

Роль премеаастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности CDK4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания

А.И. Стукань^{1,2✉}, jolie86@bk.ru, А.Ю. Горяинова^{1,2}, Е.В. Лымарь¹, С.В. Шаров^{1,2}, Д.В. Андреев^{1,2}, В.В. Антипова^{1,2}

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

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

Резюме

Влияние на премеаастатическую нишу является весьма перспективной стратегией терапии рака как способ предотвращения формирования метастазов. Обнаружено, что клетки-предшественники из костного мозга и опухолевые клетки, секретирующие биологические соединения, являются ключевыми компонентами в формировании премеаастатической ниши. Главным типом клеток костного мозга в премеаастатических нишах являются миелоидные супрессорные клетки (МСК). При этом именно хроническое воспаление, ассоциированное с опухолью, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, запускающих дифференцировку миелоидных клеток в миелоидные супрессивные клетки. При выходе циркулирующих опухолевых клеток в циркуляторное русло наблюдается их взаимодействие с иммунными клетками, что дополнительно влияет на подготовку премеаастатического очага. В исследованиях показано, что весь спектр иммунных клеток способен влиять на формирование метастаза циркулирующими опухолевыми клетками. Установлено, что эпителиально-мезенхимальный переход с образованием транспортной формы опухолевой клетки связан с функцией белка ZEB1. Его активность регулируется многочисленными сигнальными механизмами на транскрипционном уровне с участием трансформирующего фактора роста β (TGF β), Wnt и Notch. Это ведет к запуску процесса ЭМП на клетках РМЖ. В исследовании Z. Zhang et al. доказано, что блокирование циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) реализуется снижением стабильности протеина ZEB1, что препятствует метастазированию при РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Более того, деубиквитиназа USP51 идентифицирована как мишень циклин-зависимых киназ CDK4/6. На молекулярном уровне CDK4/6 фосфорилируют и активируют USP51, которая затем влияет на деубиквитинирование и стабилизацию ZEB1. Также продемонстрирована позитивная корреляция между экспрессией p-RB (индикатора активности CDK4/6), p-USP51 и ZEB1 в образцах РМЖ. Таким образом, ось CDK4/6-USP51-ZEB1 может играть ключевую роль в метастазировании РМЖ. На клетках РМЖ было показано, что ингибирование CDK4/6 повышало экспрессию E-cadherin, однако снижало экспрессию мезенхимальных маркеров, снижая миграционную способность и инвазивность клеточных линий РМЖ. Подобное биологическое действие также может служить объяснением клинической эффективности CDK4/6-ингибирования абемациклибом в ранних линиях терапии метастатического РМЖ, а также в составе адьювантной комбинированной гормонотерапии в отношении профилактики метастатического поражения у больных с высоким риском рецидива и прогрессирования процесса в исследовании MONARCH E. Кроме этого, в исследованиях CDK4/6-ингибиторов при РМЖ не обнаружены предикторы ответа, и остается невыясненным, влияет ли очаг метастаза на эффективность этой группы препаратов. На примере клинических случаев показано, что абемациклиб демонстрирует клиническую эффективность в отношении всех очагов метастатического поражения.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатический очаг, премеаастатическая ниша, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, эпителиально-мезенхимальный переход, циркулирующие опухолевые клетки

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Андреев Д.В., Антипова В.В. Роль премеаастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности CDK4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(20):25–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-25-34>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of pre-metastatic niche in organ specificity of breast cancer metastasis. Influence on metastatic potential as a basis for CDK4/6-inhibition efficacy in early therapy of disseminated hormone-receptor-positive disease

Anastasia I. Stukan^{1,2}✉, jolie86@bk.ru, Alla Yu. Goryainova^{1,2}, Elena V. Lymar¹, Sergey V. Sharov^{1,2}, Dmitriy V. Andreev^{1,2}, Viktoriya V. Antipova^{1,2}

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

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

Abstract

Influencing the pre-metastatic niche is a very perspective cancer treatment strategy in order of preventing metastases formation. It was found that bone marrow progenitor cells and tumor cells secreting biological compounds are key components in the formation of the pre-metastatic niche. Myeloid suppressor cells (MSCs) are the main type of bone marrow cells in pre-metastatic niches. At the same time, tumor-associated chronic inflammation induces the expression of proinflammatory cytokines triggering myeloid cells differentiation into myeloid suppressor cells. When circulating tumor cells enter the circulatory channel, their interaction with immune cells is observed, which additionally influences the pre-metastatic site preparation. Studies have shown that the entire spectrum of immune cells is capable of influencing the metastasis formation by circulating tumor cells. The epithelial-mesenchymal transition with the tumor cell transporting form appearance was found to be related to the function of the ZEB1 protein. Its activity is regulated by numerous signaling mechanisms at the transcriptional level, including TGFβ, Wnt and Notch. This initiates epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. Zhang Z. et al. proved that CDK4/6 blocking leads ZEB1 protein stability decreasing, preventing metastasis in breast cancer *in vitro* and *in vivo*. Moreover, USP51 deubiquitinase has been identified as a target of cyclin-dependent 4/6 kinases. At the molecular level, CDK4/6 phosphorylate and activates USP51, which then influences ZEB1 deubiquitination and stabilization. A positive correlation was demonstrated between the expression of p-RB (an indicator of CDK4/6 activity), p-USP51 and ZEB1 in breast cancer samples. Thus, the CDK4/6-USP51-ZEB1 axis may play a key role in the metastasis of breast cancer. In breast cancer cells, inhibition of CDK4/6 was shown to increase the expression of E-cadherin but decrease the expression of mesenchymal markers, reducing the migratory ability and invasiveness of breast cancer cell lines. This biological effect may also explain the clinical efficacy of the CDK4/6 inhibitor Abemaciclib in early-line therapy of metastatic breast cancer as well as in adjuvant combination hormone therapy for the prevention of metastatic lesions in patients at high risk of recurrence and progression in the MONARCH E study. Besides, there were no response predictors evaluated in trials investigating CDK4/6 in breast cancer treatment and it is unknown if there any differences in treatment response according to the metastatic site. The clinical cases demonstrate abemaciclib clinical efficacy in metastatic breast cancer treatment regardless of metastatic site.

Keywords: breast cancer, metastatic focus, pre-metastatic niche, CDK4/6-inhibitors, abemaciclib, epithelial-mesenchymal transition, circulating tumor cells

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Andreev D.V., Antipova V.V. Role of pre-metastatic niche in organ specificity of breast cancer metastasis. Influence on metastatic potential as a basis for CDK4/6-inhibition efficacy in early therapy of disseminated hormone-receptor-positive disease. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(20):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-25-34>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Свойство избирательности метастатического поражения органов при раке молочной железы (PMЖ) регулируется способностью циркулирующих опухолевых клеток к выживанию, прикреплению к эндотелию и зависит от строения сосудистой сети метастатического очага и предопухолевой ниши. Предполагается что опухолевые клетки PMЖ демонстрируют различное поведение в зависимости от микроокружения опухоли. Именно поэтому молекулярный анализ циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) весьма интересен для понимания органоспецифичности метастатического поражения и разработки таргетной терапии для профилактики формирования

метастаза [1]. В настоящее время широко обсуждается именно роль микроокружения в формировании метастазов, что имеет определенную связь с генетическими и эпигенетическими характеристиками опухолевой клетки [2, 3]. Ключевым звеном в формировании опухолевого метастаза является экстравазация ЦОК в орган-мишень и их адаптация к новым условиям. Именно поэтому взаимодействия между диссеминированными опухолевыми клетками и средой органа-мишени являются определяющими в реализации метастаза и его росте. Показано, что клетки первичной опухоли управляют метастатическим процессом путем секреции биологических соединений, мобилизацией и рекрутированием различных типов клеток в претастатические сайты. Также опухолевые клет-

ки нарушают экспрессию матриксных протеинов и организацию экстрацеллюлярного матрикса в органах поражения. Все эти изменения помогают в создании т.н. преметастатической ниши (ПМН), подходящей для внедрения метастазирующих опухолевых клеток.

ПРЕМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ НИША В ОРГАНОСПЕЦИФИЧНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗА

Концепция ПМН была предложена в 2005 г. доктором D. Lyden [4]. С тех пор влияние на ПМН для предотвращения формирования метастазов является весьма перспективной стратегией терапии рака. Тем не менее многое остается неизвестным о роли предикторов специфичности органа метастатического поражения. Возможно, клетки-предшественники из костного мозга и опухолевые клетки, секретирующие биологические соединения, являются ключевыми компонентами в формировании преметастатической ниши. Главным типом клеток костного мозга в преметастатических нишах являются миелоидные супрессорные клетки (МСК). Установлено, что хроническое воспаление, ассоциированное с опухолью, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, запускающих дифференцировку миелоидных клеток в миелоидные супрессивные клетки. Миелоидные супрессорные клетки представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток и включают макрофаги, гранулоциты, нейтрофилы и дендритные клетки. Показано, что в опухолевом микроокружении МСК ингибируют пролиферацию и активность Т-киллеров, промотируют ангиогенез и повышают выживаемость клетки, приводя к опухолевой инвазии и метастазированию [5]. Кроме рекрутированных МСК стромальный компонент ПМН включает фибробласты, эндотелиальные клетки и экстрацеллюлярный матрикс. Растворимые факторы первичной опухоли – цитокины, хемокины, факторы роста и внеклеточные везикулы – играют важнейшую роль в подготовке органа-мишени к формированию преметастатической ниши [6]. Опухолевые провоспалительные цитокины привлекают регуляторные и супрессивные иммунные клетки в преметастатические очаги для реализации и формирования локальной среды. Таким образом, вероятно, формирование метастатического очага включает эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток для возможности выхода в сосудистое русло и приобретения фенотипа ЦОК. Далее ЦОК непосредственно в органе-мишени ввиду сложных взаимодействий претерпевает обратный мезенхимально-эпителиальный переход под влиянием окружающей среды органа-мишени.

На ксенографтной модели клеток РМЖ линии MDA-MB-231 показано, что опухолевые клетки индуцируют рекрутирование CD11b-позитивных иммунных супрессивных миелоидных клеток в преметастатический очаг в легких путем секреции лизил оксидазы (LOX). Гипоксия в первичной опухоли РМЖ также способна индуцировать накопление CD11b+/Ly6Cmed/Ly6G+ миелоидных клеток и редуцировать способность натуральных килле-

ров (НК-клеток) к цитотоксичности в преметастатической нише легкого. Более того, рекрутирование функциональных моноцитов/макрофагов при коагуляции, опосредованной тканевым фактором, является обязательным условием для выживания метастатической клетки и формирования преметастатической ниши в легком [7]. Также при выходе ЦОК в циркуляторное русло наблюдается их взаимодействие с иммунными клетками, что дополнительно влияет на подготовку преметастатического очага. В исследованиях показано, что нейтрофилы могут способствовать формированию метастазов циркулирующими опухолевыми клетками. В ответ на воспаление нейтрофилы высвобождают своеобразные «ловушки» (neutrophil extracellular traps (NETs)), которые захватывают ЦОК и формируют микрометастаз [8]. К тому же сами метастатические клетки РМЖ также промотируют ЦОК первичной опухоли создавать NETs и поддерживать колонизацию легких [9]. Однако нейтрофилы, захваченные метастатическими опухолевыми клетками, ингибируют отсева в легкие путем генерации H₂O₂ при активации секретруемым хемокином CCL2 (chemokine ligand 2). Это может быть связано с поляризацией нейтрофилов (N1 и N2), которые регулируются специфическими опухолевыми факторами, такими как TGFβ. При изучении рака легкого показано, что нейтрофилы промотируют метастазы в печени путем нейтрофильно-макрофагальных взаимодействий hage-1 (Mac-1) с внутриклеточной адгезионной молекулой 1 в ЦОК, а также путем влияний прикрепленных нейтрофилов на ЦОК [7]. Однако окончательно роль нейтрофилов в метастазировании РМЖ не установлена. Т-лимфоциты также участвуют в регуляции органотропности метастазов. Показано, что gamma delta (γδ) Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17, активируют экспансию и поляризацию нейтрофилов. Это, в свою очередь, супрессирует цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и приводит к образованию метастазов в легкие [10]. Экспрессируемая Т-клетками пролигидроксилаза модулирует микроокружение в легких, способствуя их колонизации и формированию метастазов путем снижения Т-хелперных функций, индуцируя активацию Т-регуляторных лимфоцитов и снижая активность CD8+ Т-лимфоцитов [11]. Более того, Т-регуляторные лимфоциты, экспрессирующие CCR4, необходимы для формирования метастазов в легких, ввиду прямого элиминирования опухоль-супрессирующих НК-клеток с помощью beta-галактозид-связывающего протеина [7].

При формировании костных метастазов РМЖ опухоль-специфические Т-лимфоциты, экспрессирующие RANKL, индуцируют образование преметастатических остеолитических костных очагов и способствуют появлению метастазов [12]. Регуляторные В-клетки РМЖ способствуют образованию метастазов в легких путем конверсии CD4+ Т-лимфоцитов в иммуносупрессивные T-reg клетки [13]. При этом блокирование дифференцировки макрофагов в M2-фенотип под влиянием ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) снижало возможность образовывать метастазы в легкие в эксперименте [14]. Для костных метастазов РМЖ в клинических исследованиях и на мышинных

моделях показано, что молчание сигнального пути регуляторного фактора интерферона (IFN, regulatory factor Irf7) при РМЖ промотирует образование костных метастазов путем уклонения от иммунного надзора [15].

ИНГИБИРОВАНИЕ CDK 4/6 КАК СТРАТЕГИЯ БЛОКИРОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ОБРАЗОВАНИЯ ТРАНСПОРТНОЙ ФОРМЫ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ – ЦОК

Во многих исследованиях показано, что эпителиально-мезенхимальный переход с образованием транспортной формы опухолевой клетки и субстрата метастатического поражения – ЦОК – связан с функцией белка ZEB1. Его активность регулируется многочисленными сигнальными путями на транскрипционном уровне, такими как (TGFB), Wnt и Notch [16, 17]. К примеру, субъединица p65 ядерного фактора κ B (NF- κ B) способна активировать транскрипцию ZEB1 путем связывания с его промотором. Это ведет к запуску процесса ЭМП на клетках РМЖ линии MCF-10A [17]. В исследованиях показано, что убиквитин-конъюгированный фермент E2 C (UBE2C) функционирует как онкоген, промотирующий ЭМП путем прямого влияния на 5'-UTR транскрипт, кодирующий ZEB1 [18]. В дополнение к этому, экспрессия ZEB1 регулируется разнообразными микроРНК на посттранскрипционном уровне [19–21]. Установлено, что семейство микроРНК miR-200 (miR-141, miR-200a и miR-200c) усиливает деградацию мРНК ZEB1 путем прямого связывания 3'-UTR. Это проявляется в формировании различных опухолевых фенотипов, таких как стволовые опухолевые клетки и формирующие метастазы опухолевые клетки [17, 21]. Лишь в нескольких исследованиях выявлены механизмы посттрансляционной модификации ZEB1. Исследователи W. Chen et al. обнаружили, что убиквитиновая лигаза Siah снижала стабильность протеина ZEB1 с участием убиквитин-протеасомного механизма, что оказывало эффект на процесс ЭМП в клетках рака [22]. Более того, показано, что гиперактивация мутированной киназы атаксии-телеангиэктазии (ATM) фосфорилирует и стабилизирует ZEB1 в ответ на повреждение ДНК в радиорезистентных клетках РМЖ [23]. Вероятно, снижение экспрессии ZEB1 путем посттрансляционных влияний ляжет в основу стратегий преодоления метастазирования и резистентности к терапии при онкологическом процессе.

Деубиквитирующие ферменты являются ключевыми компонентами убиквитин-протеасомной системы (UPS), которая удаляет убиквитиновые цепочки с их протеиновых субстратов [24]. Накоплены данные о дисфункции DUBs при различных патологиях, в т.ч. при метастатическом онкологическом процессе [17, 25, 26]. Таким образом, DUBs могут выступать мишенью в метастатическом каскаде при раке. В исследовании Z. Zhang et al. доказано, что блокирование CDK 4/6 реализуется снижением стабильности протеина ZEB1, что препятствует метастазированию при РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Более того, деубиквитиназа USP51 идентифицирована как мишень циклин-зависимых киназ CDK 4/6. На молекулярном уровне CDK

4/6 фосфорилирует и активирует USP51, которая затем влияет на деубиквитинирование и стабилизацию ZEB1.

Также продемонстрирована позитивная корреляция между экспрессией p-RB (индикатора активности CDK4/6), p-USP51 и ZEB1 в образцах РМЖ. Таким образом, ось CDK 4/6-USP51-ZEB1 может играть ключевую роль в метастазировании РМЖ. Именно на этом предположении могут разрабатываться терапевтические стратегии терапии метастатических опухолей. На клетках РМЖ было показано, что ингибирование CDK 4/6 повышало экспрессию E-cadherin, однако снижало экспрессию виментина и N-cadherin (мезенхимальных маркеров). При этом наблюдалось ингибирование миграционной способности и инвазивности на клеточных линиях РМЖ MDA-MB-231 и SUM-159. Также изучена способность CDK4/6-ингибиторов блокировать метастазирование клеток опухоли на ксенографтах метастатических моделей РМЖ. Однако стоит отметить, что эти эффекты ослаблялись восстановлением экспрессии ZEB1 [17].

ЕСТЬ ЛИ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ CDK 4/6-ИНГИБИТОРА АБЕМАЦИКЛИБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОЧАГА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РМЖ?

Комбинация эндокринотерапии (ЭТ) с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 демонстрирует существенную эффективность в отношении контроля над метастатическим гормон-рецептор-положительным, HER2негативным РМЖ. Эта стратегия является предпочтительной в ранних линиях терапии метастатического процесса и может быть использована даже в случае висцерального криза, включая метастазы в печени и легкие. Однако это оправдано в случае отсутствия резистентности к гормонотерапии и без необходимости быстрого достижения контроля над заболеванием при висцеральном кризе [27–30]. В исследовании MONARCH-2 с включением 669 больных мРМЖ показано, что добавление абемациклиба к фульвестранту существенно повышает эффективность терапии, независимо от менопаузального статуса в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p < 0.001$) при медиане наблюдения 19,5 мес. [31]. Обновленные данные при медиане наблюдения 47,7 мес. показали, что добавление абемациклиба связано со снижением риска смерти на 24% (медиана ОВ = 46,7 против 37,3 мес.; HR = 0,757 [95% ДИ = 0,606–0,945], $p = 0,01$) [32]. Также промежуточные анализы исследования 3 фазы MONARCHplus показало, что применение абемациклиба в когорте китайских больных в постменопаузе с мГР+/HER2– РМЖ связано с преимуществом ВБП, что согласовывается с данными MONARCH-2 и MONARCH-3. Среди участников исследования ($n = 306$) применение абемациклиба с ЭТ в качестве 1-й линии было связано с увеличением ВБП (медиана не достигнута в сравнении с 14,73 мес. в случае применения гормонотерапии); HR = 0,499 [95% ДИ = 0,346–0,719]) [30]. У больных с резистентностью к эндокринотерапии ($n = 157$) применение абемациклиба в комбинации

с фульвестрантом при прогрессировании на эндокринотерапии также коррелировало с увеличением ВБП (медиана 11,47 в сравнении 5,59 мес. в случае применения фульвестранта) (HR = 0,376 [95% ДИ = 0,240–0,588]) [33].

В подгрупповых анализах клинических исследований выигрыш в показателях выживаемости в случае использования комбинированной терапии не зависел от возраста, органа поражения (при включении в исследование), предшествующей гормонотерапии, времени без проявления заболевания, общесоматического статуса, наличия только костного поражения, предшествующей химиотерапии и гистологических характеристик опухоли. Подгрупповой анализ эффективности комбинации эндокринотерапии совместно с CDK 4/6-ингибитором абемациклибом в исследованиях MONARCH 2 и 3 показал, что пациенты с плохим прогнозом – метастазы в печени, отсутствие экспрессии прогестерона, низкой степени дифференцировки и коротким периодом до прогрессирования – также выигрывали от добавления препарата к ЭТ [34].

Кроме этого известны результаты анализа клинического исследования 3-й фазы MONARCHЕ. Изучена эффективность комбинированной гормонотерапии с абемациклибом, в сравнении со стандартной гормонотерапией у больных ГР-позитивным HER2neu-негативным РМЖ, при наличии неблагоприятных факторов прогноза в отношении безрецидивной выживаемости. Ко вторичным точкам относилась выживаемость без отдаленного метастазирования, общая выживаемость и оценка безопасности. Включено 5637 пациентов, из которых 43,5% были в пременопаузе и 56,5% – в постменопаузе. Комбинированная гормонотерапия продемонстрировала эффективность в отношении выживаемости без прогрессирования в сравнении с адъювантной гормонотерапией ($p < 0,01$; HR 0,75; 95% ДИ, 0,60–0,93). При этом 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,2% против 88,7% соответственно [35, 36].

Далее будет рассмотрено клиническое течение гормон-рецептор-позитивного HER2neu-негативного РМЖ и эффективность CDK 4/6-ингибирования абемациклибом в ранней линии терапии заболевания с различными вариантами метастатического поражения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ И ПЕЧЕНЬ

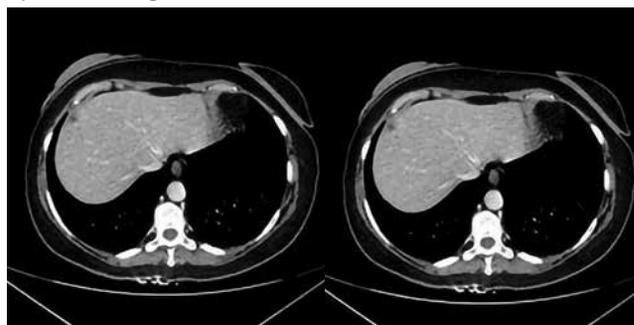
Пациентка, 1965 г.р., считает себя больной с 2019 г., когда самостоятельно обнаружила опухоль в правой молочной железе. По результатам маммографии было обнаружено образование правой молочной железы размером 2,5 x 2,7 см. При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлены. По результатам УЗИ метастатический процесс в органах брюшной полости не обнаружен. Выполнена трепан-биопсия образования. ПГИ: умеренно-дифференцированная карцинома молочной железы неспецифического типа, ER+, PR+, Her 2 neu отр, Ki 67– 15%, люминальный А-подтип. В июле 2019 г. выполнено оперативное лечение – радикальная мастэктомия. Гистологически – умеренно-дифференцированная карци-

нома молочной железы неспецифического типа, в 13 из 17 лимфоузлах метастазы карциномы. От проведения химиотерапии пациентка отказалась. Проведена послеоперационная лучевая терапия (ДЛТ). В сентябре 2019 г. назначена гормонотерапия ингибитором ароматазы летрозолом 1 мг/сут ГМ и остеомодифицирующим агентом (ОМА) деносуабом 120 мг 1 раз в 28 дней. Выполнено облучение малого таза с целью овариальной супрессии. По КТ головного мозга (ГМ), органов грудной клетки, ОГК, брюшной полости (ОБП), малого таза (ОМТ) в марте 2019 г. выявлен диссеминированный костный мтс-процесс со склеротизацией. Послелучевые изменения в правом легком. Патологии головного мозга не обнаружено.

При КТ ОГК, ОБП, ОМТ, выполненном в сентябре 2020 г., отмечены возникшие в динамике метастазы в печени. Стабильный диссеминированный костный метастатический процесс со склеротизацией. Выполнен анализ на мутацию PIK3CA методом ПЦР с отрицательным результатом. Назначена комбинированная терапия второй линии фульвестрант совместно с абемациклибом 300 мг/сут. Ввиду пременопаузальных уровней гормонов назначены аЛГРГ. При контрольном обследовании по КТ в декабре 2020 г. отмечена стабилизация по критериям RECIST 1.1. МРТ печени от 14.07.2021 г. показало мультифокальное поражение печени – стабильная картина. На момент среза данных пациентка получает комбинированную гормонотерапию фульвестрантом совместно с абемациклибом со стабилизацией процесса с декабря 2020 г. в течение 12 мес. (рис. 1, рис. 2).

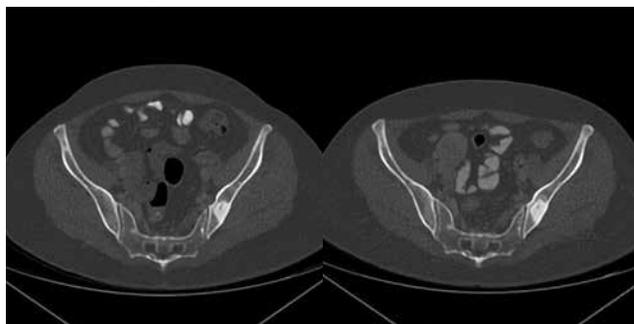
● **Рисунок 1.** Динамика мтс-очага в печени по КТ от 24.09.2020 и 28.12.2020

● **Figure 1.** CT images (24.09.2020 and 28.12.2020) show dynamic changes in the mts focus in the liver



● **Рисунок 2.** Динамика костных метастатических очагов по КТ от 24.09.2020 и 28.12.2020

● **Figure 2.** CT images (24.09.2020 and 28.12.2020) show dynamic changes in the bone metastatic foci



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2: РМЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Пациентка, 1961 г.р., считает себя больной с августа 2020 г., когда самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. При обследовании выполнено УЗИ молочных желез, где выявлено узловое образование правой молочной железы размером 3,5 см и увеличение подмышечных лимфоузлов справа размером 1,5 см. Результаты маммографии: округлые мягкотканые тени, фиброзно-кистозная мастопатия. Трепанобиопсия правой молочной железы. ПГИ: инфильтрирующая неспецифированная карцинома. ER-100%, PR-отр., Her 2 neu-отр., Ki-67 – 5%. Люминальный В – тип. По результатам МРТ грудного отдела позвоночника обнаружены очаговые образования тел Th6 (предположительно, вторичного литического характера). В сентябре 2020 г. выполнены КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ с контрастированием – выявлены метатуберкулезные изменения правого легкого, распространенный литический костный метастатический процесс. Ввиду высокого риска остеогенных осложнений проведено 4 цикла полихимиотерапии (эпирубицин + циклофосфан) на фоне ОМА золедроновой кислотой (4 мг в/в ежемесячно). С паллиативной целью назначена лучевая терапия костных метастазов (СОД 30 Гр). По результатам КТ ОГК, ОБП, ОМТ в декабре 2020 г. отмечена положительная динамика образования правой молочной железы. Метатуберкулезные изменения правого легкого. Стеатогепатоз. Распространенный полифокальный литический костный метастатический процесс скелета – без динамики. Назначена комбинированная гормонотерапия совместно с абемациклибом (300 мг/сут). При контрольном осмотре по КТ головного мозга, ОГК, ОБП, ОМТ в апреле 2021 г. отмечена положительная динамика blastомы правой молочной железы. Распространенный костный литический мтс-процесс – без динамики. В апреле 2021 г. проведен 1 курс радионуклидной терапии Sm-153, оксифор. По КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ в июне 2021 г. обнаружена возникшая в динамике консолидация в легких с вероятным поствоспалительным характером. Стабилизация костного метастатического процесса. Метатуберкулезные изменения правого легкого. На момент среза данных получает комбинированную гормонотерапию летрозолом (1 мг/сут) совместно

с абемациклибом (300 мг/сут) в 1-й линии эндокринотерапии после применения химиотерапевтического режима со стабилизацией процесса и отсутствием болевого синдрома с декабря 2020 г. в течение 9 мес. (рис. 3, рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ И БРЮШИНУ

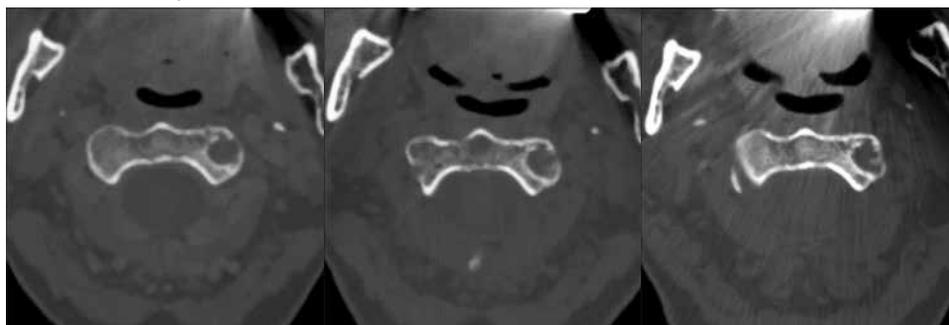
Пациентка, 1946 г.р., считает себя больной с 2004 г., когда по причине рака левой молочной железы была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену. Гистологически – инфильтративный дольковый рак скirroзного строения G2, в 7-ми л/узлах, мтс нет.

Проведен курс ДГТ СОД 45 Гр, затем 6 курсов ПХТ CMF. Принимала тамоксифен в течение 6 лет. В 2016 г. выявлен метастаз недифференцированного рака в печень. ЭР 40%, PR 30%, Her2neu – отрицательно, Ki-67 – 5%. Выполнена чрескожная радиочастотная абляция метастаза в печени под контролем УЗИ. Затем проведено 6 курсов химиотерапии АС. В последующем получала ингибиторы ароматазы анастрозол. По результатам обследований данных о прогрессировании не получено. В июле 2020 г. выполнила ПЭТ/КТ, где были выявлены:

- инфильтрация большого сальника без гиперфиксации РФП, не исключен метаболически неактивный канцероматоз брюшной полости, S IV печени гиподенсивное очаговое образование с повышенным уровнем захвата РФП (возможно, вторичного генеза) и ФДГ-негативное гиподенсивное образование (состояние после РЧА);

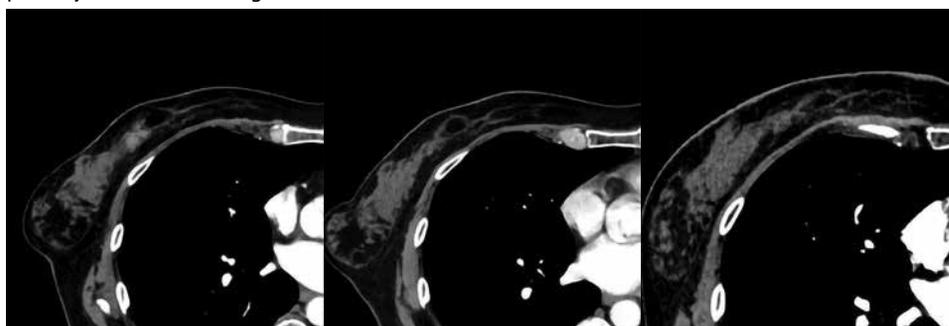
● **Рисунок 3.** Распространенный полифокальный литический костный метастатический процесс скелета по КТ от 01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021

● **Figure 3.** CT images (01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021) show an advanced polyfocal lytic bone metastatic process in the skeleton



● **Рисунок 4.** Динамика первичной опухоли правой молочной железы по КТ от 01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021

● **Figure 4.** CT images (12.01.2021, 20.04.2021, 20.07.2021) show dynamic changes in the primary tumour in the right breast



■ очаговые уплотнения в левом легком прежних размеров без видимой метаболической активности, рекомендован КТ-контроль. С июля 2020 г. назначена комбинированная гормонотерапия фульвестрантом с абемациклибом (300 мг/сут).

При обследовании в октябре 2020 г. по ПЭТ/КТ от 16.11.2020 г., в сравнении с ПЭТ/КТ от 27.07.2020 г., определяются:

■ инфильтрация большого сальника без гиперфиксации РФП, не исключен метаболически неактивный канцероматоз брюшной полости;

■ в S IV печени сохраняются гиподенсивное очаговое образование с повышенным уровнем захвата РФП (возможно, вторичного генеза) и ФДГ-негативное гиподенсивное образование (состояние после РЧА);

■ очаговые уплотнения в левом легком прежних размеров без видимой метаболической активности, рекомендован КТ контроль.

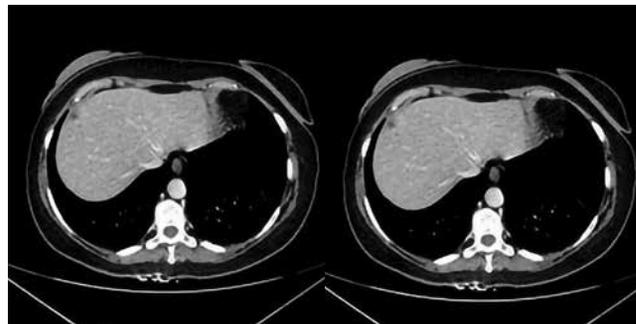
По КТ ОГК, ОБП, ОМТ в марте 2021 г. выявлены диффузно-сетчатые изменения большого сальника (вероятно, обусловлены перитонеальными изменениями), на КТ от 09.10.2020 г. – с минимальным тазовым гидроперитонеумом при данном исследовании регрессии последнего (КТ от 04.03.2021 и 24.06.2021). При выполнении ПЭТ/КТ с ФДГ в марте и июне 2021 г. отмечается положительная динамика в виде отсутствия патологической фиксации РФП в гиподенсном образовании правой доли печени. Отмечен частичный ответ по таргетным очагам. На момент среза данных получает комбинированную гормонотерапию 2 линии фульвестрантом совместно с абемациклибом после химиотерапии 1-й линии с частичным ответом с декабря 2020 г. в течение 16 мес. (рис. 5, рис. 6).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4: РМЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

У пациентки, 1957 г.р., рак молочной железы T2 N0 M0 был установлен в 1996 г. Проведено комплексное лечение с преоперационной ДЛТ. В адьювантном режиме назначена ПХТ по схеме CMF. В 2019 г. выявлен рецидив в области послеоперационного рубца. Выполнено хирургическое лечение с последующим назначением 4 курсов ХТ (АС). В дальнейшем получала ингибиторы ароматазы. В феврале 2021 г. при контрольном обследовании выполнено КТ головного мозга, ОГК, ОБП, ОМТ, где выявлены метастатическое поражение печени и фибротические изменения легких поствоспалительного характера. Выполнена биопсия метастаза в печени. ПГИ: морфологическая картина и иммунофенотип соответствует метастазу карциномы молочной железы. ЭР 100%, ПР 70%, HER2/neu 1+ Ki-67 – 20%. Люминальный А подтип. С февраля 2021 г. назначена 2-я линия комбинированной гормонотерапия фульвестрантом совместно абемациклибом. В апреле 2021 г. по КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ отмечаются метастазы печени с кистозной (предположительно, некротической) трансформацией в центральных отделах большинства очагов и нарастающей перифокальной реакцией, прилежащей к очагам

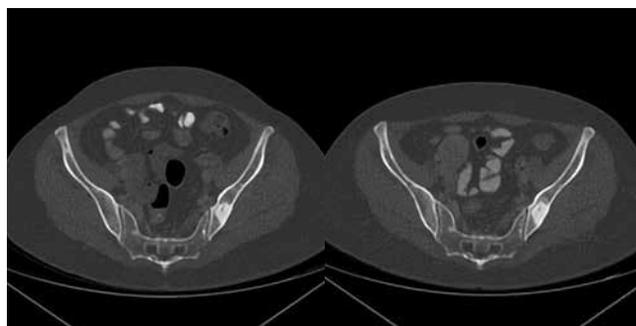
● **Рисунок 5.** В S IV печени сохраняются гиподенсивное очаговое образование, гиподенсивное образование (состояние после РЧА) по КТ от 04.03.2021 и 24.06.2021

● **Figure 5.** CT images (04.03.2021 and 24.06.2021) show a hypodense mass lesion, hypodense lesion (state after RFA) preserved in the S IV liver



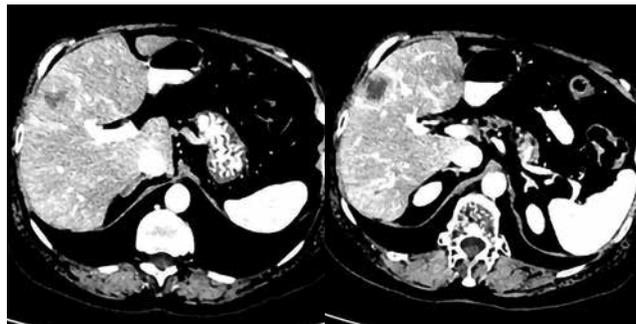
● **Рисунок 6.** Диффузно-сетчатые изменения большого сальника (вероятно, обусловлены перитонеальными изменениями), на КТ от 09.10.2020 – с минимальным тазовым гидроперитонеумом при данном исследовании регрессии последнего (КТ от 04.03.2021 и 24.06.2021)

● **Figure 6.** CT images (10.09.2020) show diffuse-reticular changes in the greater omentum (probably due to peritoneal changes) with minimal pelvic hydroperitoneum in this examination of the regression of the latter (CT images dated 03.04.2021 and 24.06.2021)



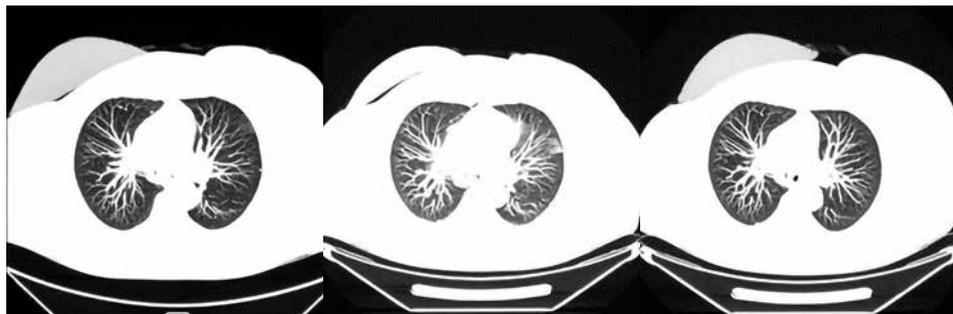
● **Рисунок 7.** Динамика метастазов в печени по КТ от 19.02.2021 и 29.06.2021

● **Figure 7.** CT images (19.02.2021 and 29.06.2021) show dynamic changes in the metastases in the liver



паренхимы печени. По критериям RECIST 1.1 – стабилизация. По КТ ОГК, ОБП, МТ в июне 2021 г. – частичный ответ по критериям RECIST 1.1 (уменьшение таргетных очагов на 34%). На момент среза данных пациентка получает комбинированную гормонотерапию 2-й линии: фульвестрант совместно с абемациклибом со стабилизацией процесса с декабря 2020 г. в течение 7 мес. (рис. 7).

- **Рисунок 8.** Стабильные очаговые образования в S9 и многочисленных очаговых образований в обоих легких по КТ от 18.05.2020, 24.09.2021, 28.01.2021
- **Figure 8.** CT images (18.05.2020, 24.09.2021, 28.01.2021) show stable focal lesions in S9 and numerous focal lesions in both lungs



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ И КОСТИ

Пациентка, 1965 г.р., считает себя больной с 2018 г. Самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. Выполнено обследование, установлен диагноз рак правой молочной железы T4N0M0 III B st. Проведено комплексное лечение. Выполнено КТ ОГК, ОБП, МТ – выявлен диссеминированный литический костный опухолевый процесс. Назначены ингибиторы ароматазы по м/ж. Далее при контрольном осмотре выявлено прогрессирование. По КТ в мае 2020 г. обнаружено появление многочисленных очаговых образований в обоих легких, соответствующих метастазам. Стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины и подвздошных костей. С мая 2021 г. назначена 2-я линия комбинированной гормонотерапия фульвестрантом совместно с абемациклибом. При контрольном осмотре в августе 2020 г. по КТ возник в динамике правосторонний тромбоз нижнедолевой артерии, отмечена положительная динамика тромбоза легочной артерии, уменьшение размеров многочисленных очаговых образований в обоих легких, стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины и подвздошных костей. По критериям RECIST 1.1 – стабилизация процесса по таргетным очагам. По КТ ОГК в октябре 2020 г. выявлена положительная динамика правостороннего тромбоза нижнедолевой ветви легочной артерии с регрессией в A10A9 сегментах справа на фоне антикоагулянтной терапии. Стабильные очаговые образования в S9 и многочисленных очаговых образований в обоих легких. Стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины. Терапия продолжена. При промежуточных обследованиях сохраняется стабилизация заболевания. На момент среза данных по КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ, ГМ в сентябре 2021 г. – сохраняется стабилизация процесса по таргетным очагам, пациентка имеет удовлетворительное качество жизни и отсутствие болевого синдрома (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последнее десятилетие ознаменовалось существенными успехами в понимании биологии метастатического опухолевого процесса. Эти данные открыли специфичные механизмы формирования первичной опухоли и формирования

метастатического поражения. Известно, что микроокружение опухоли является значимым регулятором поведения опухолевой клетки, в то время как премеастатическая ниша характеризуется весьма специфичной средой. Однако, вероятно, процесс формирования метастатического очага является итогом сложного взаимодействия опухолевой клетки и премеастатической ниши. Очевидно, что циркулирующие опухо-

левые клетки являются перспективной мишенью лекарственной терапии, и необходима идентификация их фенотипа для разработки стратегий лечения. Тем не менее в реализации метастаза огромное значение приобретают сложные взаимодействия ЦОК клетки с премеастатической нишей. Это сопровождается изменением ее фенотипа под влиянием цитокинов. Именно процессы эпителиально-мезенхимального и обратного, мезенхимально-эпителиального, переходов привлекают внимание исследователей во всем мире. Кроме этого, появляются данные о дополнительных механизмах влияния зарегистрированных онкологических препаратов, которые *in vitro* и *in vivo* демонстрируют эффективность в отношении способности опухолевой клетки к реализации метастатического фенотипа.

Исходя из данных клинических исследований, остается непонятным, какие биомаркеры могут служить предиктором длительной эффективности терапии CDK 4/6-ингибиторами в отношении метастатического процесса, и есть ли различия в результатах лечения в зависимости от локализации метастазов. В биологических работах показано, что ингибиторы циклин-зависимых киназ, вероятно, способны не только вызывать сенесцентность опухолевых клеток, модулировать микроокружение опухоли, но также влиять на эпителиально-мезенхимальный переход и формирование фенотипа метастазирующей клетки (ЦОК). На этом может быть основана их эффективность в отношении различных метастатических очагов при РМЖ, что может быть обусловлено влиянием на механизмы метастатического процесса. Подобное биологическое действие также может служить объяснением эффективности CDK 4/6-ингибирования абемациклибом в составе адьювантной комбинированной гормонотерапии в отношении профилактики метастатического поражения. На примере клинических случаев с различными очагами метастазирования показано, что абемациклиб демонстрирует эффективность на ранних линиях терапии при разных метастазах. Тем не менее непосредственные результаты лечения с объективным ответом лучше при метастазах в печени и сальнике, первичной опухоли, в то время как при костных метастазах отмечена их склеротизация и отсутствие появления новых костных очагов. При метастатическом поражении легких препарат продемонстрировал стабилизацию заболевания. 

Поступила / Received 28.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 21.10.2021

- Baccelli I., Schneeweiss A., Riethdorf S., Stenzinger A., Schillert A., Vogel V. et al. Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nat Biotechnol.* 2013;31(6):539–544. <https://doi.org/10.1038/nbt.2576>.
- Vanharanta S., Massagué J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell.* 2013;24(4):410–421. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.007>.
- Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):239–252. <https://doi.org/10.1038/nrc2618>.
- Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C. et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature.* 2005;438(7069):820–827. <https://doi.org/10.1038/nature04186>.
- Law A.M.K., Valdes-Mora F., Gallego-Ortega D. Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer. *Cells.* 2020;9(3):561. <https://doi.org/10.3390/cells9030561>.
- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(1):11–22. <https://doi.org/10.1038/nrc1252>.
- Chen W., Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0047-0>.
- Najmeh S., Cools-Lartigue J., Rayes R., Gowing S., Vourtzoumis P., Bourdeau F. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β 1-integrin mediated interactions. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2321–2330. <https://doi.org/10.1002/ijc.30635>.
- Wculek S.K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature.* 2015;528(7582):413–417. <https://doi.org/10.1038/nature16140>.
- Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hauet C.S. et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2015;522(7556):345–348. <https://doi.org/10.1038/nature14282>.
- Clever D., Roychoudhuri R., Constantinides M.G., Askenase M.H., Sukumar M., Klebanoff C.A. et al. Oxygen Sensing by T Cells Establishes an Immunologically Tolerant Metastatic Niche. *Cell.* 2016;166(5):1117–1131.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.032>.
- Monteiro A.C., Leal A.C., Gonçalves-Silva T., Mercadante A.C.T., Kestelman F., Chaves S.B. et al. T cells induce pre-metastatic osteolytic disease and help bone metastases establishment in a mouse model of metastatic breast cancer. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e68171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068171>.
- Olkhanud P.B., Damdinsuren B., Bodogai M., Gress R.E., Sen R., Wejksza K. et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2011;71(10):3505–3515. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4316>.
- Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063451>.
- Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S. et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat Med.* 2012;18(8):1224–1231. <https://doi.org/10.1038/nm.2830>.
- Inoue Y., Itoh Y., Sato K., Kawasaki F., Sumita C., Tanaka T. et al. Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition by E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinase in Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2016;16(2):110–118. <https://doi.org/10.2174/1568009616666151112122126>.
- Zhang Z., Li J., Ou Y., Yang G., Deng K., Wang Q. et al. DK4/6 inhibition blocks cancer metastasis through a USP51-ZEB1-dependent deubiquitination mechanism. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):25. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0118-x>.
- Du X., Song H., Shen N., Hua R., Yang G. The Molecular Basis of Ubiquitin-Conjugating Enzymes (E2s) as a Potential Target for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3440. <https://doi.org/10.3390/ijms22073440>.
- Wang W., Wu D., He X., Hu X., Hu C., Shen Z. et al. CCL18-induced HOTAIR upregulation promotes malignant progression in esophageal squamous cell carcinoma through the miR-130a-5p-ZEB1 axis. *Cancer Lett.* 2019;460:18–28. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.009>.
- Kim K.S., Jeong D., Sari I.N., Wijaya Y.T., Jun N., Lee S. et al. miR551b Regulates Colorectal Cancer Progression by Targeting the ZEB1 Signaling Axis. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):735. <https://doi.org/10.3390/cancers11050735>.
- Title A.C., Hong S.-J., Pires N.D., Hasenöhr L., Godbersen S., Stokar-Regenscheit N. et al. Genetic dissection of the miR-200-Zeb1 axis reveals its importance in tumor differentiation and invasion. *Nat Commun.* 2018;9(1):4671. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07130-z>.
- Chen A., Wong C.S., Liu M.C., House C.M., Sceneay J., Bowtell D.D., Thompson E.W., Möller A. The ubiquitin ligase Siah is a novel regulator of Zeb1 in breast cancer. *Oncotarget.* 2015;6(2):862–873. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2696>.
- Zhang P., Wei Y., Wang L., Debeb B.G., Yuan Y., Zhang J. et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1. *Nat Cell Biol.* 2014;16(9):864–875. <https://doi.org/10.1038/ncb3013>.
- Clague M.J., Urbé S., Komander D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(6):338–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0099-1>.
- Harris I.S., Endress J.E., Coloff J.L., Selfors L.M., McBrayer S.K., Rosenbluth J.M. et al. Deubiquitinases Maintain Protein Homeostasis and Survival of Cancer Cells upon Glutathione Depletion. *Cell Metab.* 2019;29(5):1166–1181.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.020>.
- Zhang Q., Zhang Z.Y., Du H., Li S.Z., Tu R., Jia Y.F. et al. DUB3 deubiquitinates and stabilizes NRF2 in chemotherapy resistance of colorectal cancer. *Cell Death Differ.* 2019;26(11):2300–2313. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0303-z>.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>.
- Thomssen C., Lüftner D., Untch M., Haidinger R., Würstlein R., Harbeck N. et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel).* 2020;15(1):82–95. <https://doi.org/10.1159/000505957>.
- Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., Abulkhair O., Azim H.A. Jr., Bianchi-Micheli G. et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol.* 2020;31(6):674–696. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284>.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–3103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487>.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivov X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivov X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116–124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>.
- Jiang Z., Hu X., Zhang Q., Sun T., Yin Y., Li H. et al. MONARCHplus: A phase III trial of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) or fulvestrant (F) for women with HR1/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2019;30(5 Suppl.):v863. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.014>.
- Leo A.D., O'Shaughnessy J., Sledge G.W. Jr., Martin M., Lin Y., Frenzel M. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer.* 2018;4:41. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0094-2>.
- Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987–3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>.
- Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E., Reyes Contreras J., de Sant'Ana R.O. et al. 153P Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status. *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl.):S427–S428. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.434>.

Информация об авторах:

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; holie86@bk.ru

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru

Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

Андреев Дмитрий Валерьевич, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>; dva72dva@gmail.com

Антипова Виктория Валериевна, врач-стажер 9-го онкологического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>; viktoryant@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; holie86@bk.ru

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru

Elena V. Lyamar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru

Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

Dmitriy V. Andreev, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>; dva72dva@gmail.com

Viktoriya V. Antipova, Medical Intern at the 9th Oncology Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar 350040, Russia; Postgraduate Student of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>; viktoryant@mail.ru