



# Применение абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом гормонпозитивном HER2/neu-негативном раке молочной железы

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, С.С. Сидорова,  
А.В. Шевчук, А.М. Новопашин, С.В. Прокопчук, Г.Н. Тепикина

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Применение абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом гормонпозитивном HER2/neu-негативном раке молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-18-23

*В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий эффективность абемациклиба в комбинации с анастрозолом при метастатическом эстроген-рецептор-положительном HER2/neu-негативном раке молочной железы (РМЖ). Ингибиторы CDK4/6 изменили парадигму лечения больных гормонпозитивным HER2 метастатическим РМЖ. Благодаря способности палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба отдалять и преодолевать резистентность к эндокринотерапии увеличилась эффективность лечения больных не только с впервые выявленным заболеванием, но и с эндокринорезистентным, а с учетом самостоятельной эффективности абемациклиба – и химиорефрактерным РМЖ. Комбинация ингибиторов ароматазы и абемациклиба ассоциируется с повышением эффективности лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.*

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, мРМЖ, гормонотерапия, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, ингибиторы ароматазы

## Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается практически неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ) три года и пятилетней выживаемостью около 25% [1]. 70% всех случаев РМЖ относятся к люминальному HER2-негативному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) в отсутствие гиперэкспрессии HER2 (HER2-) и высокой вероятностью ответа на гормонотерапию (ГТ). В течение многих лет основным методом лечения женщин с ЭР+ HER2- мРМЖ в пре- и постменопаузе оставалась последовательная эндокринотерапия (ЭТ)

даже при наличии висцеральных метастазов (но в отсутствие висцерального криза) [2, 3]. По сравнению с химиотерапией монорежимы ГТ характеризуются значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивают сопоставимые показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа (ЧОО) [4]. В подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса. Смена фаз клеточного цикла, равно как транскрипция и процессинг мРНК, регулируется



циклин-зависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK) – большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, действующих совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии являются эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [5–7].

Селективное ингибирование CDK4/6 представляется эффективным направлением в терапии мРМЖ с положительным статусом гормональных рецепторов (ГР+). Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратимой остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибции [8, 9].

Абемациклиб – ингибитор CDK4/6 с мощной активностью в отношении CDK4 и CDK6 при более выраженной, чем у палбоциклиба или рибоциклиба, избирательности к CDK4 [9]. Структурным основанием абемациклиба служит 2-анилин-2,4-пиримидин-[5-бензимидазол], что отличает его от палбоциклиба и рибоциклиба, основанием для молекулы которых является пиридо[2,3-d]пиримидин-7-один [9]. В отличие от остальных ингибиторов CDK4/6 абемациклиб обладает более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с аденозинтрифосфатом, что позволяет ему в концентрациях менее 100 нМ взаимодействовать с другими киназами, в том числе CDK9, DYRK1B, HIPK2, PIM и CaMK2δ [10].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 оценивали эффективность и токсичность абемациклиба 150 мг два раза в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин с ГР+/HER2 мРМЖ в первой линии лечения. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы по сравнению с одними ингибиторами ароматазы приводило к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) (28,18 и 14,76 месяца соответственно; относительный риск (ОР) 0,540; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,418–0,698;  $p = 0,000002$ ) и ЧОО (49,7 против 37%;  $p = 0,005$ ) в ИТТ-популяции [11]. Профиль токсичности абемациклиба отличается от профиля токсичности палбоциклиба и рибоциклиба: чаще наблюдаются диарея и повышенная усталость, а частота нейтропении и тромбоцитопении 3–4-й степени ниже. В исследовании MONARCH-3 отмена лечения в связи с побочными эффектами потребовалась в 20% случаев [12, 13].

### Клинический случай

Женщина, 44 года, мать двоих детей. Наследственность по онкологическим заболеваниям не отягощена. В октябре 2019 г. появились жалобы на увеличение левой молочной железы, отек на левой руке, боль в области левой молочной железы. Пациентка обратилась к онкологу по месту жительства. При проведении маммографии выявлена первич-

но-отечная форма рака левой молочной железы. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и малого таза показала гепатомегалию, кисту левого яичника. В ноябре 2019 г. пациентка была направлена в онкологический диспансер.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ): признаки поражения лимфоузлов в левой подмышечной, подключичной, шейной и надключичной областях, опухоль левой молочной железы. Цитологически в пунктате подмышечного лимфоузла слева обнаружены комплексы аденокарциномы, в пунктате из левой молочной железы – цитологическая картина аденокарциномы, в пунктате левого шейного и надключичного лимфоузлов – структуры карциномы, гистологически в опухоли левой молочной железы – инфильтративная дольковая карцинома G2. КТ грудной клетки: картина опухоли левой молочной железы, отечная форма. Подмышечная подключичная шейная слева лимфаденопатия, медиастинальная лимфаденопатия. УЗИ малого таза подтвердило наличие кисты левого яичника. Результаты гастроскопии и колоноскопии онкопатологии не показали. Иммуногистохимическое исследование опухоли левой молочной железы на парафиновых срезах: экспрессия рецепторов эстрогена – 8 баллов (интенсивное ядерное окрашивание около 99% клеток опухоли), прогестерона – 5 баллов (интенсивное ядерное окрашивание около 10% клеток опухоли). Уровень экспрессии HER2/neu – 0. Индекс пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 – более 20%. Мутаций в гене BRCA1 и 2 не обнаружено. Установлен диагноз: рак левой молочной железы, первично-отечная форма T4bN3M1, IV стадия. Метастазы в медиастинальных, шейных и надключичных лимфоузлах слева. ЭР(+) ПР(+) HER2/neu(-).

На первом этапе лечения проведена операция – сальпинго-оофорэктомия двусторонняя с использованием видеоэндоскопических технологий. В ходе операции в брюшной полости канцероматоз не выявлен, висцеральная и париетальная брюшина без высипаний, печень с единичным очагом на границе 5–6-го сегмента до 5 мм (выполнена биопсия). Гистологически – киста левого яичника, правый без особенностей, в биоптате печени очаг гиалиноза с кальцинозом, перифокально гепатоциты с дистрофическими изменениями. Клинически выраженный болевой синдром в левой молочной железе, 5 баллов по визуальной аналоговой шкале. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов – без эффекта. Назначен трамадол 5% 2 мл внутримышечно три раза в день. Состояние по ECOG – 1.

На втором этапе назначили ингибиторы CDK4 и CDK6 в составе комбинированной терапии с ингибитором ароматазы. В январе 2020 г. начата терапия первой линии – абемациклиб 150 мг внутрь два раза в день и анастрозол 1 мг/сут ежедневно в одно и то же время. Абемациклиб принимают независимо от приема пищи, примерно в одно и то

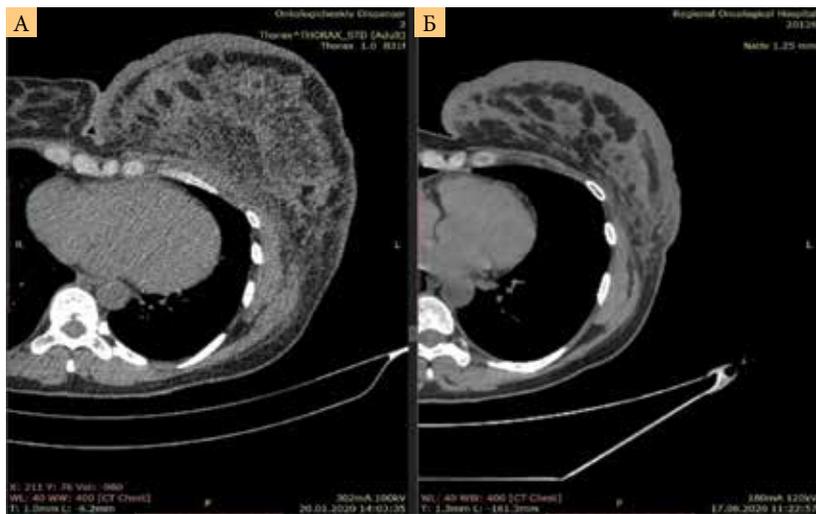


Рис. 1. Опухоль левой молочной железы, отечная форма с положительной динамикой (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

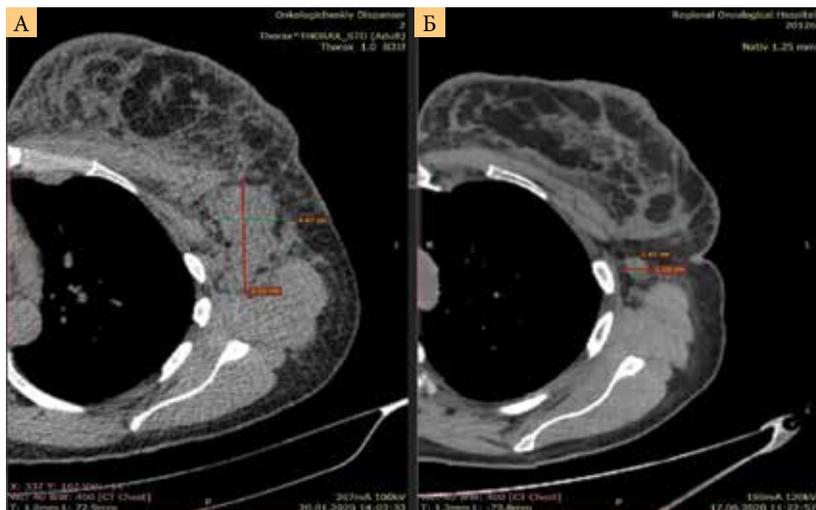


Рис. 2. Метастазы в левых подмышечных лимфоузлах с выраженной положительной динамикой (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

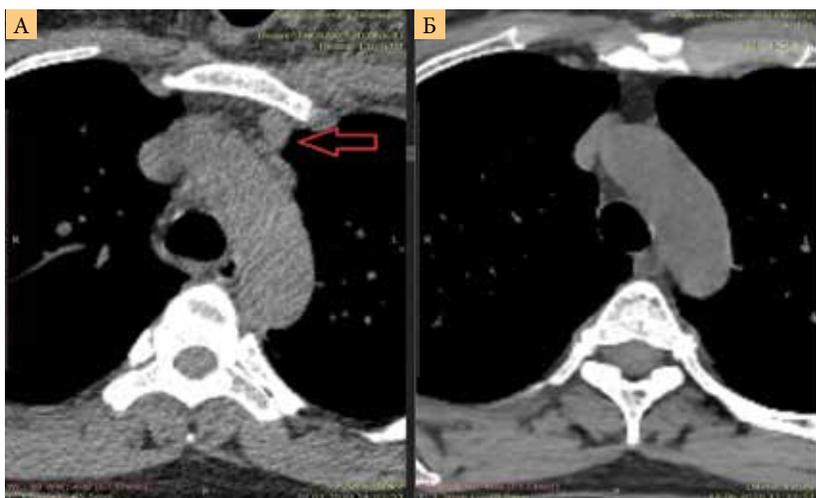


Рис. 3. Метастазы в медиастинальных лимфоузлах, полный регресс (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

же время каждый день. При возникновении рвоты или пропуске приема препарата необходимо принять следующую дозу в обычное время. Таблетку проглатывают целиком, ее не следует разжевывать, дробить или делить. Не стоит принимать поврежденные таблетки, разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения.

С первых дней приема пациентка отмечала уменьшение болевого синдрома. С восьмого дня терапии отказалась от трамадола, принимала Кетонал по одной таблетке три раза в день. С 28-го дня лечения периодически возникала боль. При болевом синдроме пациентка принимала Кетонал. После двух с половиной месяцев терапии боль исчезла, Кетонал был отменен. Нежелательные явления: с первого по седьмой день терапии нежелательные явления отсутствовали, с восьмого дня появился жидкий стул до 6–10 раз в сутки. Пациентка принимала лоперамид по одной таблетке четыре раза в день (на фоне лоперамида частота диареи снизилась до трех раз в сутки). С 28-го дня лечения жидкий стул наблюдался до 3–5 раз в сутки. Больная принимала лоперамид по две таблетки в день (на фоне лоперамида жидкий стул один раз в сутки). Через три месяца терапии жидкого стула не отмечалось, лоперамид был отменен. Гематологические нежелательные явления: первый месяц терапии – лейкоциты 2,1–2,3, нейтрофилы 0,9–1,0, инфекции нет, терапия не назначалась; второй месяц терапии – лейкоциты 2,4–2,7, нейтрофилы 1,0–1,2, инфекции нет, терапия не назначалась; третий месяц терапии – лейкоциты 2,9–3,2, нейтрофилы 1,1–1,3, инфекции нет, терапия не назначалась. С четвертого месяца терапии нейтропения отсутствовала. Через пять месяцев лечения на контрольном обследовании КТ показала частичную регрессию опухоли по критериям RECIST 1.1. Наблюдались уменьшение размеров первичной опухоли и отека левой молочной железы (рис. 1), выраженное уменьшение метастазов в левых подмышечных лимфоузлах (рис. 2) и полный регресс метастазов в медиастинальных лимфоузлах (рис. 3).

Лечение было продолжено по прежней схеме в тех же дозах, контрольное обследование (КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза) проводилось каждые три месяца.

В октябре 2021 г. в плановом порядке проведен анализ на PIK3CA. Мутации не обнаружены.

На сегодняшний день пациентка жива, состояние по ECOG – 0, болевой синдром отсутствует, масса тела стабильна, продолжает прием абемациклиба и анастрозола в течение 26 месяцев, нежелательных явлений нет, качество жизни сохранено, социализирована – продолжает работать.

На контрольном обследовании сохранялась частичная регрессия опухоли по критериям RECIST 1.1. Планируется продолжить терапию до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности.



## Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при использовании абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом ЭР+ HER2/неу-негативном РМЖ. Пациентка продолжает получать абемациклиб и анастрозол в течение 27 месяцев. Отмечается частичная регрессия опухоли.

Актуальность поиска новых препаратов для лечения гормоночувствительного РМЖ обусловлена не только высокой распространенностью этого подтипа, но и часто обсуждаемой в последнее время проблемой гормонорезистентности. Такая резистентность может быть первичной (изначальное отсутствие чувствительности опухоли к блокаде гормональных рецепторов) и вторичной. Вторичная резистентность может реализовываться как за счет мутаций гормональных рецепторов (например, ESR1), так и за счет активации других сигнальных путей. Таким образом, на данный момент существует необходимость поиска новых мишеней, блокада которых наряду с гормонотерапией позволит улучшить результаты лечения больных гормоночувствительным РМЖ. Одним из ярких примеров успешного применения комбинации ГТ и ингибитора mTOR стал эверолимус (ингибитор mammalian target of rapamycin), который улучшил результаты лечения мРМЖ, резистентного к нестероидным ингибиторам ароматазы. Комбинация эверолимуса и экземестана по сравнению с одним экземестаном достоверно увеличивает ВВП (ОР 0,43; 95% ДИ 0,35–0,54;  $p < 0,001$ ), однако эта стратегия существенно не влияет на увеличение ОВ [14].

Настоящим прорывом в ГТ при люминальном HER2-негативном мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием CDK. На сегодняшний день в мире успешно завершены клинические исследования трех препаратов – палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба. Абемациклиб является единственным ингибитором CDK4/6, одобренным в настоящее время для лечения ГР+/HER2- РМЖ в непрерывном режиме в виде монотерапии или комбинации с фулвестрантом или нестероидным ингибитором ароматазы [15].

В исследование II фазы MONARCH-1 были включены 132 пациентки с рефрактерным ГР+/HER2 мРМЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей ЭТ, получившие не менее двух линий паллиативной химиотерапии (одна-две из них проводились по поводу метастатической стадии заболевания, и по крайней мере один 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 больных, получивших ранее интенсивную терапию, отмечалась существенная активность препарата: ЧОО составила 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5), частота контроля

заболевания – 42,4%, медиана ВВП – 5,95 месяца, медиана ОВ – 22,32 месяца [16]. При назначении абемациклиба в первой и второй линиях терапии в комбинации с ЭТ результаты были лучше.

В рандомизированном исследовании III фазы MONARCH-2 с участием женщин с ГР+/HER2 мРМЖ и прогрессированием заболевания на фоне первой линии или в первые 12 месяцев после окончания (нео)адьювантной (60% популяции) ЭТ по поводу метастатического заболевания сравнивали эффективность фулвестранта, абемациклиба и плацебо. 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 о безопасности доза была снижена до 150 мг два раза в сутки. При добавлении к фулвестранту абемациклиба отмечалось увеличение медианы ВВП (ОР 0,536; 95% ДИ 0,445–0,645). Медианы ВВП составили 16,9 и 9,3 месяца, трехгодичная ВВП – 29,9 и 10,1% для комбинации абемациклиба и фулвестранта и монотерапии фулвестрантом соответственно. Медиана ОВ при использовании абемациклиба/фулвестранта достигла 46,7 месяца, на фоне применения плацебо/фулвестранта – 37,3 месяца (ОР 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945;  $p = 0,01$ ). Улучшение ОВ было последовательным по всем факторам стратификации [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 оценивали эффективность и токсичность абемациклиба 150 мг два раза в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин с ГР+ HER2- распространенным РМЖ в первой линии терапии. В случае проведения адьювантной ЭТ разрешалось включение больных в протокол при условии, что интервал без признаков заболевания превышал 12 месяцев после окончания адьювантной ЭТ. Главным целевым параметром сравнения эффективности лечения была ВВП, дополнительные параметры включали ОВ, объективный эффект, токсичность [17]. В группе лиц, получавших лечение, после медианы наблюдения примерно 39 месяцев обновленная ВВП составила 28,2 против 14,8 месяца (ОР 0,525; 95% ДИ 0,415–0,665) в группах абемациклиба и плацебо соответственно. Время до химиотерапии (ОР 0,513), время до второго прогрессирования заболевания (ОР 0,637) и продолжительность ответа (ОР 0,466) также статистически значимо увеличивались при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы. Польза от лечения наблюдалась во всех подгруппах, о чем свидетельствовала ЧОО, возросшая при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы. При этом максимальный эффект наблюдался у пациенток с метастазами в печени, прогестерон-рецептор-отрицательными опухолями, опухолями высокой



степени злокачественности или интервалом без лечения менее 36 месяцев.

В исследовании MONARCH-3 при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы отмечался значительный эффект во всех подгруппах, в том числе с более плохим прогнозом [18].

Активно обсуждаемым остается вопрос о выборе оптимального «эндокринного партнера» для комбинации с ингибитором CDK4/6 (ингибиторы ароматазы или фулвестрант) в первой линии. Традиционно в качестве монотерапии ингибиторы ароматазы применяются в первой линии, а фулвестрант – во второй.

Примечательно, что исследование III фазы FALCON, в котором сравнивали анастрозол и фулвестрант у пациенток с ЭР+ HER2- мРМЖ, ранее не получавших ГТ, показало увеличение ВВП в группе фулвестранта (16,6 против 13,8 месяца; ОР 0,80;  $p=0,049$ ). Однако наибольшая польза наблюдалась у пациенток без висцеральных метастазов (медиана ВВП 22,3 против 13,8 месяца; ОР 0,59), а при их наличии преимущества фулвестранта перед анастрозолом отсутствовали [19].

Нежелательные явления при использовании абемациклиба включают диарею, повышенную усталость, нейтропению, повышение креатинина в сыворотке крови и повышение трансаминаз. Причиной роста уровня креатинина является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих его секрецию из почечных канальцев в почечный фильтр.

Согласно ретроспективному анализу 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 [20].

Более продолжительное последующее наблюдение в группе абемациклиба подтвердило, что диарея 1–2-й степени имела место в 72,8% случаев, началась на первом цикле у 69,1% пациенток и успешно купировалась в большинстве случаев. Нейтропения отмечалась у 43,7% пациенток, причем у 23,9% –

3–4-й степени. Если по данным промежуточного анализа у одной пациентки отмечалась фебрильная нейтропения, то ко времени окончательного анализа новых случаев подобного нежелательного явления не отмечалось. Необходимо проводить полный анализ крови до начала терапии абемациклибом и каждые две недели в течение первых двух месяцев лечения, а затем ежемесячно в течение последующих двух месяцев терапии. Приостановка приема абемациклиба или снижение дозы рекомендуется тем, у кого развивается нейтропения 3–4-й степени. При первых признаках диареи целесообразно начать принимать лоперамид и увеличить потребление жидкости. В тяжелых случаях применение абемациклиба необходимо приостановить, затем возобновить в более низкой дозе [21].

Следует отметить, что терапия абемациклибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению ВВП и ОВ по сравнению с другими методами лечения.

Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [22].

## Заключение

Абемациклиб является представителем нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6. Как показали проведенные рандомизированные клинические исследования, включение абемациклиба в различные режимы гормонотерапии метастатического HER2-негативного РМЖ с экспрессией стероидных рецепторов существенно улучшает показатели выживаемости, ЧОО, его продолжительность и частоту клинической пользы. Выигрыш в отношении ВВП при добавлении абемациклиба к стандартной эндокринотерапии в первой и второй линиях отмечается во всех подгруппах, независимо от клинических характеристик, возраста, а также экспрессии молекулярных маркеров, отвечающих за развитие гормонорезистентности. В то же время нежелательные явления, связанные с приемом препарата, предсказуемы, управляемы и обратимы, что делает лечение эффективным и безопасным. ☺

## Литература

1. Cardoso F., Spence D., Mertz S., et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast*. 2018; 39: 131–138.
2. Cardoso F., Sencus E., Costa A., et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (8): 1634–1657.
3. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., 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.
4. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD002747.
5. Hironaka T., Koeffler H.P. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood*. 1995; 86 (3): 841–854.
6. Fry D., Harvey P.J., Keller P.R., et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3 (11): 1427–1437.



7. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014; 33 (15): 1890–1903.
8. Choo J.R.-E., Lee S.-C. CDK4-6 inhibitors in breast cancer: current status and future development. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018; 14 (11): 1123–1138.
9. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., 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.
10. Chen P., Lee N.V., Hu W., et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Mol. Cancer Ther.* 2016; 15 (10): 2273–2281.
11. Johnston S., Martin M., Di Leo A., et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 5.
12. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., 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.
13. Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (32): 3638–3646.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in postmenopausal hormonereceptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (6): 520–529.
15. Johnston S., O'Shaughnessy J., Martin M., et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 80.
16. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR $\beta$ /HER2- metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (17): 5218–5224.
17. 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.
18. Di Leo A., O'Shaughnessy J., Sledge Jr. G.W., et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018; 4: 41.
19. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 388 (10063): 2997–3005.
20. Tolaney S., Lam A., Mukundan S., et al. 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 (4S): P6-15-01.
21. Patnaik A., Rosen L.S., Tolaney S.M., et al. LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK 4/6, in combination with fulvestrant for patients with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (suppl): abstr. 534.
22. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16 (3): 37–45.

### The Use of Abemaciclib in Combination with Aromatase Inhibitors in Metastatic HR+ HER2/Neu-Negative Breast Cancer

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, S.S. Sidorova, A.V. Shevchuk, A.M. Novopashin, S.V. Prokopchuk, G.N. Tepikina

*District Oncologic Dispensary, Irkutsk*

Contact person: Denis Yu. Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

*The article presents a clinical case illustrating the effectiveness of abemaciclib in combination with anastrozole in metastatic estrogen receptor-positive HER2/neu-negative breast cancer (BC). CDK4/6 inhibitors have changed the paradigm of treatment of patients with hormone-positive HER2 metastatic BC. Thanks to the ability of palbociclib, ribociclib and abemaciclib to delay and overcome resistance to endocrine therapy, the effectiveness of treatment of patients not only with newly diagnosed disease, but also with endocrine – resistant, and taking into account the independent effectiveness of abemaciclib and chemorefractor BC has increased. The combination of aromatase inhibitors and abemaciclib is associated with an increase in the effectiveness of treatment in the most prognostically unfavorable contingent of patients.*

**Key words:** metastatic breast cancer, hormone therapy, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, aromatase inhibitors