BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38

Обзорная статья / Review article

Эффективность и переносимость абемациклиба у пожилых больных

Е.И. Коваленко[1]✉, ORCID: 0000-0003-4763-7992, e-mail: eikovalenko@mail.ru
М.В. Хорошилов[1], ORCID: 0000-0002-3770-5173, e-mail: fair815@mail.ru
Е.В. Артамонова[1,2], ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме
Пожилые онкологические пациенты представляют собой гетерогенную популяцию не только по хронологическому возрасту, но и по функциональному статусу, сопутствующим заболеваниям и терапии, гериатрическим синдромам и, как следствие, по переносимости онкологического лечения. Выбор лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) у этой категории пациентов зачастую является сложной задачей для онкологов. Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с люминальным HER2-негативным мРМЖ (ЭР+ HER2- мРМЖ), однако данные по эффективности и переносимости этих препаратов у пожилых больных ограниченны. Как показали объединенные подгрупповые анализы исследований с CDK4/6, пожилые пациентки с ЭР+ HER2- РМЖ имеют несомненный выигрыш в ВБП от добавления таргетных препаратов к гормонотерапии. Нежелательные явления наблюдаются чаще на комбинированной терапии с увеличением возраста, что требует модификации доз и соответствующей терапии. В этом плане весьма привлекателен препарат абемациклиб, характеризующийся более низкой по сравнению с другими CDK4/6-ингибиторами частотой нейтропении, но более высокой диареей, которая может контролироваться приемом соответствующих препаратов и не является поводом для полной отмены лечения. Безусловно, при принятии решения о назначении любой терапии пожилым онкологическим пациентам необходим их тщательный отбор. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими избыточного или недостаточного онкологического лечения.

Ключевые слова: метастатический рак, молочная железа, пожилые пациенты, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, переносимость

Для цитирования: Коваленко Е.И., Хорошилов М.В., Артамонова Е.В. Эффективность и переносимость абемациклиба у пожилых больных. *Медицинский совет.* 2020;(20):32–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency and tolerability of abemaciclib in elderly patients

Elena I. Kovalenko[1]✉, ORCID: 0000-0003-4763-7992, e-mail: eikovalenko@mail.ru
Maxim V. Khoroshilov[1], ORCID: 0000-0002-3770-5173, e-mail: fair815@mail.ru
Elena V. Artamonova[1,2], ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Elderly cancer patients represent a very heterogeneous population not only in chronological age, but also in functional status, concomitant diseases and therapy, geriatric syndromes, and, as a consequence, in the tolerability of cancer treatment. The choice of treatment for metastatic breast cancer (mBC) in this category of patients is often a difficult task for oncologists. The emergence of a new class of drugs, inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6), has changed the paradigm of treatment of patients with luminal HER2 negative mBC (ER + HER2- mBC); however, data on the efficacy and tolerability of these drugs in elderly patients are limited. Pooled subgroup analyzes of studies with CDK4/6 have shown that elderly patients with ER + HER2- breast cancer have a clear PFS benefit from the addition of targeted drugs to hormonal therapy. Adverse events are observed more often in combination therapy with increasing age, which requires dose modification and appropriate therapy. In this regard, the drug abemaciclib is very attractive, which is characterized by a lower frequency of neutropenia compared to other CDK4/6 inhibitors, but a higher incidence of diarrhea, which can be controlled by taking appropriate drugs and is not a reason for treatment discontinuation. Careful selection of patients is necessary when deciding on the appointment of any therapy to geriatric cancer patients. Only a comprehensive multidisciplinary approach will make it possible to maximally individualize the approach to the treatment of this difficult category of patients and minimize the likelihood that they will receive excessive or insufficient oncological treatment.

Keywords: metastatic cancer, mammary gland, elderly patients, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, tolerance

For citation: Kovalenko E.I., Khoroshilov M.V., Artamonova E.V. Efficiency and tolerability of abemaciclib in elderly patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):32–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38.

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

© Коваленко Е.И., Хорошилов М.В., Артамонова Е.В., 2020

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы число пожилых онкологических больных неуклонно растет из-за увеличения продолжительности жизни, расширения возможностей ранней диагностики, что представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [1]. Старение связано с увеличением числа сопутствующих заболеваний, полипрагмазией, гериатрическими синдромами, потерей устойчивости к стрессовым факторам, что в результате приводит к худшей переносимости онкологического лечения. Большое разнообразие характеристик в этой популяции вместе с отсутствием данных о наиболее подходящем терапевтическом подходе зачастую затрудняют принятие решения о лечении этих пациентов.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин и чаще всего диагностируется в возрасте 55–64 лет. В США средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года, при этом на долю впервые диагностированных пациентов старше 65 лет приходится 44,5%, старше 75 лет – 19%[1]. Несмотря на то что в некоторых исследованиях показано, что с возрастом удельный вес смертности от онкологических заболеваний снижается [2, 3], среди пациентов 65–74 лет отмечается наибольшая частота смертей от РМЖ – 23,8%[2]. Кроме того, по данным некоторых авторов, наблюдаемое в последние годы увеличение выживаемости за счет успехов диагностики и лечения РМЖ в меньшей степени касается пожилых пациенток, тем более молодых [4]. Ретроспективный анализ, проведенный в исследовании TEAM (Tamoxifen Exemestane Aduvant Multinational), включавшем 9766 женщин в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, показал, что смертность от рака молочной железы увеличивается с возрастом, независимо от более высокого риска смерти от других причин, характеристик опухоли и вида лечения [3]. По всей видимости, объяснить этот факт можно тем, что пациенты старшего возраста, включенные в это исследование, получали недостаточное лечение, как локальное, так и системное. Недостаточное лечение – это широко распространенное явление у пожилых пациенток с РМЖ, которое, безусловно, влияет на исход болезни [3, 5, 6]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у пожилых женщин с РМЖ меньше шансов получить стандартное лечение, а увеличение возраста на момент постановки диагноза является фактором риска отклонения от международных рекомендаций по лечению [7, 8]. Пациенткам старшей возрастной категории реже выполняется хирургическое лечение [9], проводится послеоперационная лучевая терапия [3], не говоря уже о химиотерапии, которая если и проводится, то в редуцированных дозах [3, 5, 10]. Основными причинами такой практики являются ограниченная продолжительность жизни пожилых женщин, сопутствующие заболевания, повышенная частота побочных эффектов лечения, а также сниженная приверженность лечению. Кроме того, среди онкологов распространено мнение, что РМЖ у пациенток старшей возрастной группы имеет менее агрессивное течение и относительно благоприятный прогноз [11]. Еще одна особенность, связанная с формированием подходов к лечению этой категории пациентов, заключается в том, что она недопредставлена в клинических исследованиях в связи с наличием ограничений по возрасту, сопутствующих заболеваний, а также нежеланием самих врачей включать возрастных больных [12, 13]. Удельный вес пожилых пациентов, включенных в регистрационные испытания Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США с 2005 по 2015 г., по-прежнему остается низким (65–74 года – 17%; 75–79 лет – 3%; 80+ лет – 1%) [14]. Кроме того, пациенты старшего возраста, участвующие в клинических испытаниях, могут находиться в лучшей физической форме, и не обязательно представлять пожилое население в целом. Эти расхождения между пациентами, наблюдаемыми в реальности, и участниками испытаний, безусловно, влияют на применимость терапевтических рекомендаций в ежедневной клинической практике. Безусловно, пациенты пожилого возраста составляют крайне гетерогенную группу из-за различий в сопутствующих заболеваниях, функциональных возможностях и социальной поддержке. Большинство исследователей сходятся во мнении, что хронологический возраст per se не должен быть определяющим в выборе тактики лечения [15, 16]. Все пациенты должны проходить углубленное обследование, включая изучение функционального статуса, сопутствующих заболеваний, а также комплексную гериатрическую экспертизу, позволяющую оценить не только функциональную, но и психокогнитивную сферу, социально-экономические аспекты, питание, наличие полипрагмазии, сопутствующих заболеваний, слабости/хрупкости и гериатрических синдромов [17]. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими избыточного или недостаточного онкологического лечения.

Примерно в 80% случаев РМЖ является гормонозависимым (ЭР+), а в 20% – HER2-позитивным [18]. Смена фаз клеточного цикла (а также транскрипция и процессинг мРНК) регулируется циклин-зависимыми киназами (CDK) – большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии является эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [19–21], и это открытие было удостоено в 2001 г. Нобелевской премии в области медицины [22]. При ЭР+ РМЖ потеря контроля над CDK4/6 оказалась важнейшим механизмом эстрогеннезависимой активации нижележащих сигнальных путей, а совместная блокада рецепторов эстрогенов и CDK4/6 продемонстрировала синергизм на этапе экспериментальных исследований [23, 24], а затем и в клинике. Появление нового класса препаратов – ингибиторов

[1] The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programm. SEER 21 2013–2017, All Races, Females. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html.
[2] Ibid.

циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с люминальным HER2-негативным метастатическим РМЖ (ЭР+ HER2- мРМЖ). За последние 2 года ингибиторы CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) полностью утвердились в качестве стандарта лечения ЭР+ HER2- мРМЖ, т. к. они продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в первой, так и во второй линии терапии [25–34], общей выживаемости (ОВ) в нескольких исследованиях [25–30] и удовлетворительный профиль токсичности. Согласно рекомендациям эти препараты можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при de novo или рецидивирующем мРМЖ, в первой или второй линии, в случаях первичной или вторичной резистентности, у женщин в постменопаузе и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (желательно с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [35]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ рекомендованы три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно предлеченных пациенток.

CDK4/6-ИНГИБИТОРЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РМЖ

Клеточный цикл представляет собой ключевую точку воздействия как для рака, так и для старения, т. к. нормальное старение, оказывающее различное влияние на компоненты клеточного цикла, может взаимодействовать с препаратами, нацеленными на него, и тем самым менять их эффективность. С другой стороны, ингибирование CDK4/6 приводит к т. н. «стареющему» клеточному фенотипу, который в отличие от фенотипа, вызванного старением, может быть обратимым после прекращения приема лекарств [36]. В свете этого крайне актуальным представляется вопрос эффективности и переносимости CDK4/6-ингибиторов у пожилых больных. Хорошо известно, что процесс старения связан со снижением физиологических резервов множества систем, на которые также могут влиять сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и основной онкологический процесс. Данные по оценке фармакокинетики ингибиторов CDK4/6 у пожилых людей в настоящее время отсутствуют. Особое значение имеет тот факт, что снижение резерва костного мозга, наблюдаемое у пожилых пациентов, может повышать риск миелосупрессии, что является частым побочным эффектом этого класса препаратов. Метаболизм в печени также снижается с возрастом, что может привести к более замедленному выведению препаратов и, как следствие, к побочным эффектам. Постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока может потенциально усилить тяжесть обезвоживания у пожилых пациентов, страдающих диареей или тошнотой в результате лечения. Необходимо учитывать удлинение скорректированного интервала QT (QTc), присущее старению, поскольку это может увеличить риск сердечных нежелательных явлений у пожилых пациентов, получающих рибоциклиб. Ключевым моментом перед началом применения ингибиторов CDK4/6 является необходимость оценки лекарственных взаимодействий. Это особенно важно для пожилых пациентов, которые с большей вероятностью будут принимать сопутствующую терапию. Следует соблюдать особую осторожность, когда препараты, влияющие на функцию CYP3A4, используются одновременно с ингибиторами CDK4/6, и избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4 и CDK4/6 или, если это неизбежно, снижать дозу последних [37].

С целью оценки эффективности и безопасности применения CDK4/6-ингибиторов в сочетании с ИА в 1-й линии терапии у пациенток старшей возрастной категории FDA был проведен объединенный анализ данных трех рандомизированных исследований (MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2, n = 1827) [38]. Доля пациенток 75 лет и старше составила 10,8% (от 10,1 до 12,6% в разных исследованиях). В целом объединенный анализ продемонстрировал увеличение медианы ВБП при добавлении ингибитора CDK4/6 к ИА с 14,8 до 27,7 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ 0,48–0,63). Для пациенток в возрасте 75 лет и старше (n = 198), которые получали комбинацию ингибитора CDK4/6 и ИА, медиана ВБП достигла 31,1 мес. (95% ДИ, 20,2 мес. – НД) по сравнению с 13,7 мес. (95% ДИ 10,9–24,9 мес.) для тех, кто получал только ГТ (ОР 0,49, 95% ДИ 0,31–0,76). Для пациенток младше 75 лет, получавших комбинацию, медиана ВБП составила 27,6 мес. (95% ДИ 24,9–29,3 мес.) по сравнению с 14,9 мес. (95% ДИ 13,8–16,6 мес.) на ГТ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,49–0,64). Интересен тот факт, что в подгруппе, получавшей только ИА, медиана ВБП составила 13,7 мес. (95% ДИ 10,9–24,9 мес.) у пациенток старше 75 лет по сравнению с 14,9 мес. (95% ДИ 13,8–16,6 мес.) в более молодой когорте (ОР 1,05 95% ДИ 0,85–1,30). Также была проанализирована эффективность в подгруппах старше и младше 70 лет с похожими результатами. Это свидетельствует о том, что пациентки обеих возрастных групп имеют явное преимущество от добавления CDK4/6-ингибиторов, несмотря на бытующее мнение, что РМЖ у больных пожилого возраста имеет торпидное течение и не нуждается в активном лечении.

Частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени была выше на комбинированной терапии и составила 88,8% у пациенток в возрасте ⩾ 75 лет и 73,4% у пациенток моложе 75 лет. НЯ, ведущие к снижению или прерыванию дозы (⩾ 75 лет: 81,6% против 71,1% при возрасте < 75 лет) и прекращению лечения (⩾ 75 лет: 32% по сравнению с 12,1% при возрасте < 75 лет), чаще встречались у больных старшей возрастной группы. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациенток, которые получали только ИА, однако увеличение степени тяжести НЯ и необходимость модификации дозы чаще отмечались на комбинации. У пациенток старшей возрастной группы (⩾75 лет) чаще отмечались такие НЯ, как диарея (53,6%) и утомляемость (54,4%), против 45,5% и 44,3% у более молодых. НЯ низкой степени тяжести также представляют интерес, т. к. персистирующие симптомы могут оказывать

выраженное влияние на качество жизни. Наиболее частыми НЯ 2-й степени, которые испытывали все пациенты старше 70 лет, были нейтропения, диарея и усталость. Нейтропения 2-й степени разрешалась в течение одного цикла у 52% пациенток старше 70 лет. Диарея 2-й степени разрешилась за один цикл у 82,3% пациентов в возрасте от 70 до 74 лет и у 74,2% пациентов старше 75 лет. Таким образом, выигрыш в ВБП от добавления ингибиторов CDK4/6 к ИА был аналогичен у пожилых и более молодых пациенток. У пациенток старше 75 лет наблюдались более высокие показатели токсичности, требовавшие модификации доз, и снижение показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем.

АБЕМАЦИКЛИБ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Эффективность абемациклиба оценена в трех исследованиях: II фазы – MONARCH-1, в котором препарат оценен в качестве монотерапии у интенсивно предлеченных пациентов, и в двух рандомизированных исследованиях в сочетании с ГТ – MONARCH-2 и -3.

В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы MONARCH-2 вошли 669 пациентов (245 пациентов (36,6%) находились в возрасте 65+ лет) с ЭР+ HER2- мРМЖ, которые прогрессировали на фоне (нео)адъювантной ГТ или в первые 12 мес. после ее окончания, или на фоне ГТ 1-й линии по поводу мРМЖ [29]. В исследовании оценена эффективность комбинации абемациклиба с фулвестрантом по сравнению с ГТ фулвестрантом. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение медианы ВБП на комбинации до 16,4 мес. с 9,3 на ГТ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,45–0,68) и повышение ЧОО (35% против 16%; p < 0,001). Подгрупповой анализ не показал статистически значимых различий в ВБП между более молодыми и пожилыми пациентками: ОР 0,52 и 95% ДИ 0,42–0,68 у пациентов моложе 65 лет по сравнению с ОР 0,62 и 95% ДИ 0,41–0,94 у пациентов 65+. Промежуточный анализ общей выживаемости, выполненный в 2019 г. при медиане наблюдения в 47,7 мес., показал, что добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (ОР 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; p = 0,01) улучшает ОВ с увеличением медианы выживаемости на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации [28].

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы MONARCH-3 включило 493 пациентки с ЭР+ HER2- РМЖ, которые получали в качестве 1-й линии терапии абемациклиб + ИА, против плацебо + ИА. При проведении адъювантной ГТ интервал без признаков прогрессирования должен был составлять более 12 мес. после ее окончания. Средний возраст пациентов в исследовании – 63 года (32–88 лет). При применении абемациклиба в сочетании с ИА отмечено статистически значимое увеличение медианы ВБП до 28,2 мес. по сравнению с плацебо + ГТ – 14,8 мес. (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,72) и повышение ЧОО (49,7% против 37%; p = 0,005) [33]. Анализ подгрупп также не показал различий в эффективности между пациентами моложе 65 и 65+ (ОР 0,53 и 95% ДИ 0,33–0,77 по сравнению с 0,57 и 95% ДИ 0,36–0,90 соответственно).

В исследованиях с абемациклибом основными НЯ были диарея (82,3–90,2% всех степеней, 9,5–19,7% 3–4-й степени), утомляемость (39,9–64,4% всех степеней, 1,8–13,6% 3–4-й степени), тошнота (41,3–65,2% всех степеней, 1,2–4,5% 3–4-й степени), повышение креатинина (11,8–98,5% всех степеней, 0,8–2,1% 3–4-й степени), нейтропения (43,7–87,7%, 23,8–26,9% 3–4-й степени) [28, 33, 39].

Стоит отметить, что желудочно-кишечные токсические эффекты, включая тошноту, рвоту и диарею, чаще возникают на абемациклибе, чем на других ингибиторах CDK4/6 (хотя прямых сравнительных данных нет), в связи с тем, что препарат имеет более высокую селективность в отношении CDK4, которая является основным регулятором клеточного цикла кишечника. С этим же связана меньшая частота гематологических НЯ на абемациклибе [40]. Желудочно-кишечная токсичность контролируется с помощью стандартных нефармакологических вмешательств и противодиарейных средств, профилактическое лечение обычно не требуется. Причиной повышения уровня креатинина, которое происходило в течение 1-го цикла со стабилизацией в последующих, является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих его секрецию из почечных канальцев в почечный фильтрат, который не влияет на клубочковую фильтрацию и функцию почек [40].

С целью оценки эффективности и переносимости абемациклиба в комбинации с ГТ в зависимости от возраста был проведен объединенный анализ двух исследований – MONARCH-2 и -3 для трех возрастных групп (< 65, 65–74 и ⩾ 75 лет) [41]. Объединенные данные по безопасности были доступны для 1152 пациентов, в числе которых 59,7% – моложе 65 лет, 28,7% – в возрасте от 65 до 74 лет и 11,5% пациенток – ⩾ 75 лет. Наиболее частым НЯ была диарея, а наиболее частым НЯ ⩾ 3-й степени – нейтропения. В то время как диарея любой степени встречалась с одинаковой частотой в разных возрастных группах, клинически значимая диарея (степень 2–3) была выше у пожилых людей (<65–39,5%; 65–74 года – 45,2%; ⩾ 75 – 55,4%). Точно так же тошнота и снижение аппетита были умеренно выше (на 10–20%) в двух подгруппах пожилых людей, получавших абемациклиб. Утомляемость (любой степени) была также выше в двух подгруппах пожилых людей, получавших абемациклиб (< 65 – 34,8%; 65–74 года – 48,4%; ⩾ 75 – 51,8). Напротив, частота нейтропении 3–4-й степени не различалась в зависимости от возраста (< 65 – 25,8%; 65–74 – 27,4%; ⩾ 75 – 18,1%). Что же касается эффективности, то в обоих исследованиях наблюдалась стойкая польза при добавлении абемациклиба к ГТ во всех трех возрастных подгруппах. Таким образом, абемациклиб в комбинации с ГТ демонстрирует приемлемый и управляемый профиль токсичности и выигрыш в эффективности во всех возрастных подгруппах, что подтверждает необходимость применения этой комбинации у пожилых пациентов. Несмотря на ограниченное число пациентов в группе ⩾ 75 лет с потенциально сопутствующими заболеваниями, полученные данные

по безопасности позволяют предполагать, что обучение пациентов, своевременное и надлежащее лечение токсичности, включая корректировку доз и использование поддерживающих препаратов при желудочно-кишечных проявлениях, могут максимизировать пользу абемациклиба.

Приводим клинический случай применения абемациклиба у пожилой пациентки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 73 года.

Диагноз: «Рак левой молочной железы T4N3M0». Состояние после неоадъювантной гормонотерапии летрозолом (8 мес.), левосторонней радикальной мастэктомии, курса лучевой терапии. Состояние после адъювантной гормонотерапии летрозолом (8 мес.). Прогрессирование в 12.2019: метастазы в печени.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени. ИБС. Стенокардия напряжения 2 ф.к.

Анамнез заболевания:

В июне 2018 г. диагностирован рак левой молочной железы T4N3M0.

Гистологически: инвазивный рак неспецифического типа G2.

ИГХ: РЭ-8б., РП-8б., Her2/neu 0; Ki67-30%.

С июля 2018 г. проводилась неоадъювантная гормонотерапия летрозолом с эффектом в течение 8 мес.

23 апреля 2019 г. – радикальная мастэктомия слева.

Гистологическое исследование: в левой молочной железе узел инвазивного рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза I степени/RCB III (3.86): пригодно к идентификации 85% клеток опухоли. Обнаружены признаки лимфоваскулярной инвазии. В 3 из 10 выделенных лимфоузлов подмышечной клетчатки метастазы рака молочной железы с признаками лечебного патоморфоза I степени. ИГХ: ИГХ: РЭ – 7 РП – 2 HER2/neu – 1+ KI67 – 18%.

С 24 июня 2019 г. по 26 июля 2019 г. – курс дистанционной лучевой терапии. Объем облучения: мягкие ткани передней грудной стенки слева и все зоны регионарного лимфооттока слева; разовая очаговая доза (РОД): 2 Гр; суммарная очаговая доза (СОД): 50 Гр.

Далее продолжен прием летрозола адъювантно (суммарно 1,5 года, после операции – 8 мес.).

При обследовании в декабре 2019 г. выявлены множественные метастазы в печени.

МРТ от 18.12.2019: печень в размерах не изменена. Контуры ее ровные и четкие. Структура паренхимы обеих долей неоднородная за счет множественных (не менее 15), рассеянных, преимущественно мелкоочаговых (до 5 мм) образований, часть из которых (4–5) являются кистами. Наиболее крупный очаг в С8 (около 3 см) имеет характерные для метастаза проявления на Т1- и Т2-томограммах, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены.

В общем биохимическом анализе крови – без отклонений от нормы. На ЭКГ – ритм синусовый, QTC 446 мс. Диагностическая пункция метастаза в печени не проводилась, технически невозможна. Проведено генетическое тестирование на наличие мутации PIK3CA – мутации не выявлено.

Учитывая фенотип опухоли, стадию заболевания, возраст пациентки, сопутствующие заболевания, рекомендовано проведение гормонотерапии 1-й линии «фулвестрант + **абемациклиб»**.

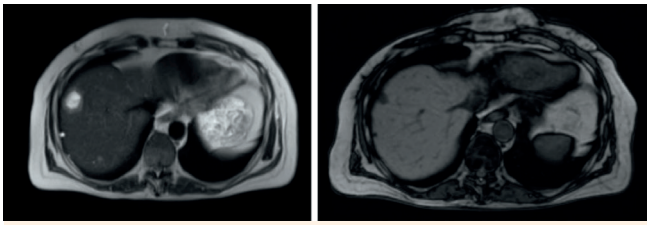
С декабря 2019 г. получает «фулвестрант + **абемациклиб»** по 150 мг 2 раза в день ежедневно.

По данным контрольного обследования – МРТ от 01.04.2020: в структуре обеих долей по-прежнему определяются множественные метастазы, наиболее крупный, контрольный подкапсульно на границе S7-8 уменьшился с 3,3 см до 2,5 см (ср. 10/30 Т2). Стабилизация заболевания (-21%).

Контрольное обследование от 07.10.2020 – МРТ: в структуре обеих долей по-прежнему определяются метастазы, наиболее крупный контрольный подкапсульно на границе S7-8 уменьшился с 2,5 см до 1,6 х 1,0 см (-48,5%) – ***частичная регрессия*** *(рис.)*.

Рисунок. Данные обследования до лечения и после 9 мес. лечения

Figure. Screening data before treatment and after 9 months of treatment



МРТ от 17.12.2019 | МРТ от 07.10.2020

За время лечения из проявлений токсичности отмечалась диарея 1-й степени, нейтропения 1-й степени, анемия 2-й степени. Диарея 1-й степени отмечена с 1-го курса (жидкий стул до 1–2 раз в сутки), купировалась приемом лоперамида 2 мг – 2 табл|сут. Диарея 1-й степени периодически возникает на протяжении всего лечения, купируется лоперамидом 2 мг, до 4 таблеток в сутки. Модификация дозы не требуется.

Нейтропения 1-й степени отмечалась после 4-го курса, клинически незначима. Нейтропения 2-й степени отмечена после 8-го курса и сохраняется до настоящего момента, клинически незначима.

Нейтропении 3–4-й степени не отмечено.

Анемия 2-й степени, не требующая коррекции дозы препарата, выявлена после 11-го курса лечения (минимальный гемоглобин 92 г/л). На фоне лечения проводится коррекция анемии препаратами железа III. В настоящий момент уровень гемоглобина крови > 110 г/л.

На фоне ГТ 1-й линии «абемациклиб + фулвестрант» у пожилой пациентки 73 лет с сопутствующими заболеваниями, с гормонорезистентностью, висцеральными метастазами отмечена частичная регрессия метастазов в печени, время до прогрессирования составляет 10 мес. Препарат продемонстрировал удовлетворительную пере-

носимость, токсические проявления требуют назначения минимальной сопутствующей терапии без коррекции дозы. Пациентка продолжает лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, объединенные подгрупповые анализы исследований с CDK4/6 показали, что пожилые пациентки с ЭР+ HER2- РМЖ имеют несомненный выигрыш в ВБП от добавления таргетных препаратов к ГТ. При этом частота НЯ выше на комбинированной терапии и увеличивается с возрастом пациентки. В связи с этим весьма привлекательным представляется использование препарата абемациклиб – он характеризуется более низкой по сравнению с другими CDK4/6-ингибиторами частотой нейтропении, но более высокой частотой диареи, которая может уверенно контролироваться приемом соответствующих препаратов и не является поводом для отмены лечения. При принятии решения о назначении любой терапии при онкологическом заболевании необходим тщательный отбор больных. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими неадекватного лечения.

Поступила / Received 07.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2020
Принята в печать / Accepted 30.10.2020

Список литературы / References

1. Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758–2765. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983.
2. Bastiaannet E., Liefers G.J., de Craen A.J., Kuppen P.J., van de Water W., Portielje J.E. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801–807. doi: 10.1007/s10549-010-0898-8.
3. van de Water W., Markopoulos C., van de Velde C.J., Seynaeve C., Hasenburg A., Rea D. et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307(6):590–597. doi: 10.1001/jama.2012.84.
4. Bastiaannet E., Portielje J.E., van de Velde C.J., de Craen A.J., van der Velde S., Kuppen P.J. et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(4):415–423. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0234.
5. Bouchardy C., Rapiti E., Blagojevic S., Vlastos A.T., Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1858–1869. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4208.
6. Schonberg M.A., Marcantonio E.R., Ngo L., Li D., Silliman R.A., McCarthy E.P. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1570–1577. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0472.
7. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. Havlik R.J., Edwards B.K., Yates J.W. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001;285(7):885–892. doi: 10.1001/jama.285.7.885.
8. Allemani C., Storm H., Voogd A.C., Holli K., Izarzugaza I., Torrella-Ramos A. et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EUROCARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer*. 2010;46(9):1528–1536. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.016.
9. Lavelle K., Moran A., Howell A., Bundred N., Campbell M., Todd C. Older women with operable breast cancer are less likely to have surgery. *Br J Surg*. 2007;94(10):1209–1215. doi: 10.1002/bjs.5834.
10. Giordano S.H., Hortobagyi G.N., Kau S.W., Theriault R.L., Bondy M.L. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):783–791. doi: 10.1200/JCO.2005.04.175.
11. Markopoulos C., van de Water W., Putter H., Seynaeve C., Hasenburg A., Rea D. et al. 5015 ORAL Age Specific Competing Mortality in Breast Cancer Patients -a TEAM Study Analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47(1 Suppl.):S334. doi: 10.1016/S0959-8049(11)71457-5.
12. Zulman D.M., Sussman J.B., Chen X., Cigolle C.T., Blaum C.S., Hayward R.A. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2011;26(7):783–790. doi: 10.1007/s11606-010-1629-x.
13. Lewis J.H., Kilgore M.L., Goldman D.P., Trimble E.L., Kaplan R., Montello M.J. et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1383–1389. doi: 10.1200/JCO.2003.08.010.
14. Singh H., Kanapuru B., Smith C., Fashoyin-Aje L., Myers A., Kim G., Pazdur R. FDA analysis of enrollment of older adults in clinical trials for cancer drug registration: a 10-year experience by the U.S. Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):10009–10009. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10009.
15. Markopoulos C., van de Water W. Older patients with breast cancer: is there bias in the treatment they receive? *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(6):321–327. doi: 10.1177/1758834012455684.
16. Fusco D., Allocca E., Villani R., Franza L., Laudisio A., Colloca G. An update in breast cancer management for elderly patients. *Translational Cancer Research*. 2018;7(3):319–328. doi: 10.21037/tcr.2018.03.21.
17. Girre V., Falcou M., Gisselbrecht M., Gridel G., Mosseri V., Bouleuc C. et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):724–730. doi: 10.1093/gerona/63.7.724.
18. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1–2):4–13. doi: 10.3121/cmr.2009.825.
19. Hirama T., Koeffler H.P. Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in the Development of Cancer. *Blood*. 1995;86(3):841–854. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620180.
20. Fry D., Harvey P.J., Keller P.R., Elliott W.L., Meade M., Trachet E. 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542782.
21. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014;33:1890–1903. doi: 10.1038/onc.2013.137.
22. *MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001*. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/?google_referrer=mail.ru.
23. Finn R.S., Dering J., Conklin D., Kalous O., Cohen D.J., Desai A.J. 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. doi: 10.1186/bcr2419.
24. Lamb R., Lehn S., Rogerson L., Clarke R.B., Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle*. 2013;12(15):2384–2394. doi: 10.4161/cc.25403.
25. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
26. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
27. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
28. 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*. 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
29. 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. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
30. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hor-

mone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
31. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
32. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
33. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
34. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. 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(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
35. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
36. Knudsen E.S., Witkiewicz A.K. The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies. *Trends Cancer*. 2017;3(1):39–55. doi: 10.1016/j.trecan.2016.11.006.
37. Battisti N.M.L., De Glas N., Sedrak M.S., Loh K.P., Liposits G., Soto-Perez-de-Celis E. et al. Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918809610. doi: 10.1177/1758835918809610.
38. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S. et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2019;37(36):3475–3483. doi: 10.1200/JCO.18.02217.
39. Tolaney S., Lam A., Mukundan S., Nanda S., Cox J., Barriga S. Abstract P6-15-01: Analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res*. 2017;77(4 Suppl.):P6-15-01-P6-15-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01.
40. Beauchamp R.D., Sheng H.M., Shao J.Y., Thompson E.A., Ko T.C. Intestinal cell cycle regulations. Interactions of cyclin D1, Cdk4, and p21Cip1. *Ann Surg*. 1996;223(5):620–627. doi: 10.1097/00000658-199605000-00018.
41. Goetz M.P., Okera M., Wildiers H., Campone M., Grischke E., Manso L. et al. Abstract P1-19-10: Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in elderly patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+, HER2-) advanced breast cancer: An age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Cancer Res*. 2020;80(4 Suppl.). doi: 10.1158/1538-7445.

Информация об авторах:

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: eikovalenko@mail.ru
Хорошилов Максим Викторович, аспирант отделения химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: fair815@mail.ru
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; кафедра онкологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: eikovalenko@mail.ru
Maxim V. Khoroshilov, Postgraduate Student of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: fair815@mail.ru
Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: artamonovae@mail.ru