

Ингибиторы циклин-зависимых киназ:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

И.Б. КОНОНЕНКО¹, А.В. СНЕГОВОЙ¹, В.Ю. СЕЛЬЧУК²¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Конonenko Инесса Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Снеговой Антон Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сельчук Владимир Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание. За последнее десятилетие научные достижения и новые способы лечения РМЖ значительно улучшили прогноз. Появление ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK) изменило парадигму лечения метастатического гормон-рецептор-положительного HER2 негативного (ГР+HER2-) РМЖ. За последние 4 года Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Изучение этих препаратов в комбинации с эндокринотерапией в рандомизированных клинических исследованиях MONALEESA, PALOMA и MONARCH продемонстрировало впечатляющие результаты у женщин с ГР+ HER2 негативным РМЖ в пре- или постменопаузе. В российские стандарты включено два низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб и палбоциклиб. В этом обзоре представлены данные о клинической эффективности и токсичности, возникающей при использовании ингибиторов CDK4/6 с эндокринотерапией. Несмотря на схожий спектр токсичности, ингибиторы циклин-зависимых киназ отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений. Практически все побочные эффекты, связанные с ингибиторами CDK 4/6, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов. По мнению большинства экспертов, тщательное наблюдение за пациентом на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 позволяет своевременно провести коррекцию лечения и тем самым снизить риск тяжелых осложнений. Такой подход применялся во всех клинических исследованиях и рекомендован ведущими экспертными комиссиями для рутинной практики.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, циклин-зависимые киназы, ингибиторы CDK 4/6, эффективность, побочные эффекты, мониторинг

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cyclin-dependent kinase inhibitors:

EFFICACY AND SAFETY

Inessa B. KONONENKO¹, Anton V. SNEGOVOI¹, Vladimir Yu. SELCHUK¹¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author credentials:

Kononenko Inessa Borisovna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Outpatient Chemotherapy (day hospital), Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Snegovoi Anton Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Chemotherapy (day hospital), Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Selchuk Vladimir Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Breast Cancer is the most common type of cancer worldwide. Scientific advances and new ways of treating have significantly improved the prognosis of breast cancer in recent decades. The emergence of modern cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors has changed the treatment paradigm for metastatic hormone receptor (HR)-positive breast cancer. In the past four years, the CDK4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib and abemaciclib, received their first FDA approval for the treatment of Hormone Receptor (HR)-positive and Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-negative breast cancer after showing significant improvements in progression-free survival in the PALOMA, MONALEESA and the MONARCH randomized clinical trials, respectively. In the Russian standards for the treatment of metastatic HR positive and HER2-negative breast cancer are included two inhibitors of CDK4/6 – ribociclib, palbociclib.

This review summarizes the background of clinical efficacy and potential toxicities seen with the use CDK4/6 inhibitors with endocrine treatment in pre- or postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Despite the similar toxicities, inhibitors of cyclin-dependent kinases differ in their severity and some types of adverse events. Most hematologic abnormalities seen with CDK4/6 inhibitors are not complicated and are adequately managed with standard supportive care and dose adjustments when indicated.

This review focuses on the practical management of adverse events associated with CDK4/6 inhibitors.

Keywords: metastatic breast cancer; cyclin-dependent kinases; cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; efficiency, side effects

For citing: Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Selchuk V.Yu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.

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

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание. В 2018 г. зарегистрировано более 2 млн новых случаев [1]. За последнее десятилетие научные достижения и новые способы лечения PMЖ значительно улучшили прогноз. Однако метастатический PMЖ остается нерешенной проблемой в онкологии. Средняя продолжительность жизни при развитии отдаленных метастазов PMЖ составляет примерно 3 года, а 5-летняя выживаемость – около 25% [2, 3].

Лечение метастатического PMЖ практически всегда непрерывное, и поэтому сохранение удовлетворительного качества предстоящей жизни пациента является приоритетным критерием эффективности любой инновационной терапии. Дезэскалация химиотерапии у пациентов с метастатическим HR+HER2 негативным PMЖ – одно из главных достижений в онкологии последнего десятилетия. Разработка таргетных препаратов, регулирующих клеточный цикл в опухолевой клетке, позволила реализовать две главные задачи в лечении таких пациентов – увеличение показателя выживаемости и сохранение удовлетворительного качества жизни, даже при наличии висцеральных метастазов.

Клеточный цикл представляет собой сложную последовательность событий, предшествующих делению (митоз) или гибели клетки (апоптоз). Этот процесс включает в себя четыре следующие одна за другой фазы. Как представлено на рисунке 1, после фазы деления клетка «вступает» в пресинтетический период (фаза G₁). На этом этапе происходит синтез РНК и белков, необходимых для репликации ДНК. Затем наступает фаза S, во время которой происходит синтез ДНК. В фазе G₂ клетка готовится к делению, и клеточный цикл завершается митозом.

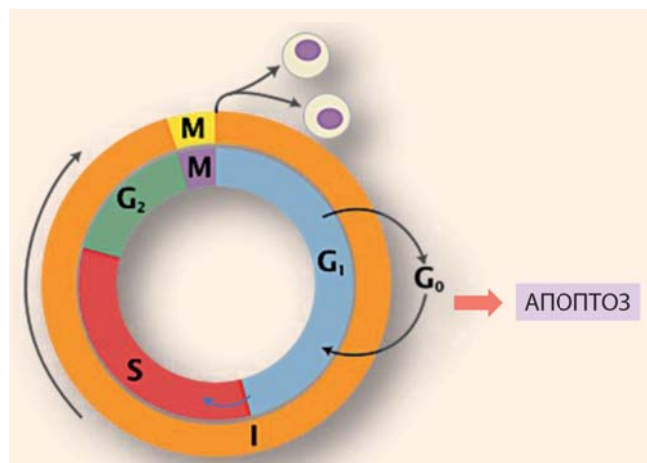
После митоза цикл повторяется вновь. Однако существует период клеточного цикла, в течение которого клетка не делится и находится в состоянии покоя (фаза G₀) [4].

Качественное завершение каждой фазы клеточного цикла и регуляция пролиферации в нормальных клетках происходят благодаря наличию в клеточном цикле контрольных или, как еще иногда их называют, «сверочных точек» (checkpoints). Такие «точки» находятся на границе перехода между фазами G₁/S и G₂/M. Если клетка «проходит» контрольную точку, то она продолжает «двигаться» по клеточному циклу. Если же какие-либо обстоятельства, например повреждение ДНК, мешают пройти через «пункт контроля», то другая фаза цикла не наступает до тех пор, пока не будут устранены препятствия. Одна из основных контрольных точек существует в фазе G₁, где происходит «сверка» ДНК перед вхождением в S-фазу. Таким образом, остановка клеточного цикла, которая контролируется генами p53, Rb и ингибиторами циклин-зависимых киназ (p21, p16, ARF, p27), не позволяет делиться поврежденной клетке и предоставляет время для репарации ДНК. После репарации ДНК клетка вновь вступает в цикл деления (G₀ G₁ S). Если повреждения ДНК устранить невозможно, клетка из фазы G₀ переходит в апоптоз (рис. 1).

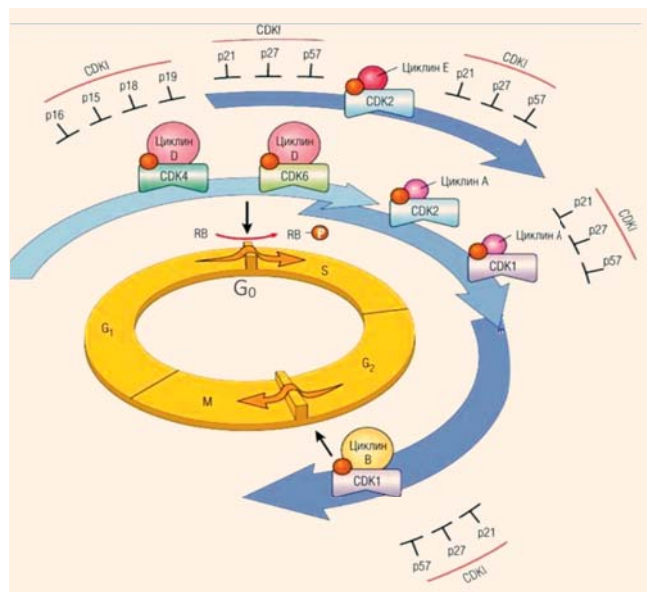
Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK) [5, 6]. Эти ферменты активируются в присутствии соответствующей субъединицы – белка циклина. Для каждой CDK существует один или несколько циклинов, способных образовывать с ней комплексы. Уровень циклинов меняется в ходе клеточного цикла, в основном за счет контроля транскрипции. Таким образом, в каждой стадии клеточного цикла активен определенный комплекс циклин-CDK (рис. 2).

Комплекс циклин D – CDK4/6 фосфорилирует белки, необходимые для прохождения клеткой пресинтетического периода (G₁) и перехода из фазы G₁ в S фазу. Также эти белки обеспечивают «возврат» клетки к клеточному циклу из G₀ фазы.

● **Рисунок 1.** Клеточный цикл
● **Figure 1.** Cell cycle



● **Рисунок 2.** Регуляция клеточного цикла
● **Figure 2.** Cell cycle regulation



Важным этапом является процесс фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) в клетке. В покоящихся клетках белок Rb связан с комплексом E2F-DP (белок транскрипционного фактора и димеризованный партнер белка). Связанный комплекс (Rb-E2F-DP) ограничивает способность клеток к репликации ДНК [7–11]. При фосфорилировании белка Rb происходит освобождение транскрипционного фактора E2F из состава комплекса. Затем E2F транспортируется из цитоплазмы в ядро и инициирует экспрессию большой группы генов, ответственных за синтез дезоксирибонуклеотидов, репликацию ДНК, белков циклинов E, A, B и CDK2 [12–14].

Нарушение контроля на любом этапе клеточного цикла может стать причиной нерегулируемой пролиферации клеток.

Поскольку циклин D-CDK4/6 осуществляет ключевую роль в фосфорилировании Rb, ингибирование именно этого белка признано одним из основных механизмов,

останавливающих деление клетки [10, 13]. Сигнальный путь циклин D-CDK4/6- Rb представлен на рисунке 3.

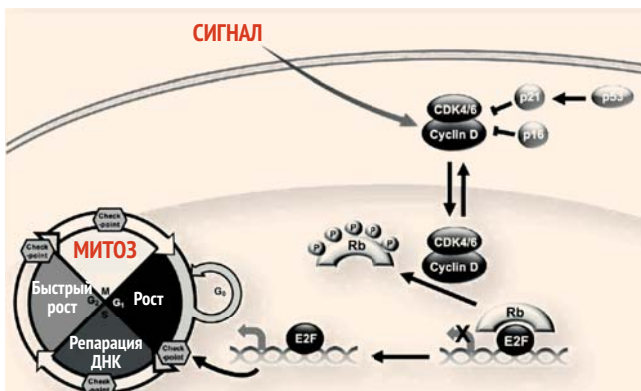
Благодаря успешным результатам экспериментального и клинического изучения ингибиторов циклин-зависимых киназ арсенал противоопухолевой терапии РМЖ пополнился принципиально новым классом препаратов. Механизм действия пероральных ингибиторов обусловлен селективным подавлением активности «мотора» клеточного цикла [6].

Препараты ингибируют сформированный комплекс циклин D – CDK4/6, что приводит к гипофосфорилированию белка pRb и уменьшению экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл (рис. 4).

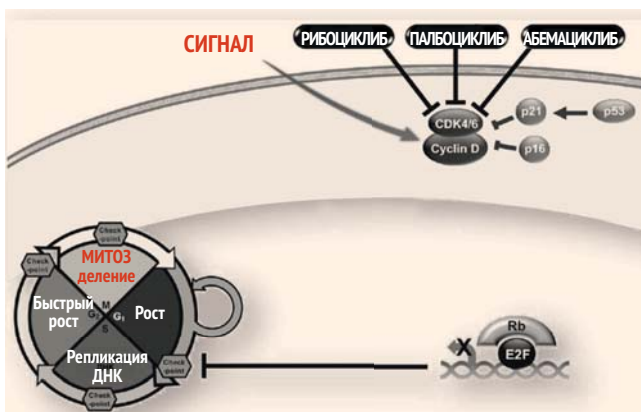
Таким образом, снижается активность сигнального пути Rb-E2F-DP и фактора транскрипции E2F. Помимо этого, восстанавливается процесс контроля в «сверочной точке» G₁/S, и клетки с нестабильным геномом подвергаются апоптозу.

В экспериментах на клетках РМЖ ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали наибольшую активность по отношению к опухолям люминального типа. Возможно, это связано с тем, что эстрогеновые рецепторы в дополнение к классическому эстроген-зависимому пути могут влиять на транскрипционные процессы путем активации гена циклина D [15].

● **Рисунок 3.** Циклин D-CDK4/6 Rb сигнальный путь
● **Figure 3.** Cyclin D-CDK4/6 Rb signalling pathway



● **Рисунок 4.** Механизм действия пероральных ингибиторов CDK4/6
● **Figure 4.** Mechanism of action of oral CDK4/6 inhibitors



● **Таблица 1.** Результаты исследований комбинированной терапии у пациентов с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ
 ● **Table 1.** Results of combination studies in patients with metastatic HRP+ HER2 negative breast cancer

Исследование	Исследуемая группа больных	N	Линия терапии	Режимы	Выживаемость без прогрессирования (месяцы)
PALOMA-2 ¹⁹	Постменопауза	666	Первая	Палбоциклиб + летрозол vs летрозол	24,8 14,5
PALOMA-3 ²⁰	Постменопауза Пременопауза Перименопауза	521	Вторая или более поздняя	Палбоциклиб + фулвестрант vs фулвестрант	9,5 4,6
MONALEESA-2 ²¹	Постменопауза	668	Первая	Рибоциклиб + летрозол vs летрозол	25,3 16,0
MONALEESA-7 ²²	Пременопауза Перименопауза	672	Первая	Рибоциклиб + летрозол + гозерелин vs летрозол + гозерелин	23,8 13,0
MONARCH-2 ²³	Постменопауза Пременопауза Перименопауза	669	Прогрессирование во время нео/адъювантной ЭТ, ≤ 12 мес. после окончания адъювантной ЭТ или во время 1-й ЭТ линии	Абемациклиб + фулвестрант vs фулвестрант	16,4 9,3
MONARCH-3 ²⁴	Постменопауза	493	Первая	Абемациклиб + анастрозол или летрозол vs анастрозол или летрозол	не достигнута 14,7

Важность сигнального пути циклин/CDK/Rb при люминальных формах РМЖ описана в Атласе ракового генома [16].

При люминальном А- и В-подтипе намного чаще наблюдаются мутации, приводящие к активации CDK. Амплификация циклина D1 встречалась в 29% и 58%, а CDK4 – в 14% и 25% опухолей люминального подтипа А и В соответственно. Также было показано, что опухоли люминального А-подтипа характеризуются утратой гена CDKN2C, который кодирует белок – ингибитор CDK (p16INK4a) [17].

Согласно доклиническим экспериментам на 47 клеточных линиях РМЖ человека, геномная активность ERα сохраняется и обеспечивает CDK4/E2F-зависимую транскрипционную программу, даже в условиях эстрогенной депривации. Таким образом, чувствительность гормон-рецептор-положительных клеточных линий РМЖ к ингибиторам циклин-зависимых киназ стала главным аргументом для изучения этой группы препаратов в сочетании с эндокринотерапией [17, 18].

Ожидания успешных результатов применения такой комбинации оправдались на этапе клинических исследований. В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с ГР+ HER2 негативным метастатическим РМЖ в пре- и постменопаузальном периоде жизни. Впервые за много лет при данном биологическом подтипе были представлены такие впечатляющие результаты. В *таблице 1* указаны основные клинические исследования III фазы, в которых оценивали эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ [19–25].

В настоящее время ингибиторы циклин-зависимых киназ в комбинации с летрозолом или фулвестрантом признаны терапией выбора у женщин с ГР+ и HER2 негативным метастатическим РМЖ [25].

Эффективность ингибиторов циклин-зависимых киназ в сочетании с эндокринотерапией у женщин с висцеральными

ми метастазами позволяет рассматривать такую инновационную комбинацию в качестве альтернативы химиотерапии.

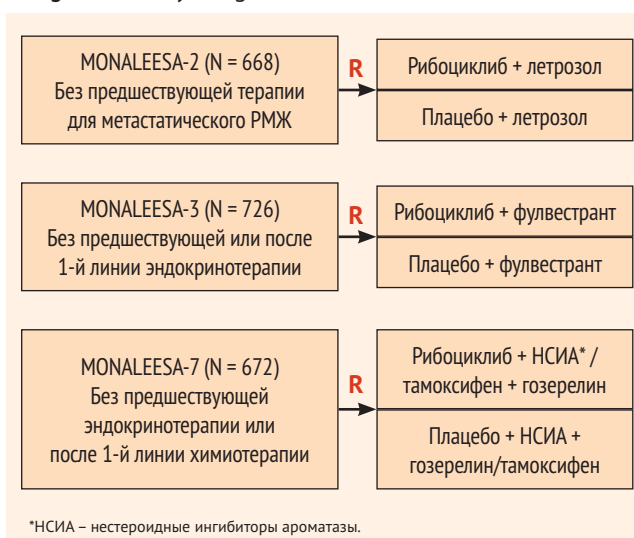
Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. В российские стандарты по лечению метастатического ГР+ HER2 негативного РМЖ включено пока два низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – это рибоциклиб и палбоциклиб.

Практическое применение инновационных препаратов стало более доступным после включения рибоциклиба в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [26].

Эффективность и безопасность рибоциклиба изучены в трех клинических исследованиях III фазы, дизайн которых представлен на *рисунке 5* [21, 27, 28].

● **Рисунок 5.** Дизайн исследований

● **Figure 5.** Study design



● **Таблица 2.** Выживаемость без прогрессирования в исследовании MONALEESA-3

● **Table 2.** Progression-free survival in MONALEESA-3 study

Пациенты с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ (n = 726)	Рибоциклиб + фулвестрант	Плацебо + фулвестрант
Первая линия эндокринотерапии (месяцы)	Медиана не достигнута	18,3
Вторая линия эндокринотерапии (месяцы)	14,6	9,1

В регистрационном исследовании III фазы MONALEESA-2 продемонстрировано практически двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при сочетании рибоциклиба с летрозолом (25,3 мес.) по сравнению с монотерапией летрозолом (16 мес.) в первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ГР+ HER2 негативным РМЖ [19]. Период наблюдения в этом исследовании составил более 2 лет (26,4 мес.).

В 2018 г. FDA одобрило применение рибоциклиба в первой линии терапии у пациенток в пре-/перименопаузе с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ на основании исследования MONALEESA-7. Таргетный препарат изучался в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) или тамоксифеном. Всем женщинам в этом исследовании была назначена овариальная супрессия. В результате было отмечено двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в группе с рибоциклибом по сравнению с теми, кто получал только НСИА/тамоксифен + овариальная супрессия (27,5 и 13,8 мес. соответственно) [27, 28].

Результаты исследования MONALEESA-3 показали, что рибоциклиб можно эффективно сочетать не только с ингибиторами ароматазы, но и с фулвестрантом. Медиана наблюдения была 20,4 мес. В этом исследовании проводилась оценка комбинированной терапии в первой и второй линии. При назначении такой терапии в первой линии медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута на момент последней оценки. В то же

время в группе назначения только фулвестранта она составила 18,3 мес. Во второй линии комбинированная терапия оказалась почти в 1,5 раза лучше по сравнению с монотерапией фулвестрантом (ВБП 14,6 и 9,1 мес. соответственно). Результаты исследования MONALEESA-3 представлены в *таблице 2* [29].

Во всех исследованиях MONALEESA были проанализированы данные пациентов, представляющих особый интерес. Более половины больных в каждом исследовании имели метастазы в висцеральные органы (легкие, печень). В протокол MONALEESA-3 включали пациентов с метастазами в головной мозг. Во всех трех исследованиях подгрупповой анализ показал, что при добавлении ингибиторов CDK 4/6 к эндокринотерапии выигрывают все пациенты, независимо от типа метастазов.

Результаты представлены в *таблице 3* [30].

Можно с уверенностью сказать, что концепция сочетания эндокринотерапии с ингибиторами CDK 4/6 приобрела новый виток развития в реализации одной из важных задач терапии у таких пациентов – удлинение периода времени до назначения химиотерапии. И это стало возможным за счет достижения стойких и длительных ремиссий [25].

Еще одним убедительным аргументом для более активного внедрения новой стратегии в клиническую практику является доказанная безопасность. Пероральный прием этих препаратов в ежедневном режиме хорошо переносится большинством пациентов. Несмотря на схожий спектр токсичности, ингибиторы циклин-зависимых киназ отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений.

В *таблице 4* представлены основные виды нежелательных явлений ингибиторов CDK 4/6 и их выраженность [31, 32].

Исследования показали, что незначительные различия могут быть связаны с разной избирательностью воздействия на ферменты CDK4 и CDK6 [33].

Например, палбоциклиб и рибоциклиб в большей степени ингибируют фермент CDK6, что чаще приводит к лейкопении и нейтропении по сравнению с абемациклибом [34, 35].

● **Таблица 3.** Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7 у пациентов с/без метастазов в висцеральных органах

● **Table 3.** Median progression-free survival (PFS) in MONALEESA-2,3,7 studies in patients with/without visceral metastases

	MONALEESA-2 медиана ВБП (месяцы)		MONALEESA-3 медиана ВБП (месяцы)		MONALEESA-7 медиана ВБП (месяцы)	
	Рибоциклиб	Плацебо	Рибоциклиб	Плацебо	Рибоциклиб	Плацебо
ВМ	24,9	13,4	Медиана не достигнута	16,5	23,8	10,4
	ОР (95% ДИ) 0,54 (0,41–0,71) $4,08 \cdot 10^{-6}$		ОР (95% ДИ) 0,60 (0,04–0,91) P-value 0,007		ОР (95% ДИ) 0,51 (0,37–0,70) $1,39 \cdot 10^{-5}$	
БВМ	25,3	18,2	Медиана не достигнута	21,9	27,5	19,3
	ОР (95% ДИ) 0,63 (0,41–0,90) P-value 0,005		ОР (95% ДИ) 0,53 (0,30–0,91) P-value 0,010		ОР (95% ДИ) 0,61 (0,38–0,98) P-value 0,020	

ВМ – висцеральные метастазы, БВМ – без висцеральных метастазов.

● **Таблица 4.** Основные виды нежелательных явлений ингибиторов CDK 4/6 и их выраженность («+»)

● **Table 4.** Main types and severity («+») of adverse events during CDK 4/6 inhibitor-based treatment

Осложнения	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Абемациклиб
Нейтропения	+++	+++	++
Анемия	++	++	++
Тромбоцитопения	+		+
Увеличение уровня АЛАТ/АсАТ и/или билирубина	Нет данных	+	++
Диарея	+	+	+++
Удлинение QT	Нет данных	+	Нет данных
Слабость	+	+	+++
Тошнота	+	++	++
Тромбозмболии	+	Нет данных	Нет данных

Нейтропения – самый частый побочный эффект препаратов этой группы. Такая избирательность гематологической токсичности связана с особенностями гранулоцитарного гепомоза. Нейтропения, возникающая на фоне ингибиторов CDK6, отличается от нейтропении, индуцированной химиотерапией. В большинстве случаев количество нейтрофилов восстанавливается в течение 5–7 дней после приостановки терапии [36].

Данный факт был подтвержден в экспериментальных работах с помощью исследования мононуклеаров костного мозга человека (hBMNC) *in vitro*. Авторы показали, что палбоциклиб индуцирует лишь остановку клеточного цикла [37].

Кроме гематологических осложнений в исследованиях встречались такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, астения и диарея. В случае терапии рибоциклибом и палбоциклибом эти явления наблюдались реже и в более легкой степени по сравнению с абемациклибом [24]. К редким осложнениям относятся также удлинение интервала QT и бессимптомное повышение сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [20, 38–42].

Удлинение интервала QT больше ассоциируется с рибоциклибом. По данным клинического исследования MONALEESA-2, в группе комбинированной терапии (рибоциклиб + летрозол) удлинение интервала QT отмечалось крайне редко – лишь в 3,3% случаев [34, 39, 43–44].

Большинство побочных эффектов в исследованиях с ингибиторами циклин-зависимых киназ наблюдалось в течение первых 3 мес. терапии, и в дальнейшем их частота значительно снижалась. Однако некоторые нежелательные явления наблюдались и в более поздние сроки, например лекарственное поражение печени.

Бессимптомное повышение сывороточных уровней АЛАТ и АсАТ в большинстве случаев наблюдалось в первые 6 мес. Повышение этих биохимических показателей

часто было единственным маркером гепатотоксичности. Увеличение уровня общего билирубина наблюдалось крайне редко [20, 24, 34, 39, 45].

Проведенные исследования и наш клинический опыт свидетельствуют о предсказуемом, обратимом и легко управляемом профиле безопасности ингибиторов CDK 4/6. Дело в том, что здоровые клетки, которые временно пребывают в фазе покоя, на фоне терапии ингибиторами циклин-зависимых киназ сохраняют свою жизнеспособность. После прекращения воздействия препарата в запланированный интервал 28-дневного цикла терапии клетки выходят из фазы покоя, преодолевают контрольную точку G1/S и возобновляют клеточный цикл. В этих же условиях большинство злокачественных клеток не способны преодолеть «сверку», поэтому из фазы G0 они переходят в апоптоз [37].

По мнению большинства экспертов, тщательное наблюдение за пациентом на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 позволяет своевременно провести коррекцию лечения и тем самым снизить риск осложнений. Такой подход применялся во всех клинических исследованиях и рекомендован ведущими экспертными комиссиями для рутинной практики [19, 20, 22–24, 42].

Клинико-лабораторный мониторинг выполняется до начала терапии и в период приема ингибиторов CDK. Частота выполнения диагностических процедур, указанных в таблице 5, согласуется с международными клиническими рекомендациями [46].

В случае развития нежелательного явления в зависимости от степени тяжести рекомендовано или продолжать, или временно прекращать лечение, или отменять ингибитор циклин-зависимых киназ. Снижение дозы препарата при возобновлении терапии может потребоваться, если побочный эффект был расценен как 3-я степень в соответствии с критериями токсичности по шкале NCIC-CTC.

Существует два уровня редукции доз ингибиторов циклин-зависимых киназ, как указано в таблице 6. Следует отметить, что удобная форма выпуска рибоциклиба (таблетки по 600, 400, 200 мг) значительно упрощает коррекцию терапии.

В исследованиях было показано, что приостановка лечения ингибиторами циклин-зависимых киназ и/или снижение дозы препарата позволяет избежать развития более тяжелых побочных эффектов. Примечательно то, что коррекция терапии в этом случае не приводит к потере эффективности лечения [23, 24, 39, 47–49].

Влияние редукции дозы ингибитора CDK на эффективность лечения было изучено в дополнительных анализах исследований MONALEESA-2, -3 и -7. Результаты были представлены в 2018 г. на симпозиуме по вопросам РМЖ в Сан-Антонио [49]. В анализ были включены пациенты, не получавшие предшествующей эндокринотерапии по поводу метастатического заболевания. Снижение дозы рибоциклиба выполнялось в соответствии с клиническими рекомендациями, предусматривающими два уровня редукции с 600 до 400 мг и с 400 до 200 мг на прием. Медиана времени до первой редукции дозы составила 2–3 мес. от

● **Таблица 5.** Клинико-лабораторный мониторинг на фоне терапии ингибиторами циклин-зависимых киназ в комбинации с эндокринотерапией [32]

● **Table 5.** Clinical and laboratory monitoring during therapy with cyclin-dependent kinase inhibitors in combination with endocrine-therapy [32]

Вид осложнения	Показатели для мониторинга	Мониторинг осложнений при лечении палбоциклибом	Мониторинг осложнений при лечении рибоциклибом
Гематологические (нейтропения, анемия, тромбоцитопения)	Клинический анализ крови + лейкоцитарная формула	До начала лечения, затем каждые 2 нед. в течение 2 мес., затем ежемесячно в течение 4 мес., затем каждые 3 мес.*	До начала лечения, затем каждые 2 нед. в течение 2 мес., затем ежемесячно в течение 4 мес.
Гепатобилиарные	АсАТ, АлАТ, общий билирубин	До начала лечения на первом цикле	
Гастроинтестинальные	Электролиты, гипокалиемия, гипофосфатемия	По показаниям	По показаниям
Удлинение интервала QTc	Электролиты (К, Са, Mg, P)	По показаниям	До начала лечения, затем ежемесячно в течение 6 мес.
	ЭКГ	По показаниям	До начала лечения цикл 1, день 14-й цикл 2, день 1-й
Тромбозмболии	МНО, АЧТВ, ПТВ, фибриноген, D-димер	1 раз в месяц**	По показаниям

МНО – международное нормализованное отношение. АЧТВ – активированное частичное протромбиновое время. ПТВ – протромбиновое время.

*Если не было 1-й или 2-й степени нейтропении в первые 6 мес.

**Длительность мониторинга определяется индивидуально в соответствии с клинической ситуацией.

● **Таблица 6.** Редукция доз ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Table 6.** Cyclin-dependent kinase inhibitor dose reduction

Модификация дозы	Палбоциклиб	Рибоциклиб
Стартовая доза	125 мг	600 мг
Редукция первого дозового уровня	100 мг	400 мг
Редукция второго дозового уровня	75 мг	200 мг

● **Таблица 7.** Число пациентов с/без редукции дозы в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7

● **Table 7.** Number of patients with/without dose reduction in MONALEESA-2, -3, -7 studies

	MONALEESA-2		MONALEESA-3		MONALEESA-7	
	Рибоциклиб 600 мг + летрозол, n = 334		Рибоциклиб 600 мг + фулвестрант, n = 238		Рибоциклиб 600 мг + НСИА, n = 246	
Редукция дозы, n	n	%	n	%	n	%
0	142	42,5	146	61,3	155	63,0
1	115	34,4	76	31,9	66	26,8
2	70	21,0	15	6,3	23	9,3
≥ 3	7	2,1	1	0,4	2	0,8

начала терапии. Основной причиной снижения дозы препарата были побочные эффекты, преимущественно нейтропения [21, 27, 28].

В таблице 7 представлено количество больных, которым потребовалось снижение дозы. В оценку также включены 23 пациента, у которых было прекращено лечение после финальной редукции.

Из таблицы 8 видно, что медиана относительной интенсивности дозы (RDI) составила почти 2/3 от таковой у пациентов без редукции дозы.

Но это не повлияло на эффективность комбинированной терапии ни в одном из 3 исследований. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с/без редукции дозы рибоциклиба представлена в таблице 9.

Общий принцип коррекции терапии при развитии нежелательных явлений, возникающих на фоне приема

● **Таблица 8.** Относительная интенсивность дозы (RDI) рибоциклиба

● **Table 8.** Relative dose intensity (RDI) of ribociclib

	MONALEESA-2		MONALEESA-3		MONALEESA-7	
	Рибоциклиб 600 мг + летрозол, n = 334		Рибоциклиб 600 мг + фулвестрант, n = 238		Рибоциклиб 600 мг + НСИА, n = 246	
	Без редукции дозы	Редукция дозы	Без редукции дозы	Редукция дозы	Без редукции дозы	Редукция дозы
Медиана RDI (%)	99,29	65,62	98,37	67,82	97,96	66,26

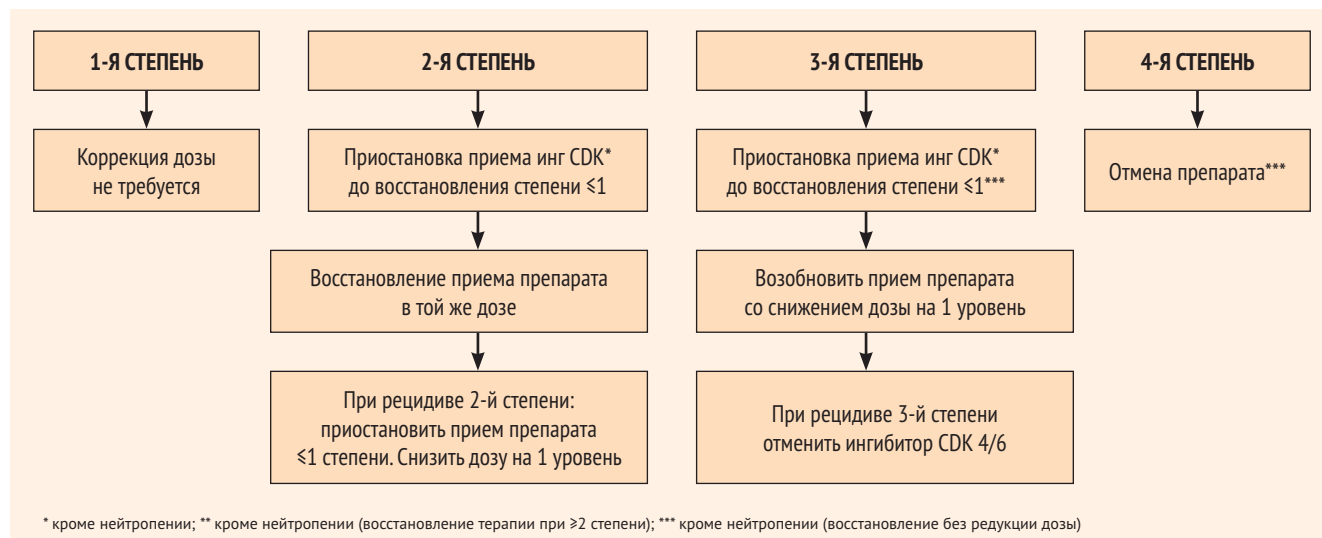
● **Таблица 9.** Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с/без редукции дозы рибоциклиба

● **Table 9.** Median progression-free survival in patients with/without ribociclib dose reduction

	MONALEESA-2	MONALEESA-3	MONALEESA-7
Без редукции дозы	27,7 мес.	Нет данных	23,8 мес.
Редукция дозы ≥ 1 уровень	25,3 мес.	Нет данных	27,5 мес.

● **Рисунок 6.** Общий принцип коррекции терапии при развитии нежелательных явлений на фоне приема ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Figure 6.** General guidelines for reviewing therapy in the development of adverse events in patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors



ингибиторов циклин-зависимых киназ, представлен в протоколах клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии и на *рисунке 6* [32].

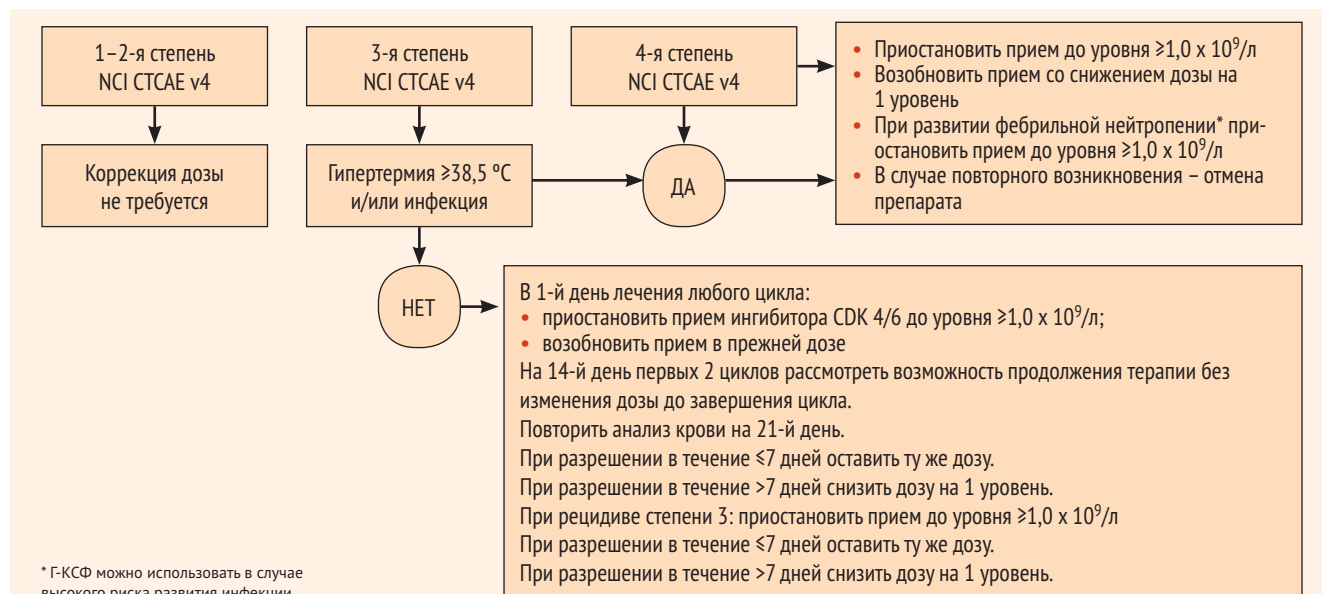
Важно отметить, что тактика коррекции может отличаться в зависимости от вида побочного эффекта. При развитии нейтропении: 2-я степень не является показанием для временной приостановки терапии; при 3-й степени ингибиторы CDK продолжают после достижения ≤ 2 степени и без редукции дозы; в случае развития 4-й степени требуется приостановка ингибиторов CDK, и после восстановления показателей крови проводят редукцию дозы на 1 уровень. Алгоритм модификации

лечения при снижении абсолютного количества нейтрофилов представлен на *рисунке 7* [32].

С целью снижения риска кардиологических осложнений необходимо предупредить пациентов, получающих рибоциклиб, об осторожном сочетании с другими препаратами, удлиняющими QT-интервал. Лечение рибоциклибом начинают при QTc < 450 мсек (корригированный QT). Также разработан алгоритм мониторинга этого осложнения и коррекции лечения. Необходимо выполнять ЭКГ до начала лечения, на 14-й день терапии 1-го цикла, в начале 2-го цикла и далее в зависимости от клинической необходимости. Появление сигнальных симптомов (уча-

● **Рисунок 7.** Алгоритм модификации лечения при снижении абсолютного количества нейтрофилов

● **Figure 7.** Algorithm for modifying treatment during reduction of absolute neutrophil count



- **Рисунок 8.** Диагностика при первом эпизоде удлинения интервала QTc > 450 мсек
- **Figure 8.** Diagnosis during the first episode of QTc interval prolongation > 450 ms



щенное сердцебиение, головокружение или обморок, предобморочное состояние) на фоне терапии ингибитором CDK 4/6 требует выполнения ЭКГ. Частота мониторинга для пациентов с наличием факторов риска удлин-

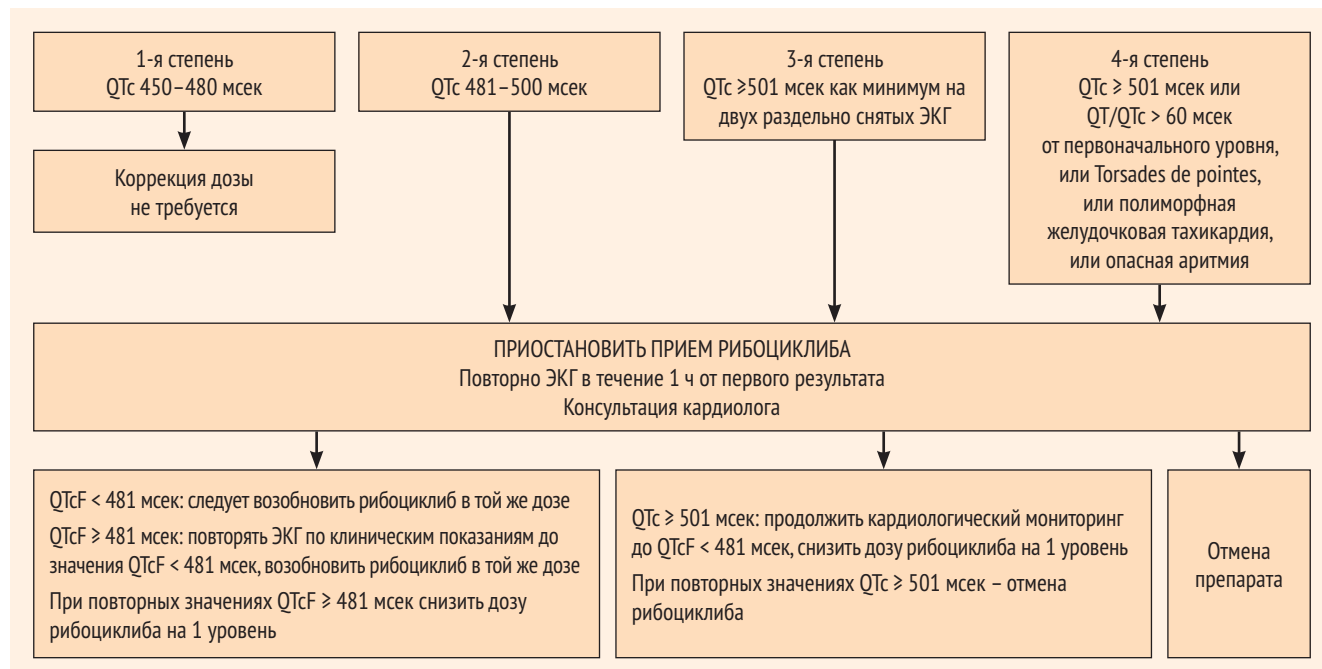
ния интервала QTc должна быть индивидуальной. Если во время лечения диагностировано удлинение интервала QTc, прежде всего необходимо оценить электролитные отклонения или отменить прием других препаратов с таким же побочным эффектом.

Алгоритмы диагностики и коррекции терапии в случае удлинения интервала QTc представлены на рисунках 8 и 9.

Лечение ингибиторами CDK 4/6 возобновляют после нормализации интервала QTc. Если терапия была прекращена в связи с QTcF ≥ 481 мсек, необходимо повторить ЭКГ через 7 и 14 дней после возобновления приема, далее – по клиническим показаниям.

При развитии других побочных эффектов тактика направлена на проведение дифференциально-диагностического поиска. При повышении активности сывороточных аминотрансфераз прежде всего рекомендовано исключить заболевания, при которых возникает поражение печеночной ткани. Необходимость такого подхода обусловлена тем, что нежелательные реакции со стороны гепатобилиарной системы на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 считаются редким осложнением. Наиболее часто гипертрансаминаземия является единственным клинико-лабораторным маркером поражения печеночной ткани. В исследовании MONALEESA-2 повышение АлАТ и АсАТ до 3-й и 4-й степени отмечалось у 10,2% и 6,9% пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом. Конкурентное повышение уровня АлАТ, АсАТ и общего билирубина 3/4 степени было зафиксировано лишь у 4 (1,2%) пациентов. Во всех случаях было отмечено снижение биохимических показателей до степени ≤ 2 после прекращения приема препарата. В исследовании MONARCH-3 в группе комбинированной терапии абематиклибом и нестероидным ингибитором ароматазы

- **Рисунок 9.** Коррекция дозы рибоциклиба при удлинении интервала QTc
- **Figure 9.** Ribociclib dose adjustment in patients with prolonged QTc interval



● **Таблица 10.** Дифференциальный диагноз вирусного гепатита В (ВГВ)

● **Table 10.** Hepatitis B virus (HBV) differential diagnosis

	Острый ВГВ	Перенесенный ВГВ	Иммунитет после вакцинации	Фаза иммунной толерантности	Хронический ВГВ, HBeAg+	Хронический ВГВ, HBeAg-	Носительство хронического ВГВ	Латентная инфекция
HBsAg	+	-	-	+	+	+	+	-
Anti-HBs	-	+	+	-	-	-	-	-
Anti-HBc IgG	±	+	-	+	+	+	+	±
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-	-	-	-
HBeAg	±	-	-	+	+	-	-	-
Anti-HBe	±	+	-	-	-	+	+	-
ДНК HBV	+	-	-	+++	++	+	±	±

повышение уровня АсАТ до 3-й степени наблюдалось у 3,8% пациентов, при этом 4-й степени не было ни у одного пациента. В большинстве случаев повышение уровня аминотрансфераз было бессимптомным и обратимым после редукции дозы абемациклиба [24].

В объединенном анализе всех исследований PALOMA по безопасности палбоциклиба 3/4 степень АлАТ и АсАТ наблюдалась у 3,3% и 2,3% соответственно [50]. В 1 случае у пациента с прогрессированием метастазов в печени была документирована печеночная недостаточность [20]. При увеличении активности аминотрансфераз эксперты рекомендуют проанализировать доступные анамнестические и клинические показатели. Прежде всего нужно помнить о возможном прогрессировании РМЖ. В плане дифференциальной диагностики следует исключить наличие вирусного гепатита В или С (табл. 10 и 11).

Причиной повышения активности аминотрансминаз могут быть и другие сопутствующие заболевания, например, заболевания щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз), недостаточность надпочечников или гепатит аутоиммунной природы. Установление причины повышения уровня аминотрансфераз часто бывает непростой задачей. Например, при аутоиммунном гепатите у 20% пациентов на начальном этапе заболевания могут отсутствовать иммунологические маркеры [51, 52].

Следует учитывать одновременный прием других лекарств, которые могут привести к повышению уровня АсАТ и/или АлАТ. К таким препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, статины. Например, парацетамол может вызывать повышение уровня аминотрансфераз даже при приеме в рекомендуемых дозах. В исследовании на здоровых добровольцах, принимавших парацетамол (4 г ежедневно в течение 14 сут), примерно у 20% наблюдалось повышение активности АлАТ >5 норм, а в 50% случаев – >2 норм [53].

Для своевременного выявления биохимических симптомов нарушения гепатобилиарной функции на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 большинство экспертов рекомендуют проводить оценку функции печени перед началом терапии, затем 1 раз в 2 нед. в течение двух первых циклов, в начале каждого из последующих четы-

● **Таблица 11.** Дифференциальный диагноз вирусного гепатита С (ВГС)

● **Table 11.** Hepatitis C virus (HCV) differential diagnosis

Клиническая ситуация	ANTI-HCV	РНК HCV
Хронический гепатит С (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес.)	+	+
После острого или хронического ВГС в анамнезе и успешной противовирусной терапии	+	-
Ранняя стадия острого ВГС Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией ПОВТОРИТЬ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧЕРЕЗ 4–6 мес.	-	+
Отсутствие ВГС	-	-

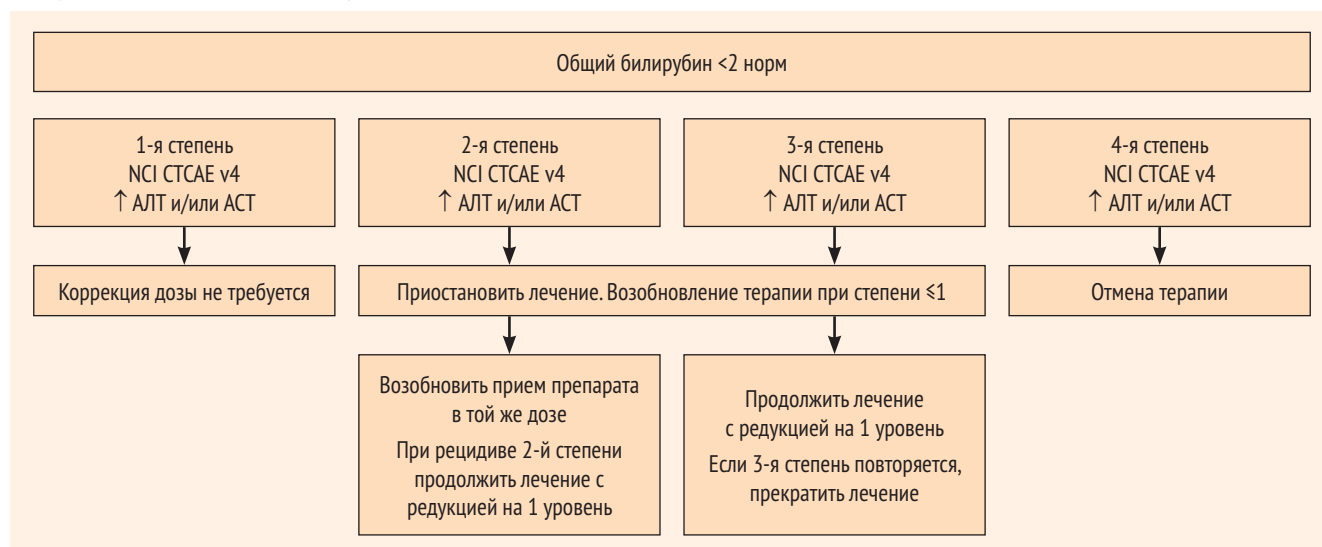
рех циклов и далее по клиническим показаниям. В случае если значения АсАТ и/или АлАТ во время терапии ингибиторами CDK 4/6 будут соответствовать ≥ 2 степени, необходимо проводить коррекцию в соответствии с алгоритмом, указанным на рисунке 10 [32].

При одновременном повышении уровня АсАТ и/или АлАТ и увеличении общего билирубина ≥ 2 норм необходимо отменить терапию. В качестве поддерживающей терапии возможно применение гепатопротектора адеметионина [54, 55]. Однако убедительных данных об эффективности этой группы препаратов при гепатотоксичности, индуцированной ингибиторами CDK 4/6, пока нет.

При сочетанном повышении уровня АсАТ и/или АлАТ и общего билирубина, или длительно персистирующей гипертрансаминаземии ≥ 2 степени возможно назначение пробной терапии глюкокортикостероидами. Указанный подход согласуется с данными об иммуноопосредованном повреждении клеток печени ингибиторами циклин-зависимых киназ.

Однако иммуноопосредованный механизм ингибиторов циклин-зависимых киназ доказан только в экспериментальных исследованиях, поэтому решение о назначении глюкокортикостероидов должно быть одобрено консилиумом.

- **Рисунок 10.** Алгоритм коррекции терапии при AsAT и/или AlAT ≥ 2 степени и при значении общего билирубина < 2 норм
- **Figure 10.** Algorithm for modifying treatment when AsAT and/or AlAT ≥ 2 and total bilirubin < 2 norm



В экспериментальном исследовании, которое представили Shom Goel et al., изучали иммунологическую активность ингибиторов CDK 4/6 на мышинной модели РМЖ и других солидных опухолей человека. Транскриптомный анализ серийных биопсий показал, что ингибиторы циклин-зависимых киназ не только вызывают остановку опухолевого клеточного цикла, но и являются «триггером» противоопухолевого иммунитета [56].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании с абемациклибом [57]. Исследования на клеточных линиях, моделях пациентов и животных показывают, что ингибиторы CDK 4/6 активируют противоопухолевый иммунитет путем преодоления двух механизмов уклонения опухоли от иммунного «надзора». Во-первых, происходит увеличение иммуногенности опухоли за счет усиления функции презентации опухолевого антигена. Ингибиторы CDK 4/6 активируют в опухолевых клетках экспрессию эндогенных ретровирусных элементов, тем самым повышают внутриклеточное содержание двухцепочечной РНК. Это в свою очередь стимулирует продукцию интерферонов III типа и, следовательно, усиливает презентацию опухолевого антигена [56]. Во-вторых, ингибиторы CDK 4/6 снижают пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (TReg), которые представляют иммуносупрессивную популяцию клеток. Селективное подавление пролиферации TReg объясняют тем фактом, что эти клетки экспрессируют в 3 раза больше белка Rb1, который является таргетом для ингибиторов CDK [18, 57–59].

Ученые также описали опосредованный механизм активации противоопухолевого иммунитета ингибиторами CDK 4/6. Селективное угнетение активности сигнального пути CDK-Rb-E2F приводит к снижению экспрессии группы ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков ДНК (DNMT1). В результате происходит гипометилирование генов, контролирующих активность иммунной функции [60–62]. Свойство ингиби-

торов CDK 4/6 увеличивать иммуногенность опухоли послужило обоснованием для изучения комбинации этих препаратов с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [57].

Перед началом терапии ингибиторами CDK 4/6 следует оценить функцию почек, особенно при назначении абемациклиба. На фоне комбинированной терапии с абемациклибом у 98,3% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина, при этом 3/4 степень отмечалась лишь у 1,9% больных [63]. Основной причиной увеличения уровня креатинина считают ингибирование почечных белков-переносчиков, задействованных в канальцевой секреции креатинина [64]. Данные *in vitro* показали, что абемациклиб и его основные метаболиты ингибируют белок-транспортер органических анионов 2 и белки выведения токсинов 1 (MATE1) и MATE2-K [65]. Как правило, увеличение уровня креатинина происходит в 1-й мес. терапии. После завершения лечения повышенная концентрация креатинина в сыворотке возвращается к исходному значению без изменения других маркеров функции почек.

Анализ безопасности ингибиторов циклин-зависимых киназ включает оценку тромбоемболических событий, классифицируя их как редкие, но серьезные осложнения. В исследовании PALOMA-3 тромбоемболические осложнения (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоз подключичной вены, тромбоз полых вен) наблюдались у 2% больных, получавших палбоциклиб с фулвестрантом [47].

На фоне комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом в исследовании PALOMA-1 у 2 пациентов (0,6%) была отмечена тромбоемболия, не угрожающая жизни. Более серьезные осложнения (3 случая легочной эмболии и 1 случай тромбоза глубоких вен) наблюдались у 4 больных (1,2%) в этой же группе [66]. Два случая легочной эмболии были зарегистрированы у пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом, в исследовании MONALEESA-2 [19]. В исследовании

MONARCH-3 венозная тромбоэмболия наблюдалась в группе абемациклиба в 4,9% [44].

Таким образом, необходимо отслеживать у пациентов признаки тромбоэмболических осложнений. Появление типичных симптомов в виде одышки, гипоксии, боли в груди, учащенного дыхания или повышения ЧСС является основанием для проведения дополнительного обследования.

К числу побочных эффектов, которые могут значительно ухудшить качество жизни больного, относится диарея. Наиболее часто это осложнение возникает на фоне терапии абемациклибом. Например, в исследованиях MONARCH-1, MONARCH-2 и MONARCH-3 диарея наблюдалась у 90%, 86% и у 81,3% пациентов соответственно [67]. Диарея, индуцированная ингибитором CDK 4/6, требует тщательного контроля состояния пациента на протяжении всего периода лечения. В случае развития нежелательного явления необходимо провести модификацию доз препаратов и профилактику возможных осложнений (коррекция обезвоживания и электролитных нарушений). Модификацию лечения ингибиторами CDK 4/6 проводят в зависимости от степени выраженности диареи, как указано в *таблице 12* [68]. Для оценки степени тяжести используется шкала критериев токсичности NCI-CTC.

При возникновении тошноты и/или рвоты эксперты рекомендуют применять обычные противорвотные препараты (метоклопрамид, антагонисты серотониновых рецепторов 5-HT₃) [42].

Кроме того, следует проинформировать пациентов о риске развития нежелательного явления в результате одновременного использования лекарственных препаратов, изменяющих фармакологическое действие ингибиторов циклин-зависимых киназ (*табл. 13*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического изучения ингибиторов циклин-зависимых киназ у пациентов с гормон-рецептор-положительным и HER2 негативным метастатическим РМЖ в пре- и постменопаузе свидетельствуют об эффективности сочетания этой группы препаратов с эндокринотерапией.

● **Таблица 12.** Модификация лечения ингибиторами CDK 4/6 в зависимости от степени выраженности диареи

● **Table 12.** Modification of CDK 4/6 inhibitor-based treatment depending on the severity of diarrhea

Степень 1	Корректировка дозы не требуется
Степень 2	Если диарея не ослабевает до 1-й степени в течение 24 ч, приостанавливают прием до улучшения состояния; снижение дозы не требуется
Длительно сохраняющаяся 2-я степень или рецидив диареи после возобновления приема ингибитора CDK 4/6 в той же дозе	Необходимо приостановить прием препарата до снижения токсичности ≤ 1-й степени; продолжить прием с редукцией дозы
При 3-й или 4-й степени токсичности требуется госпитализация	Приостановить прием препарата до снижения токсичности ≤ 1-й степени; продолжить прием с редукцией дозы

Вышеописанные исследования продемонстрировали, что половина женщин в группе применения ингибиторов CDK с эндокринотерапией в первой линии живет более 2 лет без признаков прогрессирования заболевания и с хорошим качеством жизни. Однако следует помнить, что любое эффективное лечение может быть длительным при условии снижения риска развития нежелательных явлений. И хотя побочные эффекты не являются значимой проблемой для нового класса препаратов, эксперты рекомендуют тщательное наблюдение за пациентами в период лечения.

Разработанные алгоритмы клинко-лабораторного мониторинга, диагностики нежелательных явлений и коррекции лечения при назначении ингибиторов циклин-зависимых киназ основаны на анализе международных клинических рекомендаций, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов. Такой подход является залогом успешного лечения, минимизации побочных эффектов и достижения доказанной эффективности любого инновационного метода лечения. Надеемся, что представленные алгоритмы окажут определенную помощь клиницистам в сложных диагностических случаях.



Поступила/Received 28.05.2019

● **Таблица 13.** Лекарственные препараты, изменяющие фармакологическое действие ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Table 13.** Drugs that modify the pharmacological action of cyclin-dependent kinase inhibitors

Во время приема ингибиторов CDK 4/6		
Необходимо исключить	Ограничить	Допустимые препараты
Мощные ингибиторы или индукторы CYP3A4/5; субстраты CYP3A4/5 с узким терапевтическим индексом; препараты, обладающие известным риском удлинения интервала QT; растительные препараты и пищевые добавки (зверобой, гинкго билоба, дегидроэпиандростерон, женьшень и др.) За 7 дней до первой дозы отменить фрукты и соки (грейпфрут, красные апельсины, помело, карамбола)	Кортикостероиды (дексаметазон и преднизолон), индуцирующие активность ферментов CYP3A, тем самым потенциально повышающие риск снижения уровня ингибиторов CDK 4/6	Кортикостероиды местные (например, по поводу сыпи); ингаляционные препараты (например, при хронических обструктивных заболеваниях дыхательных путей); глазные капли; локальные инъекции (например, внутрисуставные); продолжительная кортикостероидная терапия (<5 дней) в дозах, которые по противовоспалительной активности меньше или равны 4 мг дексаметазона (например, по поводу хронической обструктивной болезни легких или в качестве противорвотных средств)

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA. *A Cancer Journal for Clinicians*. There is no journal identification details - year, number, page.
- Cardoso F., Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/meta-static breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast*. 2018;39:131–138.
- Howlander N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- Are the cells in the G0 phase of mitosis really suspended? Erin Cram, Grad student, Molecular and Cellular Biology, University of CA, Berkeley. 1999. MadScience Network.
- Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия*. 2000;65(1):5–33. [Kopin B.P. Targets of the action of oncogenes and tumour suppressors: a key to understanding the basic mechanisms of carcinogenesis. *Biokhimiya*. 2000;65(1):5–33.] (In Russ).
- Morgan D.O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1997;13:261–291.
- Goodrich D.W., Wang N.P., Qian Y.W., Lee E.Y., Lee W.H. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991 November;67(2):293–302.
- Wu C.L., Zukerberg L.R., Ngwu C., Harlow E., Lees J.A. In vivo association of E2F and DP family proteins. *Mol. Cell. Biol*. 1995 May;15(5):2536–46.
- Murphree A.L., Benedict W.F. Retinoblastoma: clues to human oncogenesis. *Science*. 1984 March;223(4640):1028–33.
- De Veylder L., Joubès J., Inzé D. Plant cell cycle transitions. *Current Opinion in Plant Biology*. 2003 December;6(6):536–43.
- de Jager S.M., Maughan S., Dewitte W., Scofield S., Murray J.A. The developmental context of cell-cycle control in plants. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2005 June;16(3):385–96.
- Korenjak M., Brehm A. E2F-Rb complexes regulating transcription of genes important for differentiation and development. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2005 October;15(5):520–527.
- Münger K., Howley P.M. J. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002 November;89(2):213–28.
- Das S.K., Hashimoto T., Shimizu K., Yoshida T., Sakai T., Sowa Y., Komoto A., Kanazawa K. Fucoxanthin induces cell cycle arrest at G0/G1 phase in human colon carcinoma cells through up-regulation of p21WAF1/Cip1. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005 November;1726(3):328–35.
- Kushner P.J., Agard D.A., Greene G.L., Scanlan T.S., Shiau A.K., Uht R.M., Webb P. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Nov 30;74(5):311–7.
- The Cancer Genome Atlas Network, 2012.
- Pernas S., Tolane S.M., Winer E.P. and Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:1–15.
- Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):R77.
- Finn R., Martin M., Rugo H., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925–1936.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:425–439.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541–1547.
- Tripathy D., Sohn J., Im S.-A., et al. First-line ribociclib vs. placebo with goserelin and tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Paper presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, 6 December. San Antonio, TX. Abstract GS2–05.
- Sledge G.W., Jr., Toi M., Neven P., 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;35:2875–2884.
- Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638–3646.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., Andre F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Corte's J., Curigliano G., Dieras V. et al. *Annals of Oncology*. 2018;29:1634–1657.
- Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год. [Decree of the Russian Federation Government No. 2323-r dated October 23, 2017 On the approval of the list of vital and essential drugs for 2018.] (In Russ.)
- Tripathy D. et al. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. No article title
- Tripathy D. et al. Presented at: 35th Annual Miami Breast cancer Conference; March 8–11, 2018; Miami FL. Abstract 626.
- Slamon D.J., et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. No article title
- Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T., Esteve F.J., Slamon D.J. et al. Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Presenting With Visceral Metastases: Subgroup Analysis of Phase 3 MONALEESA. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2018.
- Marc Thill and Marcus Schmidt Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1–12.
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В. и др. Протокол коррекции осложнений, возникающих при лечении ингибиторами CDK4/6. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 2018:196–205. [Kononenko I.B., Snegovoi A.V. et al. Protocol for management of complications of CDK4/6 inhibitors therapy. Protocols of clinical guidelines for maintenance therapy in oncology. 2018:196–205] (In Russ).
- 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;32:825–837.
- KISQUALI. Prescribing information: ribociclib. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kisquali.pdf> (March 2017).
- Laurenti E., Frelin C., Xie S. et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16:302–313.
- Hu W., Sung T., Jessen B., et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2015;22:2000–2008.
- Johnson S., Torrice C., Bell J., et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. *J Clin Invest*. 2010;120:2528–2536.
- Finn R., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925–1936RS.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1738–1748.
- Infante J., Cassier P., Gerechtano J. et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5696–5705.
- DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S. et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res*. 2015;21:995–1001.
- Finn R.S., Crown J.P., Ettl J. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as firstline treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016;18:67.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
- Janni W., Burris H., Blackwell K.L. et al. First-line ribociclib + letrozole in HR-positive (HR+), HER-2-negative (HER-2-), advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
- Vuppalanchi R., Saxena R., Maria A., et al. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology*. 2017;65:1762–1764.

46. Sammons S.L., Topping D.L. and Blackwell K.L. CDK4/6 Inhibitors in Advanced Breast Cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):639.
47. Verma S., Bartlett C., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2- negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo- controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21:1165-1175.
48. Vidula N. and Rugo H.S. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the treatment of breast cancer: a review of preclinical and clinical data. *Clin Breast Cancer*. 2016;16:8-17.
49. Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T., Campos-Gomez S., Martin M., Bardia A., Alam J. et al. Ribociclib Treatment Benefit in Patients With Advanced Breast Cancer With ≥ 1 Dose Reduction: Data From the MONALEESA-2, -3, and -7 Trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium*® – December 4-8, 2018.
50. Dieras V., Rugo H.S., Schnell P. et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for HR+/HR- advanced breast cancer [published online July 18, 2018]. *Natl Cancer Inst*. 2018;111.
51. Samokhodskaya L.M., Lavrov A.V., Yefimenko A.Yu. et al. Features geneticists of hereditary hemochromatosis in Russian population. *Med. genetika*. 2007;6(1):32–36.
52. Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998–1005.
53. Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T. et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):87–93.
54. Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymically from L-methionine and adenosine triphosphate. *J Am Chem Soc*. 1952;74:2942–3.
55. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Фарматека*. 2010;6. [Snegovoi A.V., Manzyuk L.V. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Pharmateca*. 2010;6.] (In Russ).
56. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Jones H.B., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S. et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*. 2017;548:471–475.
57. Schaefer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N., Li Y., Wang Y.C., Rasmussen E.R., Chin D. et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Reports*. 2018 March 13;22(11):2978-2994.
58. Heng T.S. et al. The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. *Nat. Immunol*. 2008;9:1091–1094.
59. Bates G.J. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J. Clin. Oncol*. 2006;24:5373–5380.
60. Roulois D. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*. 2015;162:961–973.
61. Chiappinelli K.B. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*. 2015;162:974–986.
62. Obata Y. et al. The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol*. 2014;15:571–579.
63. Chappell J., Turner K., Chiang A.Y. et al. Abemaciclib inhibits renal transporters but does not affect glomerular filtration rate. American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Annual Meeting 2018. *J Clin Pharm Ther*. 2018;100(Suppl.1):abstract 672.
64. Idkaidek N., Tawfiq A., Munther M. et al. Metformin IR versus XR pharmacokinetics in humans. *J Bioequiv Availab*. 2011;3:233-235.
65. Krutzen E., Back S.E., Nilsson-Ehle I., et al. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med*. 1984;104:955-961.
66. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:209-219.
67. 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+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5218-5224.
68. VERZENIO. Prescribing information: abemaciclib. Indianapolis, IN: Эли Лилли энд Компани (Eli Lilly and Company), <http://pi.lilly.com/us/verzenio-uspi.pdf> (сентябрь 2017).