

Анализ клинической эффективности ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 абемациклиба на примере лечения пациента с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы

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

Лечение распространенного гормон-рецептор-позитивного (ГР-позитивного) рака молочной железы (РМЖ) представляет собой достаточно сложную задачу по причине возникновения резистентности к стандартному режиму лечения – эндокринотерапии. Проблема возникновения устойчивости к терапии привела к изучению роли опухолевого микроокружения в ответе опухоли и реализации эффективности лекарственных препаратов. Новый класс противоопухолевых препаратов – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) – демонстрирует эффективность с продлением времени без прогрессирования в комбинации с гормонотерапией и позволяет значимо отсрочить время назначения цитотоксической терапии. При этом дополнительным механизмом, кроме ингибирования клеточного цикла опухолевых клеток, является влияние препаратов на клеточные компоненты микроокружения опухоли. Так, по доклиническим данным и в клинических исследованиях установлены повышение иммуногенности опухоли и активация противоопухолевого иммунного ответа как реакции на применение ингибиторов CDK 4/6. Этот уникальный механизм может быть использован в качестве стратегии повышения эффективности противоопухолевых препаратов, назначенных в более поздних линиях, а также с целью повышения чувствительности к блокаторам контрольных иммунных точек.

В статье представлен анализ клинической эффективности комбинированной терапии ингибитора ароматазы с ингибитором CDK 4/6 абемациклибом у мужчины с ГР-позитивным РМЖ. При этом назначение ингибиторов ароматазы в представленном клиническом случае весьма оправдано ввиду возможного генетического нарушения метаболизма половых гормонов с учетом патофизиологических основ развития гинекомастии у мужчин. Несмотря на отсутствие объективного ответа на комбинированную терапию, у пациента наблюдается длительная стабилизация. Это может быть следствием повышения иммунореактивности опухоли, накопительного эффекта с развитием сенесцентности опухолевых клеток и последующим апоптозом. Также весьма вероятно, что после применения ингибитора CDK 4/6 абемациклиба цитотоксические химиопрепараты покажут большую эффективность ввиду активно измененной иммунореактивности опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6, CDK 4/6, гормонотерапия, рак молочной железы у мужчин, микроокружение опухоли

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Мурашко Р.А., Андреев Д.В. Анализ клинической эффективности ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 абемациклиба на примере лечения пациента с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(4S): 25–32. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-25-32.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании Eli Lilly. Это никак не повлияло на результаты исследования.

Analysis of the clinical efficacy of the cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6 Abemaciclib on the clinical case of a male with hormonereceptor-positive breast cancer

Alla Y. Goryainova^{1,2}, Anastasia I. Stukan^{1,2}✉, jolie86@bk.ru, Elena V. Lyymar¹, Sergey V. Sharov^{1,2}, Roman A. Murashko^{1,2}, Dmitriy V. Andreev^{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

The treatment of advanced hormone-receptor-positive (HR+) breast cancer (BC) is a rather difficult task due to the emergence of resistance to the standard treatment regimen – endocrine therapy. This circumstance has led to the investigation of the role of the tumor microenvironment in the tumor response and the realization of the treatment efficiency. A new class of antitumor drugs – inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK 4/6) in combination with endocrine therapy demonstrates the efficiency in prolonging the progression free survival and significantly delays the time of cytotoxic therapy administration. In this case,

an additional mechanism of tumor regression, besides inhibition of cell cycle of tumor cells is the influence on the cellular component of the tumor microenvironment. Thus, according to preclinical data and results of clinical studies, an increase in the immunogenicity of the tumor and the activation of the antitumor immune response was established. This unique mechanism can be used as a strategy to increase the efficiency of antitumor drugs prescribed in later lines, as well as to increase sensitivity to immune checkpoint inhibitors.

The article presents an analysis of the clinical efficiency of an aromatase inhibitor in combination with a CDK 4/6 - inhibitor Abemaciclib in male with HR-positive breast cancer. At the same time, the appointment of aromatase inhibitors in the presented clinical case is very justified due to the possible genetic violation of the metabolism of sex hormones, taking into account the pathophysiological bases of male gynecomastia. Despite the lack of an objective response to combination therapy, the patient has a long-term stabilization. This may be due to an increase in the immunoreactivity of the tumor, a cumulative effect with the development of senescence of tumor cells and subsequent apoptosis. Also, it is very likely that after the use of the CDK 4/6 inhibitor Abemaciclib, cytotoxic chemotherapy drugs will show greater effectiveness due to the actively altered immunoreactivity of the tumor microenvironment.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, CDK 4/6 hormone therapy, breast cancer in men, tumor microenvironment

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Lyman E.V., Sharov S.V., Murashko R.A., Andreev D.V. Analysis of the clinical efficacy of the cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6 Abemaciclib on the clinical case of a male with hormonereceptor-positive breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(54):25–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-25-32.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of the pharmaceutical company Eli Lilly. This did not affect the results of the study.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике решение вопроса о терапии гормон-рецептор-позитивного (ГР-позитивного) рака молочной железы (РМЖ) основано на первичной распространенности заболевания, индекса пролиферативной активности Ki-67, HER2-статусе, а также генетических особенностях опухоли [1].

Несмотря на то что ранний ГР-позитивный РМЖ имеет благоприятный прогноз в отношении показателей выживаемости, распространенные формы требуют взвешенного подхода к выбору тактики лечения. По современным данным, персонализированный выбор лекарственной терапии способен повлиять на эффективность последующих видов лечения РМЖ.

До недавнего времени подходы к терапии рака были сфокусированы в области влияния на опухолевые клетки. Тем не менее появляется все больше доказательств значимой роли клеточного состава микроокружения в ответе на лечение, прогрессировании заболевания и резистентности к терапии. На основании этих биологических особенностей разрабатываются и исследуются лекарственные препараты, нацеленные на компоненты микроокружения опухоли.

По доклиническим данным и с учетом результатов клинических исследований установлено, что значимое влияние на эволюцию опухоли оказывают опухолевые ассоциированные фибробласты (ОАФ), макрофаги, адипоциты, иммунные клетки, эндотелиальные клетки, перициты и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), а также растворимые факторы [2]. Так, очевидно, что прогрессирование злокачественного процесса является следствием сложных взаимодействий стромальных компонентов опухоли с опухолевыми клетками. При эстроген-рецептор-позитивном (ЭР-позитивном) РМЖ значение реакций иммунного микроокружения и опухолевой стромы актив-

но изучается в плане опухолевого ответа на стандартные методы терапии. При этом влияние на компоненты микроокружения рассматривается как возможная стратегия повышения ответа опухоли на последующую терапию, в т. ч. на иммуноонкологические препараты.

Подходы к терапии ГР-позитивного HER2-негативного рака основаны на чувствительности опухолевых клеток к снижению активации эстрогенового сигнального механизма, что ведет к замедлению опухолевого роста. Тем не менее серьезной проблемой в терапии диссеминированного или метастатического заболевания является резистентность к эндокринотерапии. В настоящее время стал доступен новый класс противоопухолевых препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ, демонстрирующий значимую эффективность у пациентов, резистентных к эндокринотерапии. В этой группе зарегистрированы препараты палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, общий механизм действия которых реализуется ввиду кратковременного торможения CDK 4/6 и обратной остановки клеточного цикла в фазе G1. При этом абемациклиб обладает более выраженной избирательностью в отношении CDK 4. В исследованиях препарат демонстрирует в монорежиме объективный ответ в 19,7% случаев, контроль заболевания – у 42,2 % больных. При этом отмечена медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5,95 мес. при медиане общей выживаемости (ОВ) 22,32 мес. [3]. Комбинация фульвестранта с абемациклибом повышает показатели эффективности терапии фульвестрантом – ВБП 16,9 мес. в сравнении с 9,3 мес. ($p < 0,001$), при этом объективный ответ составляет 35% против 16% ($p < 0,001$), медиана ОВ 46,7 мес. против 37,3 мес. при эндокринотерапии в монорежиме ($p = 0,01$) [4, 5]. Комбинация абемациклиба с ингибитором ароматазы (ИА) по сравнению в ИА в 1-й линии приводит к увеличению медианы ВБП почти в 2 раза – с 14,76 мес. до 28,18 мес. ($p = 0,000002$) [6].

По доклиническим данным эффективность препарата может быть связана в большей степени с влиянием на микроокружение и повышение иммунореактивности опухоли. В связи с этим весьма перспективным является изучение ответа опухоли на терапию циклин-зависимыми киназами с учетом анализа состава микроокружения, а также его изменений после терапии, в т. ч. и при возникновении резистентности к эндокринотерапии при ГР-позитивном РМЖ.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭСТРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение роли клеточного и стромального состава опухоли в последние несколько лет находится под пристальным вниманием исследователей. Накоплено немало доказательств влияния микроокружения опухоли на реализацию действия противоопухолевого лечения и эффективность терапии. В нескольких исследованиях выявлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) в микроокружении РМЖ протектируют опухолевые клетки от реализации иммунного ответа. ОАФ, изолированные от мыши и человеческих опухолей, могут напрямую супрессировать Т-клеточный ответ *in vitro*, а снижение их активности увеличивает CD8+ Т-клеточный ответ на моделях РМЖ под влиянием химиотерапии [7–9].

В другом исследовании выявлена ассоциация между ОАМ, экспрессирующими CD204 с клинико-патогистологическими характеристиками при инвазивном РМЖ. Высокий уровень экспрессии CD204 был ассоциирован с низкими показателями ВБП и безметастатической выживаемости [10]. При ЭР-позитивном РМЖ только 20% опухолей демонстрируют экспрессию PD-L1 в сравнении с 58% при тройном негативном подтипе. Этот механизм основан на том, что эстрогеновые рецепторы-альфа являются негативными регуляторами транскрипции гена PD-L1. Также генетический анализ базы данных TCGA выявил, что уровень мРНК PD-L1 ЭР-альфа-позитивного рака был значительно ниже, чем при ЭР-негативных опухолях [11–13].

Таким образом, иммунный ответ и экспрессия ЭР не являются абсолютно различными феноменами. Показано, что антиэстрогены индуцируют иммуносупрессию в микроокружении опухоли посредством TGFβ-зависимого механизма, что приводит к развитию резистентности к антиэстрогенам при РМЖ [14].

В исследованиях, анализирующих влияние антиэстрогенной терапии на взаимодействия CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), ОАМ и ЭР-позитивных клеток РМЖ, показано, что этот подход может быть использован в разработке лекарственной терапии рака. При ответе на эндокринную терапию растворимые факторы кондиционированной среды ОАФ индуцируют резистентность к тамоксифену на моделях ЭР-позитивного РМЖ [15]. Однако при со-культивировании ОАФ с MCF-7 – клеточными линиями РМЖ – было выявлено 2 популяции ОАФ по экспрессии CD146. При РМЖ CD146-негативные ОАФ ингибируют ЭР-экспрессию на клеточ-

ных линиях MCF-7, уменьшают чувствительность к эстрогену, повышают резистентность к тамоксифену. При этом присутствие CD146+ ОАФ стимулировало экспрессию ЭР-альфа, поддерживало эстрогензависимую пролиферацию и чувствительность к тамоксифену. Кондиционированная среда CD146+ ОАФ восстанавливала чувствительность к тамоксифену резистентных клеток РМЖ. Профиль экспрессии генов CD146-негативных ОАФ коррелировал со снижением ответа на тамоксифен и худшими прогнозами [16].

Несмотря на то что абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб эффективны в отношении ЭР-позитивного РМЖ в комбинации с эндокринотерапией, только абемациклиб демонстрирует эффективность в монорежиме [17]. Известно, что ингибиторы циклин-зависимых киназ приводят к остановке клеточного цикла в фазе G1. Доклинические данные продемонстрировали влияние в плане ингибирования клеток в большей степени, чем клеточной смерти и регрессии опухоли [18]. Тем не менее по некоторым данным гибель опухолевых клеток и регрессия опухоли были вызваны действием абемациклиба. Эти наблюдения совместно с данными клинических исследований показывают уменьшение размера опухоли, что говорит о наличии дополнительного механизма действия абемациклиба, кроме влияния на клеточный цикл [17].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6

Доклинические данные свидетельствуют о реализации дополнительного механизма действия абемациклиба путем развития сенесцентности опухолевых клеток и активации иммунного воспаления. Выявлено, что при терапии абемациклибом *in vitro* влияние на клеточные линии РМЖ реализуется сенесцентностью и апоптозом [18]. Также известно, что клетки в состоянии сенесцентности могут инициировать комплексный провоспалительный ответ – т. н. секреторный фенотип ответа, ассоциированный с сенесцентностью. При этом рекрутируются иммунокомпетентные клетки, в частности Т-лимфоциты и макрофаги, для реализации активации воспалительного микроокружения, что ведет к элиминации сенесцентных клеток [19].

Клинические наблюдения объективных ответов на абемациклиб отмечены только после нескольких циклов терапии, а повышение инфильтрации Т-лимфоцитами отмечено в неоадьювантном лечении. При этом наблюдаются отсроченная активация иммунной системы и ответы на иммуноонкологические препараты [17, 20]. Кроме этого, продемонстрирована способность повышения антигенпрезентирующего потенциала ингибиторов CDK 4/6, включая абемациклиб, в промотировании противоопухолевого иммунного ответа посредством повышения антигенной презентации и активации Т-клеточного механизма [21, 22].

Большинство опухолей ЭР-позитивного РМЖ имеют ослабленную функцию Rb и являются слабоиммуногенными.

Однако ингибиторы CDK 4/6 способны повышать чувствительность опухоли к ингибиторам контрольных иммунных точек. Способность ингибиторов CDK 4/6 повышать противоопухолевый иммунитет, помимо индукции остановки клеточного цикла, показано на мышиной модели РМЖ и других солидных опухолей. Это было подтверждено транскриптомным анализом биопсийных блоков из клинических исследований CDK 4/6 ингибиторов у больных РМЖ. В целом CDK 4/6 ингибиторы обладают цитостатическим действием на раковые клетки без прямого влияния на апоптоз, повышают их способность к презентированию антигенов и стимулируют цитотоксические Т-клетки [22]. Доступны данные по геномной экспрессии из исследования NeoPalAna, где пациентам с первичным ЭР-позитивным РМЖ была выполнена биопсия опухоли до, после 2 и после 12 недель лечения палбоциклибом. Палбоциклиб снижал экспрессию генов мишеней E2F и другие маркеры клеточного цикла. Ингибиторы CDK 4/6 повышают противоопухолевый иммунный ответ несколькими механизмами: стимулируют антигенпрезентирующую способность и устраняют иммуносупрессивную популяцию Treg, останавливая их пролиферацию. Этот механизм может иметь и другую основу – супрессирование оси Rb – E2F, приводящее к уменьшению экспрессии DNMT1, что провоцирует гипометилирование генов, регулирующих иммунный ответ [23–25].

Селективная супрессия пролиферации Treg (а не CD8+ или CD4+ Т-лимфоцитов) может быть объяснена высокой экспрессией ключевого медиатора пути CDK 4/6 Rb1 в регуляторных Т-клетках Tregs, что связано с более высокой экспрессией Rb1 в Tregs, чем CD8+ Т cells в соотношении 3 : 1 [26].

В целом повышение иммунного ответа опухоли реализуется несколькими механизмами, и эти события промотируют Т-клеточный ответ, что может привести к повышению эффективности ингибиторов контрольных иммунных точек [22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМ ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ ЛЕТРОЗОЛОМ С ИНГИБИТОРОМ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 АБЕМАЦИКЛИБОМ

Пациент С., 1971 года рождения, обратился в Клинический онкологический диспансер № 1 Краснодара в октябре 2018 г. с жалобами на увеличение правой молочной железы и изъязвление кожи над ней. Из анамнеза установлено, что образование обнаружил в июне 2018 г., лечился самостоятельно без эффекта.

При обследовании выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) образования правой молочной железы. Цитологически выявлены комплексы клеток карциномы железы.

Установлен диагноз: рак правой грудной железы T4 N0 M0 III B st.

По рецепторному статусу выявлен люминальный А подтип: ИГХ – ЭР 50%, ПР 50%, HER2/neu – отр., Ki-67 10%. Герминальных мутаций BRCA 1/2 методом ПЦП

при анализе крови не выявлено. Наличие онкологических заболеваний в семье пациент отрицает.

В неоадьювантном режиме проведено 6 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) в режиме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АИС6 с интервалом 21 день. Нежелательные эффекты терапии в виде тошноты 1-й степени, лейкопении 1-й степени носили транзиторный характер, купировались назначением симптоматической терапии.

После проведенной терапии в мае 2019 г. выполнено оперативное лечение – радикальная мастэктомия по Маддену справа. ПГИ № 91486-504 от 04 июня 2019 г.: инфильтрирующая карцинома неспецифического типа с инвазией в кожу и мышцу с терапевтическим патоморфозом 1-й степени, обнаружены метастазы в 12 лимфоузлах. В краях резекции метастазы не обнаружены. С сентября 2019 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в СОД 50 Гр. В адьювантном режиме проводилась антиэстрогенная терапия тамоксифеном.

При контрольном обследовании в ноябре 2019 г. по КТ-исследованию головного мозга (ГМ), органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и малого таза (МТ) с контрастированием выявлено прогрессирование заболевания. Отмечены многочисленные полисегментарные очаговые образования в легких, соответствующие лимфогематогенным метастазам, внутригрудная лимфаденопатия, распространенный литический костный метастатический процесс, в т. ч. и в костях свода черепа.

Назначена монокимиотерапия Капецитабином 2 500 мг/м² с 1-го по 14-й день и остеомодифицирующая терапия золедроновой кислотой 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней.

После 6 курсов лечения выполнены КТ ОГК, ОБП, МТ от 17 июля 2020 г., выявлено прогрессирование процесса: многочисленные полисегментарные очаговые образования в легких соответствуют лимфогематогенным метастазам – появление нового очага в S5 справа; внутригрудная лимфаденопатия; отрицательная динамика распространенного смешанного литического костного метастатического процесса; одиночный метастаз в печень – susp.

При осмотре выяснилось, что пациент стал неспособен самостоятельно передвигаться, только на каталке, появились жалобы на болевой синдром в костях, но НОШ 3–4 балла, требует обезболивания. Объективно общесоматический статус ECOG составил 2–3.

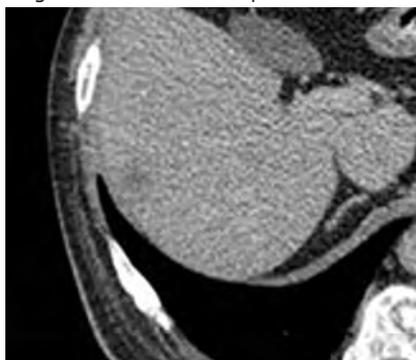
С августа 2020 г. начата терапия абемациклибом 300 мг/сут в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом 2,5 мг/сут и введение золедроновой кислоты 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней.

На фоне проведения комбинированной терапии ингибиторами ароматазы с CDK 4/6 –ингибитором абемациклибом – при промежуточном обследовании отмечены стабилизация заболевания по рентгенологической картине по КТ ОГК, ОБП, МТ от 11 ноября 2020 г., улучшение общесоматического статуса до ECOG 1 и уменьшение болевого синдрома. Пациент стал передвигаться самостоятельно.

- **Рисунок 1.** Компьютерно-томографическая картина метастаза в печени, демонстрирующая стабилизацию процесса
- **Figure 1.** CT image of liver metastasis showing stabilization of the process



17.07.2020

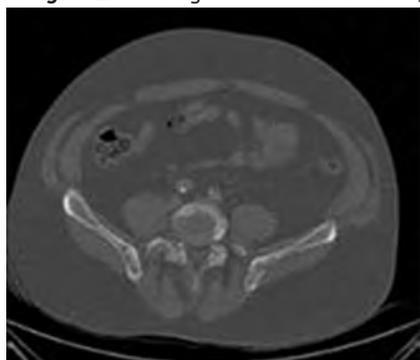


11.11.2020

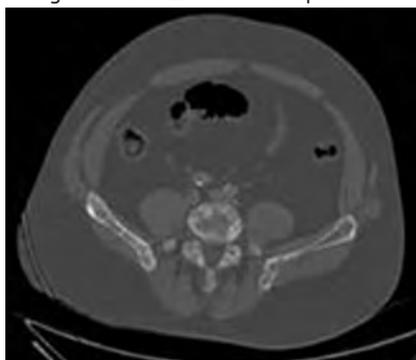


24.02.2021

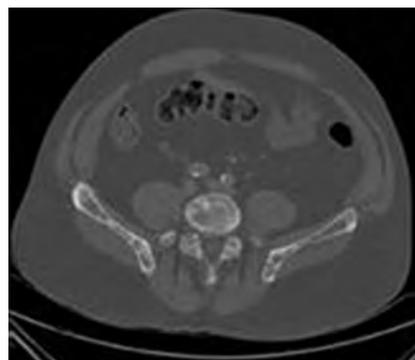
- **Рисунок 2.** Компьютерно-томографическая картина костных метастазов, демонстрирующая стабилизацию процесса в динамике
- **Figure 2.** CT image of bone metastases, showing the stabilization of the process over time



17.07.2020



11.11.2020



24.02.2021

- **Рисунок 3.** Компьютерно-томографическая картина внутригрудной лимфаденопатии, демонстрирующая положительную динамику процесса
- **Figure 3.** CT image of intrathoracic lymphadenopathy, showing the positive dynamics of the process



17.07.2020



11.11.2020

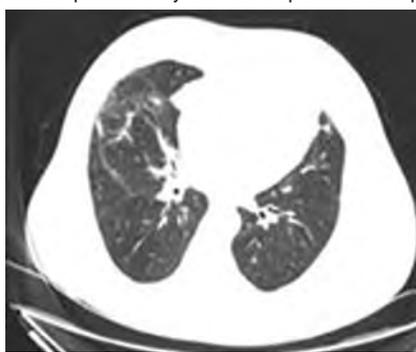


24.02.2021

- **Рисунок 4.** Компьютерно-томографическая картина, демонстрирующая тенденцию к положительной динамике плевральных и легочных метастазов
- **Figure 4.** CT picture showing a tendency towards positive dynamics of pleural and pulmonary metastases



17.07.2020



11.11.2020



24.02.2021

При очередном контрольном осмотре выполнены КТ ОГК, ОБП, МТ 24 февраля 2021 г. с картиной стабилизации процесса. Отмечена тенденция к положительной динамике плевральных и легочных метастазов на фоне послелучевого и послевоспалительного фиброза; стабилизация диссеминированного костного метастатического процесса с частичной склеротизацией; без отрицательной динамики одиночного метастаза в правой доле печени; выраженная положительная динамика внутригрудной лимфаденопатии.

Весьма показательным является сравнительный анализ данных КТ-исследования до начала комбинированной гормональной терапии и при промежуточном обследовании: КТ ОГК, ОБП, МТ от 17 июля 2020 г., 11 ноября 2020 г., 24 февраля 2021 г., где продемонстрирована тенденция положительной динамики плевральных и легочных метастазов на фоне послелучевого и послевоспалительного фиброза; стабилизация диссеминированного костного метастатического-процесса с частичной склеротизацией (*рис. 1–4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

На момент написания статьи пациент получает ингибитор ароматазы совместно с CDK 4/6 – ингибитором абемациклибом – в течение 7 мес. с реализацией клинического ответа – стабилизацией заболевания по данным КТ-исследования. Тем не менее несмотря на отсутствие выраженного ответа, у пациента объективно отмечено улучшение общего состояния: способность к самостоятельному передвижению, уменьшение болевого синдрома.

Молодой возраст манифестации РМЖ в 47 лет позволил предположить у мужчины наличие дефекта гомологичной рекомбинации ДНК. Однако мутаций BRCA 1/2, характерных для славянской популяции, не было выявлено, что не исключает необходимости проведения NGS-исследования для выявления других соматических или герминальных типов мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК. Однако несмотря на то что этиопатогенетические основы развития эстроген-рецептор-позитивного рака молочной железы у мужчин представляются менее изученными, в отличие от женской популяции больных, подходы к терапии мужчин остаются аналогичными женской форме заболевания. Тем не менее в исследованиях более осознанно следует подходить к изучению роли и особенностей функционирования половых гормонов у мужчин, больных РМЖ. Так, известно, что 17-β-эстрадиол (E2) является формой сывороточного и тканевого эстрогена у мужчин и женщин. При этом ген CYP19A1 кодирует фермент ароматазу, который преобразует тестостерон в E2 у обоих полов. Значимая роль E2 в развитии гинекомастии подтверждена в исследованиях у мужчин с инактивирующими мутациями эстрогенового рецептора-альфа (ЭР-альфа), либо ароматазы. Интересно, что активирующая мутация гена ароматазы CYP19A1 и патологическое соотношение тестостерона и эстрогена у мужчин лежат в основе большинства форм гинекомастии, что возможно считать состоянием, predisposing к развитию РМЖ у мужчин [27]. В случае

гиперэкспрессии ароматазы у многих мужчин имеются генетические изменения гена CYP19A1 – удвоение, инверсия или делеции, что приводит к гиперэкспрессии мРНК и повышению активности белка [28]. Гиперэкспрессия ароматазы с высокими уровнями эстрадиола и развитием гинекомастии выявлена у мальчиков с редкими заболеваниями: фиброламельлярной карциномой, опухолью полового тяжа, синдромом Пейтца – Егерса [29, 30]. Весьма важным моментом в метаболизме эстрогенов является их инактивация через сульфатную конъюгацию, которая катализируется эстрогеновой сульфотрансферазой (ЭСГ) в печени и других органах, что может влиять на концентрацию эстрогена в органах [31]. У мужчин самые высокие концентрации и активность ЭСТ находятся в яичке, но они также встречаются в придатке яичка и семявыносящем протоке. Важным в этом процессе также является то, что тестикулярный и эпидидимальный ЭСТ регулируются лютеинизирующим гормоном и андрогенами [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует уникальный опыт назначения комбинированной терапии ингибитором ароматазы совместно с ингибитором CDK 4/6 абемациклибом у мужчины, страдающего раком молочной железы. Подобного пациента не часто можно встретить в клинической практике онколога ввиду редкого развития РМЖ у мужчин и отсутствия данных по предпочтительной стратегии гормонотерапии, тем более по применению ингибиторов CDK 4/6 с подтвержденной клинической эффективностью у мужчин. Назначение ингибиторов ароматазы в представленном клиническом случае следует считать оправданным ввиду возможного генетического нарушения метаболизма половых гормонов. Также с учетом патофизиологических основ метаболизма мужских гормонов следует рассмотреть опцию назначения агонистов ЛГРГ. Несмотря на отсутствие объективного ответа на комбинированную терапию абемациклибом и ингибитором ароматазы, у пациента наблюдается длительная стабилизация. С учетом доклинических данных о повышении иммунореактивности опухоли и накопительном эффекте с развитием сенесцентности опухолевых клеток и последующим апоптозом в перспективе можно предположить как длительный эффект, так и объективный ответ на лечение. Кроме этого, весьма вероятно, что после применения ингибитора циклин-зависимых киназ абемациклиба цитотоксические химиопрепараты покажут большую эффективность из-за активно измененной иммунореактивности опухолевого микроокружения. Что еще более обнадеживает, в последующем сохраняются возможность получения биопсийного материала из метастатического очага и выполнение молекулярно-генетического анализа для назначения иммуноонкологических препаратов. 

Поступила / Received 24.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2021
Принята в печать / Accepted 16.03.2021

- Pondé N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in Adjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):27–44. doi: 10.1038/s41571-018-0089-9.
- Diaz Bessone M.I., Gattas M.J., Laporte T., Tanaka M., Simian M. The Tumor Microenvironment as a Regulator of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:547. doi: 10.3389/fendo.2019.00547.
- Dickler M.N., Tolane S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, As a Single Agent, in Patients with Refractory HRp/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218–5224. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0754.
- 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 Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/jco.2017.73.7585.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.-A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPI Breast Cancer*. 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
- Ruffell B., Coussens L.M. Macrophages and Therapeutic Resistance in Cancer. *Cancer Cell*. 2015;27(4):462–472. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015.
- DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S.L., Madden S.F. et al. Leukocyte Complexity Predicts Breast Cancer Survival and Functionally Regulates Response to chemotherapy. *Cancer Discov*. 2011;1(1):54–67. doi: 10.1158/2159-8274.cd-10-0028.
- Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C. et al. Increased Circulating M2-Like Monocytes in Patients with Breast Cancer. *Tumour Biol*. 2017;39(6):1010428317711571. doi: 10.1177/1010428317711571.
- Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., Pan C., Yano H., Horlad H. et al. High Density of CD204-Positive Macrophages Predicts Worse Clinical Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Cancer Sci*. 2017;108(8):1693–700. doi: 10.1111/cas.13287.
- Ogba N., Manning N.G., Bliesner B.S., Ambler S.K., Haughian J.M., Pinto M.P. et al. Luminal Breast Cancer Metastases and Tumor Arousal from Dormancy Are Promoted by Direct Actions of Estradiol and Progesterone on the Malignant Cells. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):489. doi: 10.1186/s13058-014-0489-4.
- Rugo H.S., Delord J.P., Im S.A., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Bedard P.L. et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(12):2804–2811. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-3452.
- Liu L., Shen Y., Zhu X., Lv R., Li S., Zhang Z. et al. ERα Is a Negative Regulator of PD-L1 Gene Transcription in Breast Cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;505(1):157–161. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.005.
- Joffroy C.M., Buck M.B., Stope M.B., Popp S.L., Pfizenmaier K., Knabbe C. Antiestrogens Induce Transforming Growth Factor beta-Mediated Immunosuppression in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2010;70(4):1314–1322. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-3292.
- Pontiggia O., Sampayo R., Raffo D., Motter A., Xu R., Bissell M.J. et al. The Tumor Microenvironment Modulates Tamoxifen Resistance in Breast Cancer: A Role for Soluble Stromal Factors and Fibronectin Through Beta1 Integrin. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):459–471. doi: 10.1007/s10549-011-1766-x.
- Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Cittelly D.M., Tan A.C. et al. Fibroblast Subtypes Regulate Responsiveness of Luminal Breast Cancer to Estrogen. *Clin Cancer Res*. 2017;23(7):1710–1721. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2851.
- Patnaik A., Rosen L.S., Tolane S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L. et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, An Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(7):740–753. doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-0095.
- Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J. et al. Preclinical Characterization of Abemaciclib in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41):69493–69507. doi: 10.18632/oncotarget.17778.
- Muñoz-Espin D., Serrano M. Cellular Senescence: from Physiology to Pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482–496. doi: 10.1038/nrm3823.
- Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N. et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Rep*. 2018;22(11):2978–2994. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.053.
- Deng T., Wang J., Jenkins E.S., Li R.W., Dries S., Yates R.K. et al. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. *Cancer Disc*. 2018;8(2):216–233. doi: 10.1158/2159-8290.cd-17-0915.
- Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Brinlones H., Sceney J., Li B.B. et al. CDK4/6 Inhibition Triggers Anti-Tumour Immunity. *Nature*. 2017;548(7668):471–475. doi: 10.1038/nature23465.
- Roulois D., Loo Yau H., Singhania R., Wang Y., Danesh A., Shen S.Y. et al. DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell*. 2015;162(5):961–973. doi: 10.3410/f.725752342.793510775.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A., Li H., Henke C., Akman B. et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell*. 2015;162(5):974–986. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.011.
- Obata Y., Furusawa Y., Endo T.A., Sharif J., Takahashi D., Atarashi K. et al. The Epigenetic Regulator Uhrf1 Facilitates the Proliferation and Maturation of Colonic Regulatory T Cells. *Nat Immunol*. 2014;15(6):571–579. doi: 10.1038/ni.2886.
- 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.
- Hammes S.R., Levin E.R. Impact of Estrogens in Males and Androgens in Females. *J Clin Invest*. 2019;129(5):1818–1826. doi: 10.1172/jci125755.
- Fukami M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H. et al. Aromatase Excess Syndrome: Identification of Cryptic Duplications and Deletions Leading to Gain of Function of CYP19A1 and Assessment of Phenotypic Determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E1035–E1043. doi: 10.1210/jc.2011-0145.
- Coen P., Kulin H., Ballantine T., Zaino R., Fraunhoffer E., Boal D. et al. An Aromatase-Producing Sex-Cord Tumor Resulting in Prepubertal Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1991;324(5):317–322. doi: 10.1056/nejm19910313240507.
- Gougar E., Saloustros E., Stratakis C.A. Large-Cell Calcifying Sertoli Cell Tumors of the Testes in Pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):518–522. doi: 10.1097/mop.0b013e328355a279.
- Song W.C. Biochemistry and reproductive endocrinology of estrogen sulfotransferase. *Ann NY Acad Sci*. 2001;948:43–50. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03985.x.
- Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017;97(3):995–1043. doi: 10.1152/physrev.00018.2016.

Вклад авторов:

Разработка концепции и дизайна – **Горяинова А.Ю., Стукань А.И.**

Написание текста – **Стукань А.И.**

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

Окончательное утверждение для публикации статьи – **Мурашко Р.А.**

Анализ и интерпретация данных – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

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

Анализ динамики процесса по КТ-исследованию, подбор КТ-изображений для иллюстрации материала – **Андреев Д.В.**

Contribution of authors:*Concept and design development* – **Alla Y. Goryainova, Anastasia I. Stukan***Text writing* – **Anastasia I. Stukan***Critical intellectual content validation* – **Sergey V. Sharov***Final approval for publication of the article* – **Roman A. Murashko***Analysis and interpretation of data* – **Alla Y. Goryainova, Elena V. Lymar***Translation into English* – **Anastasia I. Stukan***Analysis of process dynamics according to CT scan, selection of CT images to illustrate the material* – **Dmitriy V. Andreev****Информация об авторах:****Горяинова Алла Юрьевна**, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0001-7127-7945**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; ORCID: 0000-0002-0698-7710; jolie86@bk.ru**Лымарь Елена Владимировна**, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID: 0000-0002-6866-1425**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; ORCID: 0000-0002-8715-2992**Мурашко Роман Алексеевич**, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0001-8084-8770**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; ORCID: 0000-0003-3041-520X**Information about the authors:****Alla Y. 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; ORCID: 0000-0001-7127-7945**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; ORCID: 0000-0002-0698-7710; jolie86@bk.ru**Elena V. Lymar**, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; ORCID: 0000-0002-6866-1425**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; ORCID: 0000-0002-8715-2992**Roman A. Murashko**, Cand. Sci (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0001-8084-8770**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; ORCID: 0000-0003-3041-520X