линий терапии были предложены авторами для оптимизации интерпретации данных (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

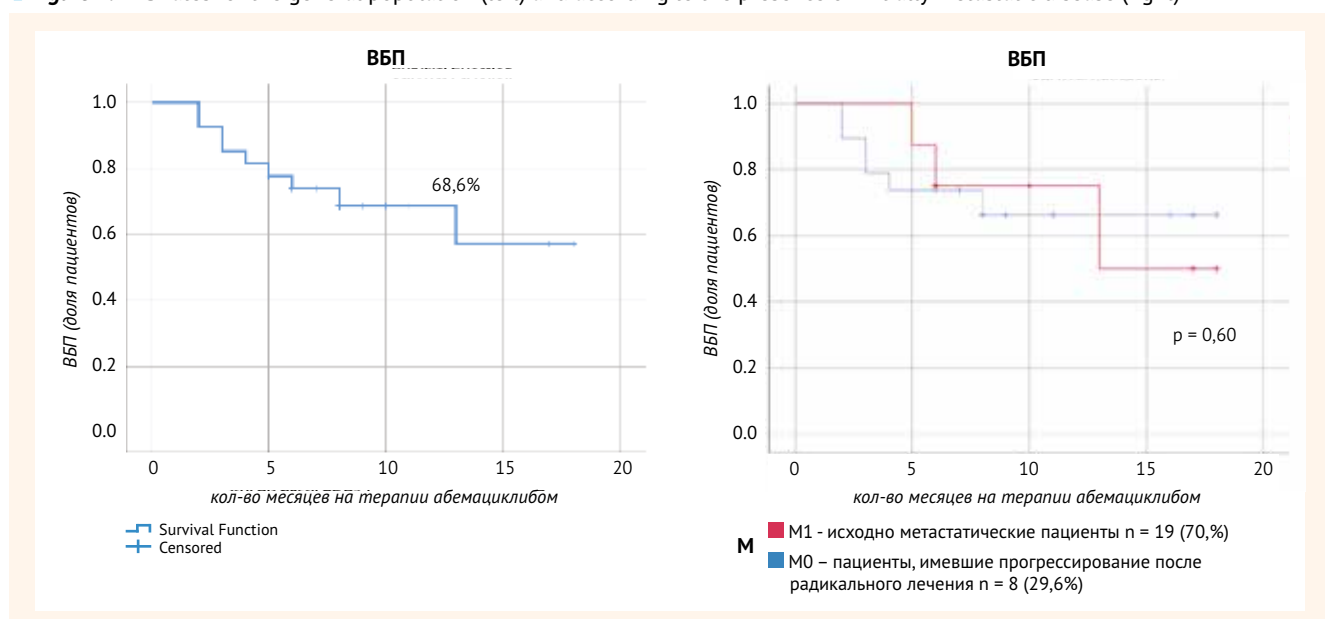
Анализ данных в общей популяции из 27 пациентов, период наблюдения которых составил 8 мес., показал, что медиана ВБП не была достигнута. Однолетний показатель ВБП составил 68,8%. Результаты терапии не зависели от назначения абемациклиба для лечения исходно метастатической болезни или прогрессирования РМЖ, развившегося после радикального лечения, проведенного ранее ($p = 0,60$) (рис. 2). Величина ВБП также не зависела от экспрессии РП в опухолевой ткани ($p = 0,326$) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ($p = 0,618$) (рис. 3).

Результаты проведенного анализа реальной клинической практики не противоречат данным приведенных ранее регистрационных исследований, несмотря на небольшое количество наблюдений, отсутствие конкретной статистической гипотезы, рандомизации, ослепления и четких критериев включения. В действительности пациенты с разными стадиями заболевания, а также с отличающимися характеристиками опухоли получают пользу от терапии абемациклибом. Однако если вернуться к дизайну регистрационных исследований MONARCH2 и MONARCH3,

- **Рисунок 1.** Распределение пациентов по количеству линий терапии до назначения абемациклиба
- **Figure 1.** Distribution of patients according to number of prior lines of therapy and types of therapy prior to abemaciclib



- **Рисунок 2.** Показатели ВБП в общей популяции (слева) и в зависимости от наличия исходно метастатической болезни (справа)
- **Figure 2.** PFS rates for the general population (left) and according to the presence of initially metastatic disease (right)



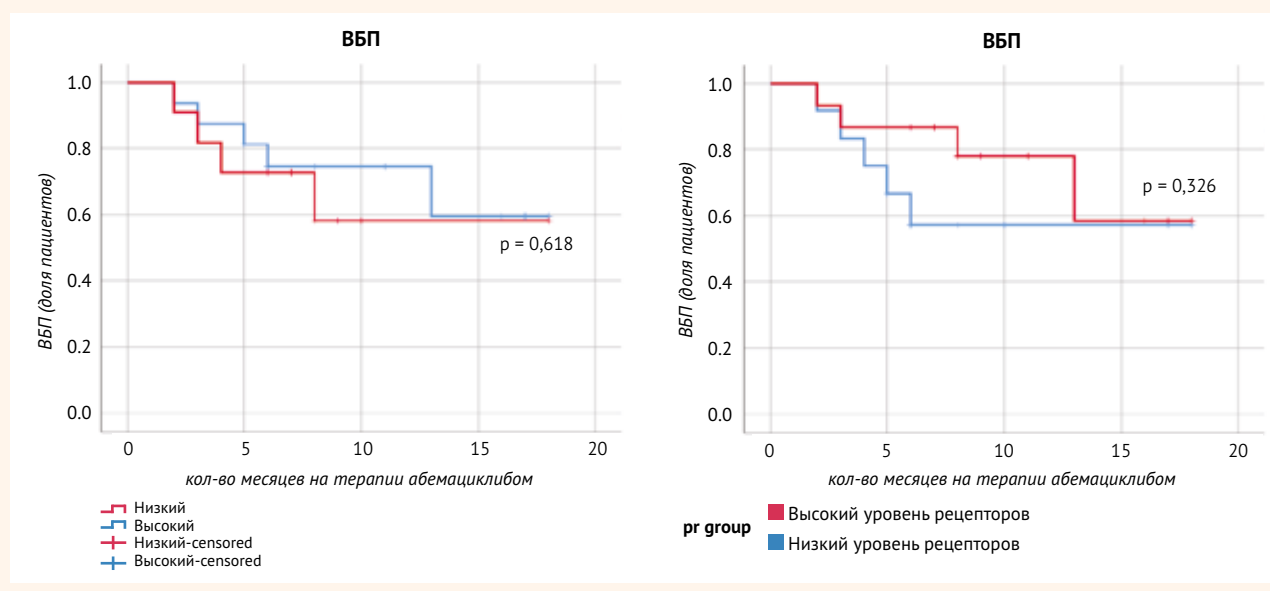
можно отметить, что все включенные пациенты получали КГТ на начальных линиях лечения. Данные исследований зачастую непросто реализовать в рутинной практике онколога, к сожалению, не все пациенты могут получать терапию ингибиторами CDK4/6 в начальных линиях по разным причинам. Так, в нашем исследовании пациенты проходили терапию абемациклибом в различных линиях лечения, как уже было описано ранее (рис. 1). Наибольший выигрыш от терапии абемациклибом имели больные, получившие не более 2 линий предшествующей лекарственной терапии по поводу метастатического рака молочной железы в анамнезе ($p = 0,001$) (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАЗНАЧЕНИЯ CDK4/6 В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ГР+ РМЖ

Отношение к назначению адьювантной терапии ингибиторами CDK4/6 у ученых и клиницистов всего мира неоднозначно. Однако в клинической практике встречаются пациенты, которые уже на стадии выявления заболевания находятся «на пороге» метастатической болезни. В представленном клиническом примере продемонстрирован именно такой случай.

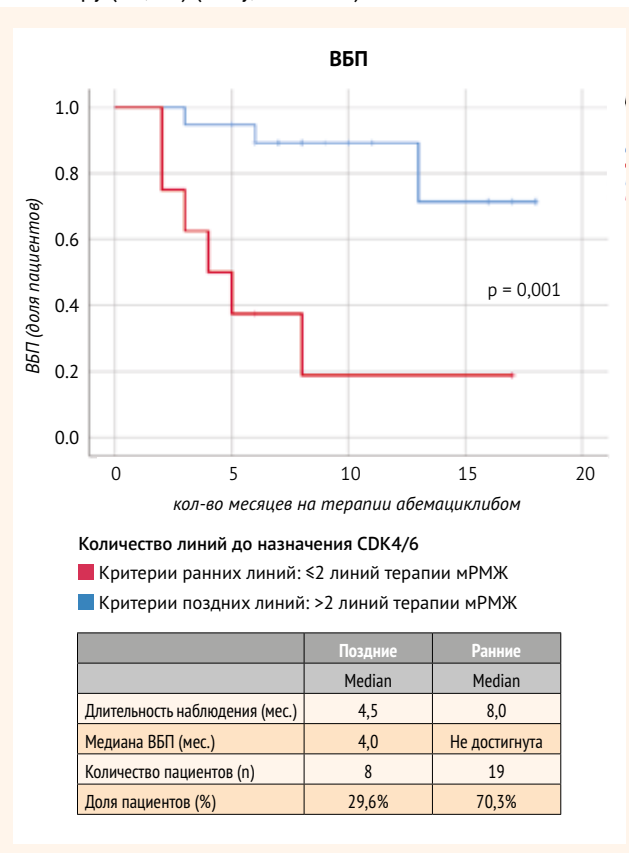
Больная, 43 года, обратилась в клинику с жалобами на быстрое увеличение длительно существовавшего уплотнения в правой молочной железе. Этнические

- **Рисунок 3.** Показатели ВБП в зависимости от уровня Ki-67 (слева) и экспрессии РП (справа)
- **Figure 3.** PFS rates according to Ki-67 levels (left) and progesterone receptor (PR) expression levels (right)



корни больной смешанные: славянские, коми. Наследственный анамнез отягощен: родная тетьа по материнской линии страдала раком слизистой полости рта, родная сестра бабушки по материнской линии –

- **Рисунок 4.** ВБП в зависимости от количества ранее полученных линий терапии (ГТ/ХТ) (ранние/поздние линии)
- **Figure 4.** PFS rates according to number of prior lines of therapy (HT/CT) (early/late lines)



раком легкого. На момент выявления заболевания у больной менструальная функция была сохранена, в анамнезе 2 беременности, 2 родов. Вредных привычек отмечено не было.

Выполненная биопсия образования правой молочной железы подтвердила наличие злокачественной опухоли. Данные гистологического и иммуногистохимического исследования: инфильтрирующая дольковая карцинома Grade 2, ER – 100%, PR – 100%, HER2 neu – отрицательный, Ki-67 – 10%. Установлен следующий диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0. Пациентка обратилась в стороннюю клинику, где была выполнена подкожная мастэктомия справа с одномоментной пластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом. Послеоперационный диагноз: рак правой молочной железы T1cN3M0, гистологически выявлено поражение 13 аксиллярных лимфатических узлов метастазами дольковой карциномы. Иммуногистохимические характеристики послеоперационного материала не отличались от характеристик предоперационного биоптата. В качестве адъювантной терапии проведено 4 курса в режиме AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела 175 мг/м² и карбоплатина AUC2. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия проведена в объеме 40Гр.

Пациентка повторно обратилась в онкологический диспансер Краснодара, где было инициировано молекулярно-генетическое исследование, также была назначена терапия тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ежедневно и гозерелином в дозе 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней в связи с сохраненным регулярным менструальным циклом, несмотря на проведенную ХТ. В результате молекулярно-генетического исследования герминальных мутаций генов семейства BRCA1/2 методами ПЦР и NGS не было выявлено, однако в опухолевой ткани была выявлена мутация гена

PIK3CA. Учитывая совокупность перечисленных факторов, риск прогрессирования был расценен как крайне высокий. Через 6 нед. от начала ГТ было принято решение о переводе больной на терапию анастрозолом в дозе 1 мг/сут в сочетании с абемациклибом в дозе 150 мг дважды в сутки в непрерывном режиме на фоне продолжения оварииальной медикаментозной супрессии. В настоящее время лечение продолжается. За период наблюдения 7 мес. сигналов о нежелательных явлениях получено не было, признаков прогрессирования опухоли также не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наблюдение за пациентами продолжается. Хотелось бы напомнить, что в анализ была включена достаточно сложная и тяжелая группа больных ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ (96,3% пациентов с висцеральными метастазами). Несмотря на это, ингибитор CDK4/6 абемациклиб продемонстрировал свою эффективность вне зависимости от уровня экспрессии РП, индекса пролиферативной активности Ki-67, а также исходной стадии заболевания. Была получена статистически значимая взаимосвязь сроков назначения абемациклиба с ВБП, из чего следует вывод о целесообразности применения данного препарата в более ранних линиях терапии в связи с тем, что его использование в поздних линиях характеризуется

более низкой эффективностью. Что касается добавления абемациклиба к адьювантной терапии, данная опция должна быть хорошо осмыслена клиницистами с целью тщательной селекции больных, которые получат максимальную пользу от добавления этого ингибитора. Варианты адьювантного назначения стоит рассматривать с учетом абсолютно всех факторов, включая молекулярно-генетические.

Ингибиторы CDK4/6 в настоящее время занимают прочные позиции в лечении метастатического ГР+ HER2-негативного РМЖ, значительно улучшая результаты терапии и качество жизни больных, обладая меньшей по сравнению с ХТ токсичностью и большей по сравнению с моно-ГТ эффективностью. Абемациклиб эволюционно шагнул дальше других представителей этого класса препаратов, продемонстрировав возможности применения как у глубоко предлеченных больных, так и в адьювантной терапии. Безусловно, имплементация данных клинических исследований в рутинную практику представляет много трудностей, однако в данной статье мы постарались максимально приблизиться к их результатам. Ограниченная доступность CDK4/6 должна уравниваться четким выделением групп больных, которым эта опция принесет наибольшую пользу с наименьшим риском.

Поступила / Received 18.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.04.2022
Принята в печать / Accepted 11.04.2022



Список литературы / References

- Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6. <https://doi.org/10.1186/bcr1639>.
- Burstein H.J., Prestrud A.A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T.A., Davidson N.E. et al. American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3784–3796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3756>.
- Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J. et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477–1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–3103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487>.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>.
- Thomssen C., Lüftner D., Untch M., Haidinger R., Würstlein R., Harbeck N. et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus – Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel).* 2020;15(1):82–95. <https://doi.org/10.1159/000505957>.
- Roskoski R.Jr. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacol Res.* 2016;107:249–275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.012>.
- Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J. et al. Preclinical Characterization of Abemaciclib in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Oncotarget.* 2017;8(41):69493–69507. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17778>.
- 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0754>.
- 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. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0095>.
- 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 Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
- 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.* 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>.
- Neven P., Rugo H.S., Tolane S.M., Iwata H., Toi M., Goetz M.P. et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01463-2>.
- 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 Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
- 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. *NPI Breast Cancer.* 2019;5:5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
- Jiang Z., Hu X., Zhang Q., Sun T., Yin Y., Li H. et al. MONARCHplus: A phase III trial of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) or fulvestrant (F) for women with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl_5):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.014>.
- Zhang Q.Y., Sun T., Yin Y.M., Li H.P., Yan M., Tong Z.S. et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920963925. <https://doi.org/10.1177/1758835920963925>.
- Toi M., Inoue K., Masuda N., Iwata H., Sohn J., Hae Park I. et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci.* 2021;112(6):2381–2392. <https://doi.org/10.1111/cas.14877>.

20. Leo A.D., O'Shaughnessy J., Sledge G.W.Jr., Martin M., Lin Y., Frenzel M. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPI Breast Cancer*. 2018;4:41. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0094-2>.
21. Johnston S., O'Shaughnessy J., Martin M., Huober J., Toi M., Sohn J. et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPI Breast Cancer*. 2021;7(1):80. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00289-7>.
22. Rugo H.S., Huober J., Garcia-Saenz J.A., Masuda N., Sohn J.H., Andre V.A.M. et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021;26(1):e53–e65. <https://doi.org/10.1002/onco.13691>.
23. Goetz M.P., Okeru M., Wildiers H., Campone M., Grischke E.M., Manso L. et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):417–428. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06029-y>.
24. Pondé N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in Adjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):27–44. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0089-9>.
25. Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Reganet M.M. et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.
26. Leone J.P., Cole B.F., Regan M.M., Thürlimann B., Coates A.S., Rabaglio M. et al. Clinical behavior of recurrent hormone receptor-positive breast cancer by adjuvant endocrine therapy within the Breast International Group 1–98 clinical trial. *Cancer*. 2021;127(5):700–708. <https://doi.org/10.1002/cncr.33318>.
27. Thomssen C., Balic M., Harbeck N., Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135–143. <https://doi.org/10.1159/000516114>.
28. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987–3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>.
29. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):174–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1).
30. Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolanev S.M., Shao Z.M., Fasching P.A. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571–1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

Написание текста – **Горяинова А.Ю.**

Перевод на английский язык – **Стукань А.И.**

Анализ материала – **Горяинова А.Ю., Стукань А.И.**

Утверждение текста статьи – **Мурашко Р.А.**

Проверка критически важного интеллектуального содержания – **Шаров С.В.**

Contribution of the authors:

Concept of the article – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar**

Text development – **Alla Yu. Goryainova**

Translation into English – **Anastasia I. Stukan**

Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan**

The article text has been approved – **Roman A. Murashko**

Revision of critically important intellectual content – **Sergey V. Sharov**

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; jolie86@bk.ru

Мурашко Роман Алексеевич, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kkod@kkod.ru

Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; dr_sch@mail.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; jolie86@bk.ru

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kkod@kkod.ru

Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; dr_sch@mail.ru

Elena V. Lyamar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.ru