

© М.И. Глузман^{1,2}, Е.А. Чистякова², Р.В. Орлова^{1,2}, И.В. Авраменко²,
Э.Э. Топузов^{1,3}

Влияние типа гормонорезистентности на выбор первой линии лечения ER+/HER2– негативного метастатического рака молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mark I. Gluzman^{1,2}, Elena A. Chistyakova^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2},
Inna V. Avramenko², Eldar E. Topuzov^{1,3}

Effect of Hormone Resistance Type on First-Line Treatment Selection in ER+/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Oncology Dispensary”, St. Petersburg, the Russian Federation
³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Оптимальный режим первой линии гормонотерапии (ГТ) при HR+/HER2– метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) остается предметом дискуссии. Исследование SONIA показало отсутствие значимого выигрыша от назначения ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) всем пациенткам в первой линии, однако критерии отбора больных, для которых комбинированная ГТ обязательна, не определены. Тип гормонорезистентности (ГР) является биологически обоснованным кандидатом на роль такого предиктора.

Цель. Оценить влияние типа ГР (отсутствие — ГР0, первичная — ГР1, вторичная — ГР2) на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа (ЧОО) при проведении первой линии лечения люминального мРМЖ, а также установить предиктивное значение ГР при сравнении ГТ в монорежиме и комбинированной ГТ (иCDK4/6 + ГТ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 90 пациенток с HR+/HER2– мРМЖ: ГР0 (n = 28), ГР1 (n = 21), ГР2 (n = 41). В первой линии 61 пациентка получала комбинированную ГТ, 29 — монотерапию. Анализ ВБП выполнен методом Каплана — Майера и логрангового критерия. Сопоставимость групп оценена критериями Манна — Уитни, χ^2 и точным критерием Фишера.

Результаты. Тип ГР являлся значимым прогностическим фактором (p = 0,0017): медиана ВБП — 28 мес. при ГР0, 22 мес. — при ГР2, и 13 мес. — при ГР1. Несмотря на худший исходный профиль, при первичной ГР комбинированная ГТ статистически значимо превосходила монотерапию по медиане ВБП (16 vs 9 мес.; p = 0,028); ЧОО при моноГТ составила 0 %, при комбоГТ — 16,7 %. При вторичной ГР наблюдался клинически значимый, но статистически недостоверный выигрыш (23 vs 16,5 мес.; p = 0,47). При ГР0 различий не выявлено (32 vs 28 мес.; p = 0,99).

Introduction. The optimal first-line hormone therapy (HT) regimen for HR+/HER2– metastatic breast cancer (mBC) remains a topic of debate. The SONIA trial demonstrated no significant benefit from adding CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) to first-line therapy for all patients, yet criteria for identifying patients who require combination HT have not been established. The type of hormone resistance (HR) represents a biologically plausible candidate for such a predictive marker.

Aim. To evaluate the impact of HR type (no resistance [HR0], primary resistance [HR1], secondary resistance [HR2]) on progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) during first-line treatment of luminal mBC, and to determine the predictive value of HR type when comparing HT monotherapy versus combination HT (CDK4/6i + HT) in real-world clinical practice.

Materials and Methods. This retrospective study included 90 patients with HR+/HER2– mBC classified as HR0 (n = 28), HR1 (n = 21), and HR2 (n = 41). In the first-line setting, 61 patients received combination HT and 29 received monotherapy. PFS was analyzed using the Kaplan — Meier method and the log-rank test. Group comparability was assessed using the Mann — Whitney U test, χ^2 test, and Fisher’s exact test.

Results. HR type was a significant prognostic factor (p = 0.0017): median PFS was 28 months for HR0, 22 months for HR2, and 13 months for HR1. Despite a worse baseline prognostic profile in the primary resistance group, combination HT significantly outperformed monotherapy in median PFS (16 months vs. 9 months; p = 0.028); ORR was 0 % with HT monotherapy versus 16.7 % with combination HT. In secondary resistance, a clinically meaningful but statistically non-significant benefit was observed (23 months vs. 16.5 months; p = 0.47). In the HR0, no difference in PFS was found (32 months vs. 28 months; p = 0.99).

Выводы. Первичная ГР является предиктором значимого преимущества комбинированной ГТ и обосновывает обязательное назначение иCDK4/6 в данной когорте. При ГР0 монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает высокую ВВП, сопоставимую с комбинированной ГТ. Несопоставимость групп по ряду прогностических факторов означает, что наблюдаемый эффект комбинированной ГТ, вероятно, недооценен, а интерпретация результатов должна учитывать ретроспективный характер и наблюдательный дизайн исследования.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы; гормонорезистентность; ингибиторы CDK4/6; ингибиторы ароматазы; реальная клиническая практика

Для цитирования: Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Авраменко И.В., Топузов Э.Э. Влияние типа гормонорезистентности на выбор первой линии лечения ER+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 636-644.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2675

✉ Контакты: Глузман Марк Игоревич, lok2008@list.ru

Conclusion. Primary HR predicts a significant benefit from combination HT and supports the mandatory use of CDK4/6i in this patient subgroup. In HR0, aromatase inhibitor monotherapy achieves high PFS comparable to that of combination therapy. The non-comparability of groups for several prognostic factors suggests that the observed effect of combination HT may be underestimated, and the results should be interpreted with consideration of the retrospective, observational study design.

Keywords: metastatic breast cancer; hormone resistance; CDK4/6 inhibitors; aromatase inhibitors; real-world clinical practice

For Citation: Mark I. Gluzman, Elena A. Chistyakova, Rashida V. Orlova, Inna V. Avramenko, Eldar E. Topuzov. Effect of hormone resistance type on first-line treatment selection in ER+/HER2-negative metastatic breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 636-644.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2675

Введение

Люминальный HR+/HER2- — подтип, характеризующийся экспрессией рецепторов эстрогена (РЭ) и/или прогестерона при отсутствии гиперэкспрессии HER2, составляет 60–75 % всех случаев РМЖ и остается основной мишенью для гормонотерапии как в адъювантном, так и в метастатическом режимах [1]. Несмотря на исходную гормоночувствительность большинства люминальных опухолей, практически все пациентки в конечном итоге сталкиваются с прогрессированием на фоне ГТ. Гормонорезистентность (ГР) — ключевое ограничение эндокринной терапии и один из наиболее значимых прогностических факторов при HR+/HER2- мРМЖ. В соответствии с консенсусом ESO-ESMO ABC5 (2020) [2] выделяют:

– *Первичную ГР (ГР1):* прогрессирование в течение первых 24 мес. адъювантной ГТ или первых 6 мес. паллиативной ГТ первой линии. Свидетельствует об изначально ограниченной эндокринной зависимости опухоли.

– *Вторичную ГР (ГР2):* прогрессирование после ≥ 24 мес. адъювантной ГТ, рецидив в пределах 12 мес. после ее завершения, либо прогрессирование после ≥ 6 мес. паллиативной ГТ. Отражает приобретенную устойчивость на фоне первоначальной гормоночувствительности.

Внедрение ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) — палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба — кардинально изменило стандарты лечения HR+/HER2- мРМЖ: в РКИ III фазы добавление иCDK4/6 к ГТ первой линии обеспечивало прирост медианы ВВП на 10–14 мес. и достоверное улучшение ОВ [3–8]. Вместе с тем рандомизированное исследование SONIA (n = 1050) не выявило значимого преимущества назначения иCDK4/6 в первой линии по сравнению со стратегией последовательного примене-

ния ГТ [9], инициировав дискуссию о критериях отбора пациенток, которым комбинированный режим необходим в первой линии.

Одним из наиболее клинически обоснованных кандидатов на роль предиктора эффективности иCDK4/6 в первой линии является тип гормонорезистентности. Интуитивно очевидно, что пациентки с первичной ГР, чьи опухоли демонстрировали исходную нечувствительность к эндокринной депривации, с наибольшей вероятностью нуждаются в добавлении препарата с иным механизмом действия уже в первой линии [10–11]. Напротив, пациентки без ГР — потенциальные кандидаты для стратегии последовательного применения ГТ. Вместе с тем систематический анализ предиктивной роли типа ГР в условиях реальной практики остается недостаточно исследованной областью. Цель настоящей работы — оценить влияние типа ГР на эффективность первой линии лечения HR+/HER2- мРМЖ в условиях реальной клинической практики.

Новизна настоящего исследования состоит в том, что впервые в условиях реальной клинической практики проведен систематический анализ предиктивной роли типа гормонорезистентности при выборе режима первой линии ГТ у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Полученные данные формируют обоснованную гипотезу о первичной ГР как ключевом клиническом критерии для обязательного назначения иCDK4/6 в первой линии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе медицинской документации специализированного онкологического учреждения. Одобрение локального этического комитета не требовалось в связи с тем, что все пациент-

ки получали лечение в рамках, утвержденных Минздравом клинических рекомендаций. Использование деперсонализированных данных осуществлено с соблюдением требований законодательства об охране персональных данных.

Критерии включения: (1) верифицированный HR+/HER2- мРМЖ люминального подтипа; (2) первая линия системной терапии на основе ГТ (монотерапия или комбинированная); (3) все пациентки прошли ранее комплексное лечение, включающее адъювантную гормонотерапию; (4) достаточный объем данных для определения типа ГР, оценки ответа и расчета ВВП.

Критерии исключения: (1) HER2-позитивный или трижды негативный подтип; (2) предшествующая системная ХТ по поводу метастатического процесса до анализируемой ГТ; (3) недостаточная документация.

Классификация гормонорезистентности (ESO-ESMO ABC5) [4]:

– *ГР0 — отсутствие резистентности:* де-ново метастатический РМЖ без адъювантной ГТ; либо рецидив > 24 мес. после завершения адъювантной ГТ (n = 28).

– *ГР1 — первичная резистентность:* рецидив в течение первых 24 мес. адъювантной ГТ; либо прогрессирование в первые 6 мес. паллиативной ГТ первой линии (n = 21).

– *ГР2 — вторичная резистентность:* рецидив после ≥ 24 мес. адъювантной ГТ; рецидив в пределах 12 мес. после ее завершения; либо прогрессирование после ≥ 6 мес. паллиативной ГТ (n = 41).

Режимы первой линии: монотерапия ГТ (моноГТ, n = 29) — нестероидные (летрозол, анастрозол) или стероидные (экземестан) ингибиторы ароматазы, тамоксифен. Комбинированная ГТ (n = 61) — иCDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом; пременопаузальные пациентки дополнительно получали агонист ГнРГ. Выбор режима осуществлялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации.

Конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВВП) — время от начала первой линии до прогрессирования по RECIST 1.1 или смерти по любой причине. Частота объективного ответа (ЧОО) — доля пациенток с полным (ПО) или частичным (ЧО) ответом по RECIST 1.1.

ВВП оценивалась методом Каплана — Майера; межгрупповые различия — двусторонним логранговым критерием (значимость при $p < 0,05$). Для оценки величины эффекта рассчитывалось отношение рисков (ОР) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) методом однофакторной регрессии Кокса. Данные ВВП представлены как медиана (95 % ДИ).

Статистический анализ. Сопоставимость групп по режиму лечения (комбинированная ГТ vs монотерапия) оценивалась следующим образом: для непрерывных переменных — U-критерий Манна — Уитни (данные не подчиняются нормальному распределению), для категориальных — критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при числе ожидаемых событий < 5 в ячейке). ЧОО между подгруппами сравнивалась точным критерием Фишера. Все тесты двусторонние; пороговое значение $p = 0,05$. Расчеты выполнены в R 4.3.1 (пакеты survival, stats).

Результаты

В исследование включено 90 пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Медиана возраста — 58,5 лет (диапазон: 25–87 лет). По типу ГР: ГР0 — 28 (31,1 %), ГР1 — 21 (23,3 %), ГР2 — 41 (45,6 %). По режиму первой линии: комбинированная ГТ — 61 (67,8 %), монотерапия — 29 (32,2 %). Прогрессирование зафиксировано у 54 пациенток (60 %), медиана наблюдения за цензурированными больными составила 20,5 мес.

С целью корректной интерпретации результатов сравнения режимов проведена статистическая оценка сопоставимости групп по основным клинико-патологическим характеристикам. Результаты представлены в табл. 1.

Клинико-патологические характеристики пациенток в зависимости от типа ГР и режима первой линии терапии представлены в табл. 2.

Тип ГР являлся статистически высокозначимым прогностическим фактором (логранговый критерий, $p = 0,0017$). Результаты представлены на рис. 1.

Наилучший прогноз ассоциирован с ГР0: медиана ВВП — 28 мес. (95 % ДИ: 21 — не достигнута). Пациентки с вторичной ГР занимают промежуточное положение: медиана 22 мес. (95 % ДИ: 15–26 мес.), ОР 1,26 (95 % ДИ: 0,72–2,21) относительно ГР0 — различие не достигло статистической значимости ($p = 0,21$). Наиболее неблагоприятный прогноз — при первичной ГР: медиана ВВП — 13 мес. (95% ДИ: 12 — не достигнута), ОР 2,04 (95 % ДИ: 1,14–3,65; $p = 0,0017$) — вдвое хуже, чем при ГР0.

Необходимо учитывать, что различия в ВВП между группами обусловлены не только биологией опухоли, но и различным распределением режимов терапии: в группе ГР0 более половины пациенток получали монотерапию (53,6 %), тогда как в группах ГР1 и ГР2 преобладала комбинированная ГТ (85,7 и 73,2 % соответственно). Следовательно, данный анализ характеризует суммарный прогностический эффект ГР на фоне неоднородного лечения; независимую прогностическую ценность ГР следует интерпретировать с учетом этого ограничения.

Таблица 1. Сопоставимость групп по режиму первой линии лечения

Характеристика	Комбинированная ГТ (n = 61)	МоноГТ (n = 29)	p
Возраст, медиана [МКР], лет	58 [50–65]	62 [52–71]	0.057
молодой (< 45 лет), n (%)	8 (13,1 %)	2 (6,9 %)	0.248
пожилой (≥ 60 лет), n (%)	24 (39,3 %)	18 (62,1 %)	
ИГХ-подтип (люм.А / люм.Б)	А:19 (31,1 %) / Б:42 (68,9 %)	А:21 (72,4 %) / Б:8 (27,6 %)	0.001
Grade G3, n (%)	17 (27,9 %)	3 (10,3 %)	0.097
Гистотип (NST/NOS / дольк.), n	50 / 8	24 / 4	0.949
Мутация PIK3CA, n/N (%)	17/42 (40,5 %)	10/20 (50,0 %)	0.586
Висцеральные метастазы, n (%)	27 (44,3 %)	7 (24,1 %)	0.103
Тип ГР (ГР0 / ГР1 / ГР2)	21,3 % / 29,5 % / 49,2 %	51,7 % / 10,3 % / 37,9 %	0.009
Адьювантная / периоп. ХТ, n (%)	38 (62,3 %)	11 (37,9 %)	0.042
Адьювантная ГТ — ИА, n (%)	26 (42,6 %)	12 (41,4 %)	1

Table 1. Baseline comparability of groups by first line treatment regimen

Characteristic	Combination HT (n = 61)	Mono HT (n = 29)	p-value
Age, median [IQR], years	58 [50–65]	62 [52–71]	0.057
Young (< 45 years), n (%)	8 (13.1 %)	2 (6.9 %)	0.248
Elderly (≥ 60 years), n (%)	24 (39.3 %)	18 (62.1 %)	0.044
IHC subtype (Lum.A / Lum.B), n (%)	A:19 (31.1%) / B:42 (68.9 %)	A:21 (72.4 %) / B:8 (27.6 %)	0.001
Grade G3, n (%)	17 (27.9 %)	3 (10.3 %)	0.097
Histology (NST/NOS / Lobular), n	50 / 8	24 / 4	0.949
PIK3CA mutation, n/N (%)	17/42 (40.5 %)	10/20 (50.0 %)	0.586
Visceral metastases, n (%)	27 (44.3 %)	7 (24.1 %)	0.103
Type of HR (HR0 / HR1 / HR2)	21.3 % / 29.5 % / 49.2 %	51.7 % / 10.3 % / 37.9 %	0.009
Adjuvant / perioperative CT, n (%)	38 (62.3 %)	11 (37.9 %)	0.042
Adjuvant HT — AI, n (%)	26 (42.6 %)	12 (41.4 %)	1

Таблица 2. Клинико-патологические характеристики по типу гормонорезистентности

Характеристика	ГР0 (n = 28)	ГР1 (n = 21)	ГР2 (n = 41)	Все (n = 90)
Возраст, медиана [диапазон]	63,5 [55–68]	58 [47–66]	58 [51–64]	58,5 [51–66]
Люм.А / Люм.Б, n (%)	15/13 (53,6/46,4 %)	8/13 (38,1/61,9 %)	17/24 (41,5/58,5 %)	40/50 (44,4/55,6 %)
Grade G3, n (%)	1 (3,6 %)	5 (23,8 %)	14 (34,1 %)	20 (22,2 %)
Висцеральные мет., n (%)	10 (35,7 %)	5 (23,8 %)	19 (46,3 %)	34 (37,8 %)
Мутация PIK3CA, n/N (%)	10/19 (52,6 %)	6/13 (46,2 %)	11/30 (36,7 %)	27/62 (43,5 %)
Адьювантная ХТ, n (%)	16 (57,1 %)	8 (38,1 %)	25 (61,0 %)	49 (54,4 %)
Комбинированная ГТ, n (%)	13 (46,4 %)	18 (85,7 %)	30 (73,2 %)	61 (67,8 %)

Table 2. Clinical and pathological characteristics by type of hormone resistance

Characteristic	HR0 (n = 28)	HR1 (n = 21)	HR2 (n = 41)	Total (n = 90)
Age, median [range], years	63.5 [55–68]	58 [47–66]	58 [51–64]	58.5 [51–66]
Lum.A / Lum.B, n (%)	15/13 (53.6/46.4 %)	8/13 (38.1/61.9 %)	17/24 (41.5/58.5 %)	40/50 (44.4/55.6 %)
Grade G3, n (%)	1 (3.6 %)	5 (23.8 %)	14 (34.1 %)	20 (22.2 %)
Visceral metastases, n (%)	10 (35.7 %)	5 (23.8 %)	19 (46.3 %)	34 (37.8 %)
PIK3CA mutation, n/N (%)	10/19 (52.6 %)	6/13 (46.2 %)	11/30 (36.7 %)	27/62 (43.5 %)
Adjuvant CT, n (%)	16 (57.1 %)	8 (38.1 %)	25 (61.0 %)	49 (54.4 %)
Combination HT, n (%)	13 (46.4 %)	18 (85.7 %)	30 (73.2 %)	61 (67.8 %)

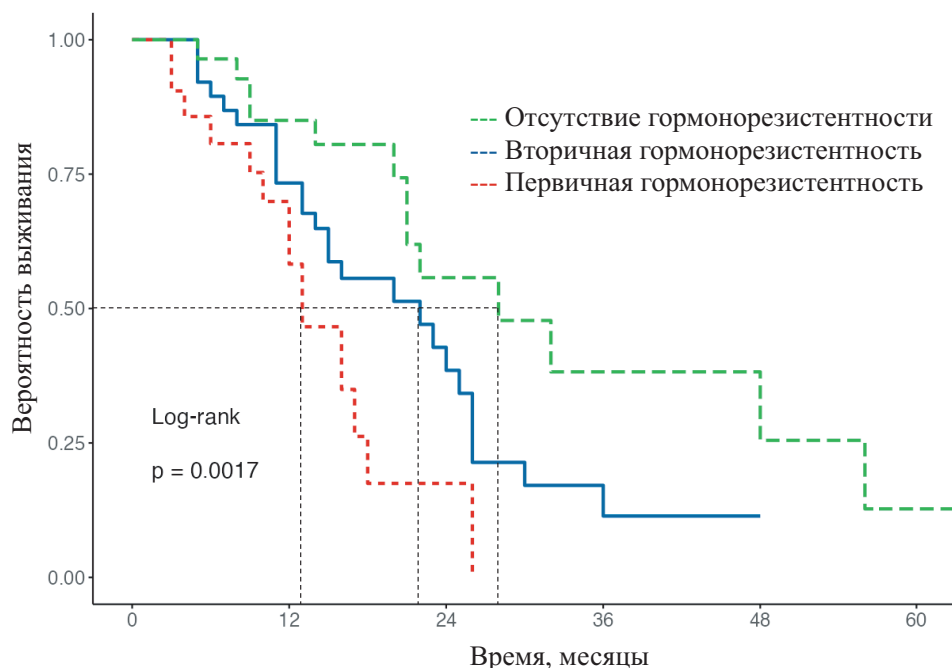


Рис. 1. Различия ВБП на фоне первой линии лечения в зависимости от типа гормонорезистентности
 Fig. 1. Progression-free survival (PFS) differences during first-line therapy by hormone resistance type

Таблица 4. Медиана ВБП при комбинированной ГТ vs монотерапии в зависимости от типа ГР

Группа ГР	Комбинированная ГТ (95 % ДИ), мес.	МоноГТ (95 % ДИ), мес.	p log-rank	Δ, мес.
ГР0	32 (21–н.д.)	28 (20–н.д.)	0.99	+4
ГР1	16 (13–н.д.)	9 (6–н.д.)	0.028	+7
ГР2	23 (15–26)	16,5 (11–н.д.)	0.47	+6,5

Table 4. Median PFS for combination HT vs monotherapy by hormone resistance type

HR group	Combination HT (95% CI), months	Mono HT (95% CI), months	log-rank p	Δ, months
HR0	32 (21–NR)	28 (20–NR)	0.99	+4
HR1	16 (13–NR)	9 (6–NR)	0.028	+7
HR2	23 (15–26)	16.5 (11–NR)	0.47	+6.5

Таблица 5. ЧОО при комбинированной ГТ vs монотерапии в зависимости от типа ГР

Группа	Комбо ГТ %	МоноГТ %	p
ГР0	38,5 %	6,7 %	0,067
ГР1	16,7 %	0 %	н.п.
ГР2	10,0 %	0 %	н.п.
Всего	18,0 %	3,4 %	0,055

Table 5. Objective response rate (ORR) for combination HT vs monotherapy by hormone resistance type

HR group	Combination HT (%)	Mono HT (%)	p-value
HR0	38.5 %	6.7 %	0.067
HR1	16.7 %	0 %	NC
HR2	10.0 %	0 %	NC
Total	18.0 %	3.4 %	0.055

Общая ЧОО в когорте составила 14,8 % (12/81 оцененных пациенток): полный регресс — три пациентки (3,7 %), частичный — девять (11,1 %). ЧОО закономерно снижалась по мере нарастания резистентности. В группе ГР0 объективный ответ достигнут у 26,1 % (6/23 оцененных), при ГР1 — у 15,0 % (3/20), при ГР2 — у 7,9 % (3/38).

Учитывая выявленную несопоставимость групп по режиму лечения, сравнительный анализ эффективности проведен разделенно внутри каждой подгруппы ГР. Сводные данные по ВБП и ЧОО представлены в табл. 4 и 5.

В группе ГР0 (n = 28) медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 32 (95 % ДИ: 21–н.д.) против 28 мес. (95 % ДИ: 20–н.д.) при монотерапии; p = 0,99. ЧОО при комбинированной ГТ составила 38,5 % (5/13) против 6,7 % (1/15) при монотерапии (p = 0,067). Несмотря на численное превосходство комбинированной ГТ по обоим показателям, ни одно из различий не достигло статистической значимости.

В группе ГР1 (n = 21) зафиксированы статистически значимые различия в пользу комбинированной ГТ. Медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 16 мес. (95 % ДИ: 13–н.д.) против 9 мес. (95 % ДИ: 6–н.д.) при монотерапии (p = 0,028). Абсолютный выигрыш — 7 мес. ЧОО при комбинированной ГТ: 16,7 % (3/18); при монотерапии: 0 % (0/3).

В группе ГР2 (n = 41) медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 23 (95 % ДИ: 15–26 мес.) против 16,5 мес. (95 % ДИ: 11–н.д.) при монотерапии; p = 0,47. ЧОО при комбинированной ГТ: 10,0 % (3/30); при монотерапии: 0 % (0/11). Разница медиан ВБП в 6,5 мес. и превосходство по ЧОО являются клинически значимыми, однако не достигли статистической значимости.

Обсуждение

Центральной методологической особенностью настоящего исследования, влияющей на интерпретацию всех результатов, является выявленная исходная несопоставимость групп по режиму лечения. Группа комбинированной ГТ систематически отличалась от группы монотерапии по трем достоверным и двум пограничным характеристикам, каждая из которых является независимым прогностическим фактором с неблагоприятным вектором в пользу монотерапии. Преобладание люминального Б подтипа (68,9 vs 27,6 %), первичной ГР (29,5 vs 10,3 %), Grade G3 (27,9 vs 10,3 %, тенденция) и висцеральных метастазов (44,3 vs 24,1 %, тенденция) в группе комбинированной ГТ означает, что данная когорта исходно имела существенно более агрессивный биологический фенотип.

Данное смещение имеет принципиальное следствие: наблюдаемые результаты систематически занижают реальное биологическое преимущество комбинированной ГТ. Иными словами, при гипотетически сопоставимых группах разница в медиане ВБП между режимами была бы, по всей вероятности, еще более выраженной. Это наблюдение типично для ретроспективных нерандомизированных исследований: выбор режима лечащим врачом неизбежно отражает его клиническую оценку тяжести ситуации — именно более тяжелым пациентам назначают более интенсивную терапию. Таким образом, то, что комбинированная ГТ показала значимые преимущества при первичной ГР даже несмотря на неблагоприятный исходный профиль группы, лишь усиливает клиническую убедительность данного результата.

Статистически значимое преимущество комбинированной ГТ именно при первичной ГР (16 vs 9 мес.; p = 0,028) — наиболее весомый результат настоящего исследования. Он согласуется с биологической логикой: при первичной ГР опухоль изначально лишена способности реагировать на эстрогеновую депривацию как на основной механизм торможения роста. Это с высокой вероятностью обусловлено конститутивной активацией клеточного цикла независимо от эстрогенового рецептора — именно тем механизмом, на который направлены иCDK4/6 [5, 12].

Полученные данные согласуются с результатами *post-hoc*-анализов крупных рандомизированных исследований: в MONALEESA-3 рибоциклиб обеспечивал выигрыш в ВБП вне зависимости от предшествующей терапии [5]; в MONARCH-3 медиана ВБП при абемациклибе у пациенток с признаками вторичной резистентности составила 29,2 мес. vs 12,4 мес. при монотерапии (OR 0,43) [6]. Важно, что в нашем исследовании данный эффект выявлен вопреки неблагоприятному исходному профилю группы комбинированной ГТ, что делает его особенно убедительным.

Клиническое значение этого наблюдения состоит в следующем: пациентки с первичной гормонорезистентностью должны рассматриваться как приоритетная группа для назначения иCDK4/6 в первой линии. Для них монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает медиану ВБП лишь 9 мес. и полное отсутствие объективных ответов — показатели, которые не могут считаться удовлетворительными. Именно эта подгруппа является тем «фенотипом высокого риска», назначение иCDK4/6 которому в первой линии, по всей видимости, оправдано даже в контексте данных SONIA.

При вторичной ГР наблюдается клинически значимая разница медиан ВБП (+6,5 мес.)

при отсутствии статистической значимости ($p = 0,47$). Это противоречие, по нашему мнению, обусловлено прежде всего ограничениями дизайна: малым числом пациенток в подгруппе монотерапии при ГР2 ($n = 11$) и биологической гетерогенностью самой категории вторичной резистентности. В отличие от первичной ГР, механизмы которой более однородны (исходная недостаточность эстрогенового сигналинга), вторичная ГР представляет собой спектр состояний — от относительно ранней приобретенной резистентности с мутациями ESR1 до поздних рецидивов с возможным сохранением гормоночувствительности у части клонов.

Нулевая ЧОО при монотерапии в группе ГР2 (0/11) является дополнительным аргументом в пользу назначения иCDK4/6 данным пациенткам, особенно при наличии клинической потребности в объективном ответе. Тем не менее однозначных выводов о предиктивной роли ГР2 для выбора режима первой линии на основании настоящих данных сделать нельзя.

Отсутствие статистически значимых различий между режимами при ГР0 (32 vs 28 мес.; $p = 0,99$) вместе с высокой медианой ВВП при монотерапии (28 мес.) представляют клинически важное наблюдение. Оно согласуется с данными SONIA: для пациенток с высокой исходной гормоночувствительностью (отсутствие ГР, люминальный А подтип, низкий Grade, преимущественно костные/невисцеральные метастазы) стратегия начала с монотерапии ингибиторами ароматазы с резервированием иCDK4/6 для последующих линий может быть обоснованной альтернативой.

Вместе с тем необходимо сделать два существенных уточнения. Во-первых, в нашей когорте группа монотерапии при ГР0 отличалась более благоприятными исходными характеристиками (более старший возраст, преобладание люм.А), что само по себе могло способствовать высокой ВВП. Во-вторых, ЧОО при монотерапии в группе ГР0 составила лишь 6,7 % (1/15) vs 38,5 % при комбинированной ГТ ($p = 0,067$), что имеет клиническое значение для пациенток с симптомным заболеванием или потребностью в быстром противоопухолевом ответе.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом ряда ограничений. Ретроспективный нерандомизированный дизайн и выявленная несопоставимость групп по ключевым прогностическим характеристикам не позволяют делать однозначные выводы о причинно-следственных связях. Наблюдательный характер исследования означает, что выбор режима терапии определялся клиническим суждением врача, а не рандомизацией, — отсюда систематическое смещение в сторону недо-

оценки эффекта комбинированной ГТ. Крайне малое число пациенток в подгруппе монотерапии при ГР1 ($n = 3$) критически ограничивает статистическую мощность данного сравнения, несмотря на то, что $p = 0,028$ достигает порога значимости. Небольшой общий объем выборки ($n = 90$) не позволяет провести многофакторный анализ с поправкой на конфаундеры (ИГХ-подтип, Grade). Конкретные препараты внутри классов (ИА, иCDK4/6), их дозы и причины модификации терапии также не были проанализированы. Наконец, данные по статусу ESR1-мутаций, Ki-67 и другим молекулярным маркерам отсутствовали у части пациенток.

Несмотря на указанные ограничения, настоящее исследование формирует клинически значимую гипотезу, требующую проспективной верификации: тип гормонорезистентности может служить инструментом дифференцированного назначения иCDK4/6 в первой линии. Предлагаемый алгоритм: пациентки с ГР1 — обязательная комбинированная ГТ в первой линии; пациентки с ГР2 — предпочтительна комбинированная ГТ, особенно при симптомном заболевании или потребности в объективном ответе; пациентки с ГР0 и благоприятным профилем (люм. А, G1–G2, только костные метастазы, нет симптоматики) — рассмотреть возможность монотерапии с резервированием иCDK4/6 для второй линии согласно концепции SONIA.

Для окончательной валидации данной концепции необходимы проспективные исследования с рандомизацией внутри подгрупп по статусу ГР, а также интеграция молекулярных биомаркеров (ESR1-мутации, PIK3CA-мутации, Ki-67, PAM50-подпись) для более точного прогнозирования ответа на терапию.

Заключение

1. Группы комбинированной ГТ и монотерапии исходно различались по ключевым прогностическим характеристикам: в группе комбинированной ГТ достоверно преобладали люминальный Б подтип ($p = 0,001$), первичная ГР ($p = 0,009$) и адьювантная ХТ в анамнезе ($p = 0,042$), что означает систематическое занижение наблюдаемого эффекта данного режима.

2. Тип ГР является значимым прогностическим фактором ($p = 0,0017$): медиана ВВП — 28 (ГР0), 22 (ГР2), 13 (ГР1); ОР для ГР1 vs ГР0 — 2,04 (95 % ДИ 1,14–3,65).

3. При первичной ГР комбинированная ГТ значимо превосходит монотерапию по медиане ВВП (16 vs 9 мес.; $p = 0,028$) при нулевой ЧОО в группе монотерапии. Пациентки с ГР1 являются обязательными кандидатами для назначения иCDK4/6 в первой линии.

4. При вторичной ГР выявлен клинически значимый, но статистически незначимый тренд в пользу комбинированной ГТ (23 vs 16,5 мес.; $p = 0,47$); ЧОО при монотерапии — 0 %. Пациентки с ГР2 предпочтительно должны получать комбинированную ГТ.

5. При ГР0 монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает высокую медиану ВВП (28 мес.), статистически не уступающую комбинированной ГТ (32 мес.; $p = 0,99$), что совместимо с концепцией дифференцированного применения иCDK4/6 (SONIA).

6. Тип ГР предлагается рассматривать как обязательный клинический параметр стратификации при выборе режима первой линии ГТ у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, требующий верификации в проспективных РКИ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-75-01056.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 23-75-01056.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Не требовало одобрения этическим комитетом, т. к. все пациенты были обследованы и пролечены в рамках клинической рекомендации МЗ РФ и в соответствии с рекомендациями RUSSCO. *Compliance with patients' rights and bioethics rules*
The study was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the WMA (2013 revision). Ethics committee approval was not required, as all patients were examined and treated within the framework of the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation and in accordance with the recommendations of RUSSCO.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the article including conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and revising the work, checking and providing a final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134-1150.-DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
2. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5). *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1623-1649.-DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925-1936.-DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
4. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(10): 942-950.-DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
5. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 307-316.-DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
6. Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638-3646.-DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7021.
7. Slamon D.J., Neven P., Chia S., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 514-524.-DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
8. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., et al. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский совет*. 2024; 18(21): 42-50.-DOI: 10.21518/ms2024-536. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Nasretdinov A.F., et al. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18(21): 42-50.-DOI: 10.21518/ms2024-536 (In Rus)].
9. Wortelboer N, van Ommen-Nijhof A, Konings IR, et al. Overall Survival With First-Line vs Second-Line CDK4/6 Inhibitor Use in Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2026 Apr 1;12(4):375-383.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.6585.
10. Джелялова М.А., Семиглазов В.Ф. Эндокринорезистентность при лечении рака молочной железы. *Фарматека*. 2020; 27(11): 21-29.-DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.21-29. [Dzhelyalova M.A., Semiglazov V.F. Endocrine resistance in breast cancer treatment. *Farmateka*. 2020; 27(11): 21-29.-DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.21-29 (In Rus)].
11. Фатеева А.В., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., et al. Поиск предикторов эффективности лечения ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2-метастатическим раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12(3): 34-41.-DOI: 10.17116/onkolog20231203134. [Fateeva A.V., Zukov R.A., Zyuzukina A.V., et al. Search for predictors of the efficiency of treatment with CDK4/6 inhibitors with HR+/HER2 metastatic breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023; 12(3): 34-41.-DOI: 10.17116/onkolog20231203134 (In Rus)].
12. O'Brien N.A., McDermott M.S.J., Conklin D., et al. Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based treatments in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020; 22(1): 89.-DOI: 10.1186/s13058-020-01320-8.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: 0000-0002-8965-8364; eLibrary SPIN: 4229-2201.

Елена Александровна Чистякова / Elena A. Chistyakova / ORCID ID: 0009-0001-9760-5641; eLibrary SPIN: 9191-3022.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: 0000-0003-4447-9458; eLibrary SPIN: 3480-2098.

Инна Владимировна Авраменко / Inna V. Avramenko / ORCID ID: 0000-0003-2003-7938.

Эльдар Эскендерович Топузov / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: 0000-0002-2105-2251; eLibrary SPIN: 1065-4191.

