

© O.H. Шкоденко, В.О. Кубышкина, Я.А. Мухадинов, К.В. Хурцев,
А.А. Коичуев

**Эффективность анастрозола, летрозола и фулвестранта
в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами
CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2– метастатическим РМЖ по данным
реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического
онкологического диспансера**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

© Oksana N. Shkodenko, Valeria O. Kubyshkina, Yasiyn A. Mukhadinov, Konstantin V. Hurtsev,
Arsen A. Koichuev

**Comparative Efficacy of Anastrozole, Letrozole, and Fulvestrant
as Endocrine Partners Combined with CDK4/6 Inhibitors in Patients
with HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer: A Real-World Evidence
from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center**

Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, the Russian Federation

Введение. Комбинирование ингибиторов CDK4/6 с различными эндокринными партнёрами является важным инструментом в клинической практике, позволяя персонализировать лечение и улучшать результаты у пациенток с HR+ HER2– мРМЖ.

Цель. Целью исследования была оценка эффективности различных вариантов эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 на основе данных Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы. Исследование представляет собой ретроспективный анализ, в который были включены 83 пациентки с HR+ HER2–метастатическим РМЖ, получавшие рибоциклиб (n = 42, 51 %) или палбоциклиб (n = 41, 49 %) в сочетании с анастрозолом, летрозолом или фулвестрантом в период с апреля 2019 по апрель 2024 г. Оценка эффективности исследуемых комбинаций эндокринной терапии проведена на основании анализа безрецидивной выживаемости, выполненном с применением метода Каплана — Майера. Различия кривых безрецидивной выживаемости оценивались согласно логранговому критерию (log-rank test).

Результаты. Анастрозол обеспечил значительно лучшую выживаемость в сравнении с летрозолом ($p < 0,001$) при отсутствии статистически значимых различий с фулвестрантом ($p = 0,168$). При этом в группе анастрозола медиана БРВ не была достигнута в общей популяции и в группе рибоциклиба. Летрозол показал более скромные результаты: медиана БРВ — 5 мес. в группе рибоциклиба и 3–6 мес. — в группе палбоциклиба. Сравнение рибоциклиба и палбоциклиба показало статистически значимые преимущества первого в отношении БРВ при сравнении групп ингибиторов CDK4/6 в сочетании с фулвестрантом ($p = 0,019$): в первом случае медиана безрецидивной выживаемости составила 22 мес., во втором — 10 мес.

Introduction. Combining CDK4/6 inhibitors with various endocrine partners is a key therapeutic strategy in clinical practice, enabling treatment personalization and improved outcomes for patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer (MBC).

Aim. To evaluate the comparative effectiveness of different endocrine therapy regimens combined with CDK4/6 inhibitors using real-world data from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center.

Materials and Methods. This retrospective analysis included 83 patients with HR+/HER2– MBC who received ribociclib (n = 42, 51 %) or palbociclib (n = 41, 49 %) in combination with anastrozole, letrozole, or fulvestrant between April 2019 and April 2024. Treatment efficacy was assessed through relapse-free survival (RFS) analysis using the Kaplan-Meier method, with curve comparisons evaluated by log-rank test.

Results. Anastrozole demonstrated significantly superior survival compared to letrozole ($p < 0.001$), while showing no statistically significant difference from fulvestrant ($p = 0.168$). The median RFS was not reached in the anastrozole group, both in the overall population and ribociclib subgroup. Letrozole showed more modest outcomes with median RFS of 5 months in the ribociclib group and 3–6 months in the palbociclib group. Comparative analysis revealed statistically significant advantages for ribociclib over palbociclib when combined with fulvestrant ($p = 0.019$), demonstrating median RFS of 22 months versus 10 months, respectively.

Выводы. Полученные результаты подчеркивают необходимость дополнительных исследований для оптимизации лечения HR+ HER2- мРМЖ с учётом индивидуальных особенностей пациентов и сложности клинических сценариев.

Ключевые слова: мРМЖ; рибоциклиб; палбоциклиб; анастрозол; летрозол; фулвестрант; РКП

Для цитирования: Шкоденко О.Н., Кубышкина В.О., Мухадинов Я.А., Хурцев К.В., Койчуев А.А. Эффективность анастрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ по данным реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2376

✉ Контакты: Мухадинов Ясийн Ахмедович, muhadinovyasiyn@yandex.ru

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) представляет собой серьезное онкологическое заболевание, характеризующееся распространением опухолевых клеток за пределы первичной опухоли в другие органы и ткани организма. Лечение данного состояния требует персонализированного подхода в процессе выбора стратегии лекарственной терапии [1]. Цели лечения мРМЖ включают замедление прогрессирования, продление выживаемости и облегчение симптомов, одновременно сводя к минимуму нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением [2, 3]. Предпочтительной стратегией начала лечения гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного (HR+ HER2-) мРМЖ является отсрочка химиотерапии (ХТ), когда это возможно, и назначение эндокринной терапии (ЭТ), благодаря её эффективности и отсутствию серьёзных побочных эффектов (как у ХТ), значительно снижающих качество жизни [3–8]. К препаратам ЭТ, которые широко используются в клинической практике в России, относятся нестероидные ингибиторы ароматазы (НСИА) — летрозол и анастрозол, которые блокируют выработку эстрогенов, а также антагонист рецепторов эстрогенов — фулвестрант, который блокирует действие эстрогенов на опухолевые клетки.

Однако некоторые пациенты исходно могут быть невосприимчивы к ЭТ (первично резистентны), у других резистентность появляется со временем (вторичная), и заболевание прогрессирует [9]. Внедрение в практику ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба, повысило эффективность традиционной ЭТ за счет преодоления как первичной, так и вторичной резистентности и позволило значительно улучшить прогноз пациентов с HR+ HER2- мРМЖ.

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, при отсутствии висцерального криза первоочерёдной опцией лечения HR+ HER2- мРМЖ является комбина-

Conclusion. These findings highlight the need for further research to optimize HR+/HER2- MBC treatment strategies, considering individual patient characteristics and complex clinical scenarios.

Keywords: metastatic breast cancer; ribociclib; palbociclib; anastrozole; letrozole; fulvestrant; real-world evidence (RWE)

For Citation: Oksana N. Shkodenko, Valeria O. Kubyshkina, Yasiyn A. Mukhadinov, Konstantin V. Hurtsev, Arsen A. Koichuev. Comparative efficacy of anastrozole, letrozole, and fulvestrant as endocrine partners combined with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: A real-world evidence from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center. *Voprosy Onkologii=Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2376

ция ингибиторов CDK4/6 с различными эндокринными партнёрами [1, 6, 10, 11]. Первыми ингибиторами CDK4/6, одобренными в Российской Федерации, были палбоциклиб (в октябре 2016 г.) и рибоциклиб (в январе 2018 г.) [12]. Оба препарата в комбинации с ЭТ продемонстрировали более высокую эффективность, по сравнению с моноЭТ, в отношении показателей выживаемости в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) MONALEESA-2, -3, 7 [13–18] и PALOMA-2, -3 [19–22]. Результаты этих исследований показывают, что комбинация обоих ингибиторов CDK4/6 с ЭТ обеспечивает значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП), по сравнению с моноЭТ, в первой и второй линиях терапии независимо от статуса менопаузы пациенток [13, 15, 17, 19, 21]. Статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОВ) было достигнуто во всех исследованиях, кроме PALOMA-2, где комбинация палбоциклиба с летрозолом продемонстрировала лишь небольшое статистически не значимое улучшение ОВ, по сравнению только с летрозолом [22]. Таким образом, возможность выбора сочетаний ингибиторов CDK4/6 с их эндокринными партнёрами представляет собой важный инструмент в арсенале врачей-онкологов, позволяющий персонализировать лечение и значительно улучшить исходы пациентов с HR+ HER2- мРМЖ. Однако несмотря на то, что рибоциклиб и палбоциклиб в сочетании с ЭТ используются в России уже около 10 лет, до сих пор существует не так много наблюдательных исследований, оценивающих эффективность этих вариантов терапии в условиях реальной клинической практики (РКП) в нашей стране. Целью данного исследования стал анализ эффективности различных вариантов ЭТ (анастроэзола, летроэзола, фулвестранта) в качестве терапии-компаньона ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиба, палбоциклиба) у пациентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, по данным РКП Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ клинико-демографических характеристик и эффективности ананстрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2-метастатическим РМЖ в реальной клинической практике. В анализ были включены женщины с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, получавшие терапию ингибиторами CDK4/6 в ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере» с апреля 2019 г. по апрель 2024 г. В картах пациентов собирали следующие данные: возраст на момент начала терапии, уровень рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), степень экспрессии Her2/neu, значение Ki-67, дата начала и окончания терапии, дата прогрессирования, наличие и локализация отдалённых метастазов, количество линий предшествующей химиотерапии (ХТ) и эндокринной терапии (ЭТ), назначенные ингибиторы CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и препараты ЭТ (летрозол, анастрозол, фулвестрант), статус пациента (жив/умер). Статус «жив» или «умер» устанавливали по результатам сверки с «Канцер-регистром» по состоянию на 02.09.2024.

Уровень рецепторов гормонов оценивали в баллах в соответствии со шкалой Allred: 0 (отрицательный), 1–3 (низкий уровень), 4–6 (средний уровень), 7–8 (высокий уровень). При определении статуса Her2/neu руководствовались рекомендациями ASCO/CAP, негативным считали статус Her2/neu 0, 1+, 2+(Fish-). Значение Ki-67 менее 15 % считали низким уровнем пролиферации, 16–29 % — умеренным, 30 % и более — высоким.

В анализе распределения пациентов в зависимости от времени до прогрессирования начальной датой считали дату начала терапии ингибиторами CDK4/6, окончательной — дату регистрации прогрессирования. Если пациент оставался жив и прогрессирование за время исследования не наступало, то окончательной считали отчетную дату (02.09.2024). Результат выражали в месяцах. Для объективности анализа из выборки было исключено 14 пациентов, которые умерли до окончания наблюдения (02.09.2024), при этом на момент смерти информация о прогрессировании была неизвестна.

Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) производили с применением метода Каплана — Майера. Медианой БРВ является временной промежуток от начала терапии ингибиторами CDK4/6, на котором прогрессирование не наступает для 50 % наблюдаемых пациентов.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в анализ

Проанализированы данные для группы из 83 пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, проходивших лечение в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст составил 54,6 года, медиана — 55,6 года, при этом в возрастной структуре преобладали пациентки от 40 до 69 лет (75 % суммарно). Самыми малочисленными были пациентки в возрасте до 40 и старше 70 лет (табл. 1). Согласно данным «Канцер-регистра» на дату среза данных (02.09.2024) из исследуемой группы были живы 35 (42 %) и умерли 48 (58 %) пациенток. Самая высокая доля умерших относительно оставшихся в живых зарегистрирована среди пациенток моложе 40 и старше 70 лет. В остальных возрастных группах доля умерших пациенток была сопоставима с долей пациенток, остававшихся живыми на момент среза данных (табл. 1).

У 82 % и 42 % пациенток был выявлен высокий уровень ER и PR соответственно (табл. 1). Отрицательный статус Her2/neu подтверждён для всей группы (n = 83; 100 %). Среднее значение Ki-67 в общей популяции составило 33,2 %, медиана — 35,0 %, что соответствует высокому уровню пролиферации и говорит об агрессивном течении болезни у большинства пациенток, включённых в анализ. Более чем у половины (57 %) уровень Ki-67 был $\geq 30\%$.

По характеру метастатического поражения в анализируемой группе преобладали пациентки с метастазами в легкие (41 %), легкие и печень (24 %) и кости и/или лимфатические узлы (17 %). Метастазы в печень и головной мозг встречались реже (11 % и 7 % соответственно). Пациенты с метастазами в головной мозг имеют наименее благоприятный клинический прогноз [23], что привело к самой высокой доле умерших пациенток в этой когорте (выжила одна из шести пациенток (17 %)). В когорте с распространением патологического процесса на легкие и печень выжило 6 из 20 пациентов (30 %). В когортах с метастазами в другие органы (только легкие, только печень, кости и/или лимфатические узлы) доля выживших была ожидаемо выше и составила около половины от размера каждой когорты (табл. 1). В целом стоит отметить довольно высокую смертность пациенток, включённых в данное исследование.

Три четверти пациенток, включённых в анализ, получили от одной до четырех линий предшествующей ХТ (суммарно n = 61; 74 %) и от одной до пяти линий предшествующей

ЭТ (суммарно $n = 63$; 76 %). Все пациентки получали ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ЭТ по поводу метастатического РМЖ (табл. 1). Половина ($n = 42$; 51 %) анализируемой популяции получала рибоциклиб, вторая половина — палбоциклиб ($n = 41$; 49 %). В качестве препаратов ЭТ фулвестрант получало 46 %

($n = 38$) пациенток, в то время как остальные получали нестериоидные ингибиторы ароматазы (НСИА) летрозол ($n = 24$; 29 %) и анастрозол ($n = 21$; 25 %). Молодые (< 40 лет) и пожилые (≥ 70 лет) пациентки чаще получали летрозол, в то время как пациентки в возрастных группах от 40 до 69 лет — фулвестрант (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в исследование

Характеристики	Живы ¹	Умерли ¹	Общая популяция
Количество пациентов, n (%)	35 (42 %)	48 (58 %)	83 (100 %)
Возраст, лет ²			
Средний (95 % ДИ)	55,2 (52,0–58,3)	54,1 (50,4–57,9)	54,6 (52,0–57,1)
Медиана (Q1–Q3)	56,0 (48,5–63,9)	55,2 (40,4–64,6)	55,6 (45,1–64,0)
Возрастные группы, n (%)			
30–39 лет	1 (1 %)	11 (13 %)	12 (15 %)
40–49 лет	10 (12 %)	10 (12 %)	20 (24 %)
50–59 лет	11 (13 %)	9 (11 %)	20 (24 %)
60–69 лет	12 (15 %)	10 (12 %)	22 (27 %)
70–79 лет	1 (1 %)	7 (8 %)	8 (10 %)
≥ 80 лет	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PR (уровень), n (%) ²			
0 (отрицательный)	6 (7 %)	3 (4 %)	9 (11 %)
1–3 (низкий)	3 (4 %)	14 (17 %)	17 (21 %)
4–6 (средний)	9 (11 %)	13 (16 %)	22 (27 %)
7–8 (высокий)	17 (21 %)	18 (22 %)	35 (42 %)
ER (уровень), n (%) ²			
0 (отрицательный)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
1–3 (низкий)	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
4–6 (средний)	2 (2 %)	7 (8 %)	9 (11 %)
7–8 (высокий)	32 (39 %)	36 (43 %)	68 (82 %)
Her2/neu, n (%)			
0	15 (18 %)	15 (18 %)	30 (36 %)
1+	19 (23 %)	31 (37 %)	50 (60 %)
2+ (Fish-)	1 (1 %)	2 (2 %)	3 (4 %)
Ki-67 (N = 82) ²			
Среднее значение (95 % ДИ), %	30,3 (24,6–32,5)	35,3 (29,7–40,8)	33,2 (29,3–37,0)
Медиана (Q1–Q3), %	30,3 (20,0–40,0)	35,3 (20,0–45,0)	35,0 (20,0–40,0)
Низкая пролиферация (≤ 15 %), n (%)	7 (9 %)	7 (9 %)	14 (17 %)
Умеренная пролиферация (16–29 %), n (%)	8 (10 %)	13 (16 %)	21 (26 %)
Высокая пролиферация (≥ 30 %), n (%)	20 (24 %)	27 (33 %)	47 (57 %)
Метастатическое поражение, n (%)			
Легкие	17 (21 %)	17 (21 %)	34 (41 %)
Легкие, печень	6 (7 %)	14 (17 %)	20 (24 %)
Кости и/или лимфатические узлы	7 (8 %)	7 (8 %)	14 (17 %)
Печень	4 (5 %)	5 (6 %)	9 (11 %)
Головной мозг	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
Предшествующая ХТ, кол-во линий			
0	14 (17 %)	8 (10 %)	22 (27 %)
1	13 (16 %)	18 (22 %)	31 (37 %)

Характеристики	Живы ¹	Умерли ¹	Общая популяция
2	5 (6 %)	7 (8 %)	12 (15 %)
3	2 (2 %)	9 (11 %)	11 (13 %)
4	1 (1 %)	6 (7 %)	7 (8 %)
Предшествующая ЭТ, кол-во линий			
0	9 (11 %)	11 (13 %)	20 (24 %)
1	17 (21 %)	14 (17 %)	31 (37 %)
2	7 (8 %)	14 (17 %)	21 (25 %)
3	2 (2 %)	8 (10 %)	10 (12 %)
5	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Ингибитор CDK4/6 + ЭТ, n (%)			
Рибоциклиб	22 (27 %)	20 (24 %)	42 (51 %)
+ анастразол	8 (10 %)	2 (2 %)	10 (12 %)
+ летрозол	2 (2 %)	12 (15 %)	14 (17 %)
+ фулвестрант	12 (15 %)	6 (7 %)	18 (22 %)
Палбоциклиб	13 (16 %)	28 (34 %)	41 (49 %)
+ анастразол	8 (7 %)	3 (4 %)	11 (13 %)
+ летрозол	0 (0 %)	10 (12 %)	10 (12 %)
+ фулвестрант	5 (6 %)	15 (18 %)	20 (24 %)

¹ Статус пациентов (жив/умер) установлен по результатам сверки с «Канцер-регистром» по состоянию на 02.09.2024; ² на момент начала терапии. Ингибитор CDK4/6 — ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6; ХТ — химиотерапия; ЭТ — эндокринная терапия.

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the study population

Characteristic	Alive ¹	Deceased ¹	Total, n (%)
Number of patients, n (%)	35 (42 %)	48 (58 %)	83 (100 %)
Age, years ²			
Mean (95% CI)	55.2 (52.0–58.3)	54.1 (50.4–57.9)	54.6 (52.0–57.1)
Median (Q1–Q3)	56.0 (48.5–63.9)	55.2 (40.4–64.6)	55.6 (45.1–64.0)
Age group, n (%)			
30–39 years	1 (1 %)	11 (13 %)	12 (15 %)
40–49 years	10 (12 %)	10 (12 %)	20 (24 %)
50–59 years	11 (13 %)	9 (11 %)	20 (24 %)
60–69 years	12 (15 %)	10 (12 %)	22 (27 %)
70–79 years	1 (1 %)	7 (8 %)	8 (10 %)
≥ 80 years	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PR status, n (%) ²			
0 (negative)	6 (7 %)	3 (4 %)	9 (11 %)
1–3 (low)	3 (4 %)	14 (17 %)	17 (21 %)
4–6 (intermediate)	9 (11 %)	13 (16 %)	22 (27 %)
7–8 (high)	17 (21 %)	18 (22 %)	35 (42 %)
ER status, n (%) ²			
0 (negative)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
1–3 (low)	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
4–6 (intermediate)	2 (2 %)	7 (8 %)	9 (11 %)
7–8 (high)	32 (39 %)	36 (43 %)	68 (82 %)
HER2 status, n (%)			
0	15 (18 %)	15 (18 %)	30 (36 %)
1+	19 (23 %)	31 (37 %)	50 (60 %)
2+ (FISH-)	1 (1 %)	2 (2 %)	3 (4 %)
Ki-67 Index (N=82), n (%) ²			

Characteristic	Alive ¹	Deceased ¹	Total, n (%)
Mean (95% CI), %	30.3 (24.6–32.5)	35.3 (29.7–40.8)	33.2 (29.3–37.0)
Median (Q1–Q3), %	30.3 (20.0–40.0)	35.3 (20.0–45.0)	35.0 (20.0–40.0)
Low proliferation (≤ 15 %), n (%)	7 (9 %)	7 (9 %)	14 (17 %)
Moderate proliferation (16–29 %), n (%)	8 (10 %)	13 (16 %)	21 (26 %)
High proliferation (≥30%), n (%)	20 (24 %)	27 (33 %)	47 (57 %)
Metastatic lesions, n (%)			
Lungs only	17 (21 %)	17 (21 %)	34 (41 %)
Lungs + Liver	6 (7 %)	14 (17 %)	20 (24 %)
Bone ± Lymph Nodes	7 (8 %)	7 (8 %)	14 (17 %)
Liver only	4 (5 %)	5 (6 %)	9 (11 %)
Brain	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
Prior CT, number of lines			
0	14 (17 %)	8 (10 %)	22 (27 %)
1	13 (16 %)	18 (22 %)	31 (37 %)
2	5 (6 %)	7 (8 %)	12 (15 %)
3	2 (2 %)	9 (11 %)	11 (13 %)
4	1 (1 %)	6 (7 %)	7 (8 %)
Prior ET, number of lines			
0	9 (11 %)	11 (13 %)	20 (24 %)
1	17 (21 %)	14 (17 %)	31 (37 %)
2	7 (8 %)	14 (17 %)	21 (25 %)
3	2 (2 %)	8 (10 %)	10 (12 %)
5	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
CDK4/6i + ET Regimen, n (%)			
Ribociclib combinations	22 (27 %)	20 (24 %)	42 (51 %)
+ Anastrozole	8 (10 %)	2 (2 %)	10 (12 %)
+ Letrozole	2 (2 %)	12 (15 %)	14 (17 %)
+ Fulvestrant	12 (15 %)	6 (7 %)	18 (22 %)
Palbociclib combinations	13 (16 %)	28 (34 %)	41 (49 %)
+ Anastrozole	8 (10 %)	3 (4 %)	11 (13 %)
+ Letrozole	0 (0 %)	10 (12 %)	10 (12 %)
+ Fulvestrant	5 (6 %)	15 (18 %)	20 (24 %)

¹ Patient status (alive/deceased) was determined through cancer registry verification as of September 2, 2024; ² all characteristics were assessed at therapy initiation.

Таблица 2. Варианты ЭТ, назначавшейся совместно с ингибиторами CDK4/6, пациенткам различных возрастных групп

Вариант ЭТ	Возрастные группы, лет						Общая популяция (N = 83)
	30–39 (n = 12)	40–49 (n = 20)	50–59 (n = 20)	60–69 (n = 22)	70–79 (n = 8)	≥ 80 (n = 1)	
Анастрозол, n (%)	4 (33 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	6 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	21 (25 %)
Летрозол, n (%)	5 (42 %)	3 (15 %)	3 (15 %)	6 (27 %)	6 (75 %)	1 (100 %)	24 (29 %)
Фулвестрант, n (%)	3 (25 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	10 (45 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	38 (46 %)

Table 2. Endocrine therapy regimens combined with CDK4/6 inhibitors across age groups

Variants of ET	Age groups, years						Total (n=83)
	30-39 (n=12)	40-49 (n=20)	50-59 (n=20)	60-69 (n=22)	70-79 (n=8)	≥80 (n=1)	
Anastrozole, n (%)	4 (33 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	6 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	21 (25 %)
Letrozole, n (%)	5 (42 %)	3 (15 %)	3 (15 %)	6 (27 %)	6 (75 %)	1 (100 %)	24 (29 %)
Fulvestrant, n (%)	3 (25 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	10 (45 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	38 (46 %)

Время до прогрессирования

Данные по времени от начала лечения ингибиторами CDK4/6 до прогрессирования в зависимости от варианта ЭТ (НСИА vs. фулвестрант) проанализированы для группы из 68 пациенток. Для получения равнозначных размеров выборок пациентки, получавшие анастрозол и летрозол, были объединены в общую группу НСИА, и в итоге пациентки распределились поровну: 34 пациента принимали НСИА и 34 — фулвестрант.

Различия распределений не являются статистически значимыми ($p = 0,353$), тем не менее при наблюдении фулвестрант продемонстрировал лучший клинический результат, по сравнению с НСИА в отношении времени до прогрессирования. В общей популяции прогрессирование в течение двух лет наступило у 25 (37 %) пациенток, принимавших ингибиторы CDK4/6 с фулвестрантом, и у 29 (43 %) пациенток, принимавших ингибиторы CDK4/6 с НСИА (рис. 1, А). Можно предположить, что такие результаты обусловлены клинико-демографическими характеристиками пациенток, в т. ч. преимущественным выбором летрозола для мо-

лодых и пожилых возрастных групп с большим количеством метастазов и худшим клиническим прогнозом.

Количество и локализация метастазов в зависимости от принимаемой терапии и возрастной группы представлены в табл. 3. Группы фулвестранта и НСИА оказались сопоставимыми по количеству метастазов в лёгких (41 % vs. 38 % соответственно) и в костях и/или ЛУ (18 % vs. 18 %). Однако группа фулвестранта характеризовалась значительно большей долей пациенток с метастазами в лёгкие и печень (29 % vs. 18 %), а также в головной мозг (12 % vs. 6 %). При этом в группе фулвестранта не было пациентов с метастазами только в печень (0 %), в то время как в группе НСИА таких пациенток оказалось 21 %. Таким образом, распределение метастатических поражений в группах фулвестранта и НСИА указывает на несбалансированность этих групп, и требует осторожности при интерпретации результатов. В связи с этим был проведён сравнительный анализ распределения численности групп с различными локализациями метастазов по времени от начала терапии до прогрессирования (рис. 1, Б-Г).

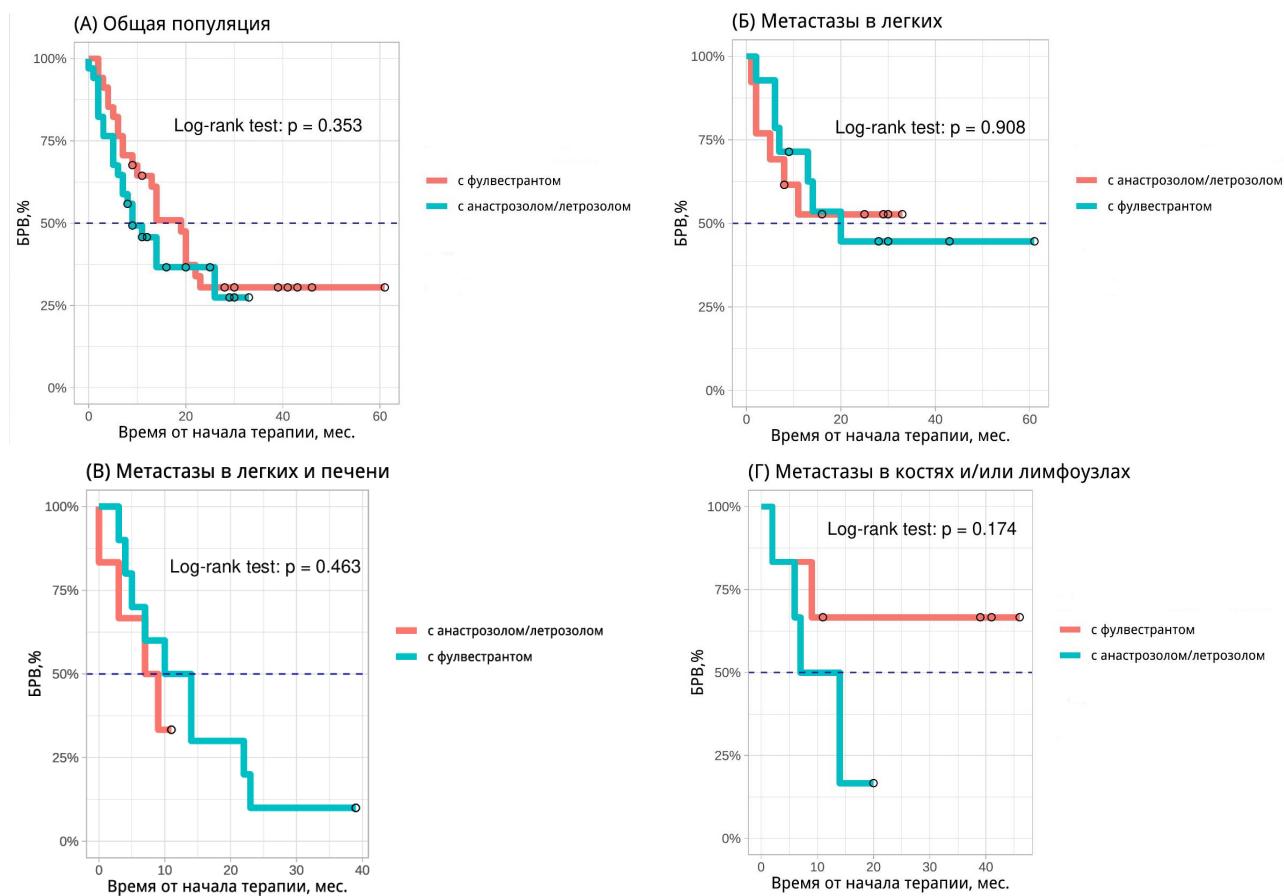


Рис. 1. Время от начала терапии ингибиторами CDK4/6 с различными вариантами ЭТ (анастрозол/летрозол или фулвестрант) до прогрессирования в общей популяции (А) и в подгруппах пациентов с метастазами в лёгкие (Б), лёгкие и печень (В), кости и/или лимфатические узлы (Г)

Fig. 1. Time from initiation to progression on CDK4/6 inhibitor therapy with different ET variants (anastrozole/letrozole or fulvestrant) in the overall cohort and by metastatic site. (A) Total population. (B) Lung metastases. (C) Lung and liver metastases. (D) Bone and/or lymph node metastases

Таблица 3. Количество и локализация метастазов в зависимости от принимаемой терапии и возрастной группы

Локализация метастазов/возрастные группы	НСИА, N = 34 (100 %)				Фулвестрант, n = 34 (100 %)	
	Анастрозол, n = 19 (55,9 %)		Летрозол, n = 15 (44,1 %)			
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Палбоциклиб
Все	9 (27 %)	10 (29 %)	11 (32 %)	4 (12 %)	19 (56 %)	15 (44 %)
30–39 лет	2	1	2	1	2	2
40–49 лет	2	4	1	1	6	5
50–59 лет	3	2	2	1	4	5
60–69 лет	2	3	5	0	5	3
70–79 лет	0	0	1	1	2	0
Кости и/или лимфатические узлы		2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	4 (12 %)	2 (6 %)
30–39 лет	0	0	1	1	0	0
40–49 лет	0	1	0	0	2	1
50–59 лет	0	0	0	0	2	0
60–69 лет	0	1	2	0	0	1
70–79 лет	0	0	0	0	0	0
Лёгкие	4 (12 %)	4 (12 %)	4 (12 %)	1 (3 %)	9 (27 %)	5 (15 %)
30–39 лет	1	0	0	0	2	0
40–49 лет	0	1	1	0	1	2
50–59 лет	2	2	1	0	2	2
60–69 лет	1	1	1	0	3	1
70–79 лет	0	0	1	1	1	0
Лёгкие, печень	2 (6 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	5 (15 %)	5 (15 %)
30–39 лет	0	1	0	0	0	1
40–49 лет	0	0	0	0	2	0
50–59 лет	1	0	0	1	0	3
60–69 лет	1	0	2	0	2	1
70–79 лет	0	0	0	0	1	0
Печень	2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	1 (3 %)		
30–39 лет	0	0	0	0	0	0
40–49 лет	2	2	0	1	0	0
50–59 лет	0	0	1	0	0	0
60–69 лет	0	1	0	0	0	0
70–79 лет	0	0	0	0	0	0
Головной мозг	1 (3 %)		1 (3 %)		1 (3 %)	3 (9 %)
30–39 лет	1	0	1	0	0	1
40–49 лет	0	0	0	0	1	2
50–59 лет	0	0	0	0	0	0
60–69 лет	0	0	0	0	0	0
70–79 лет	0	0	0	0	0	0

Table 3. Distribution of metastatic sites by treatment regimen and age group

Metastatic Site / Age Group	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (AIs), N = 34 (100%)				Fulvestrant, n = 34 (100%)	
	Anastrozole, n = 19 (55.9%)		Letrozole, n = 15 (44.1%)			
	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib
Total	9 (27 %)	10 (29 %)	11 (32 %)	4 (12 %)	19 (56 %)	15 (44 %)
30–39 years	2	1	2	1	2	2
40–49 years	2	4	1	1	6	5
50–59 years	3	2	2	1	4	5
60–69 years	2	3	5	0	5	3
70–79 years	0	0	1	1	2	0
Bone ± Lymph Nodes		2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	4 (12 %)	2 (6 %)
30–39 years	0	0	1	1	0	0
40–49 years	0	1	0	0	2	1
50–59 years	0	0	0	0	2	0
60–69 years	0	1	2	0	0	1
70–79 years	0	0	0	0	0	0
Lungs	4 (12 %)	4 (12 %)	4 (12 %)	1 (3 %)	9 (27 %)	5 (15 %)
30–39 years	1	0	0	0	2	0
40–49 years	0	1	1	0	1	2
50–59 years	2	2	1	0	2	2
60–69 years	1	1	1	0	3	1
70–79 years	0	0	1	1	1	0

Metastatic Site / Age Group	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (AIs), N = 34 (100%)				Fulvestrant, n = 34 (100%)	
	Anastrozole, n = 19 (55.9%)		Letrozole, n = 15 (44.1%)			
	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib
Lungs + Liver	2 (6 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	5 (15 %)	5 (15 %)
30–39 years	0	1	0	0	0	1
40–49 years	0	0	0	0	2	0
50–59 years	1	0	0	1	0	3
60–69 years	1	0	2	0	2	1
70–79 years	0	0	0	0	1	0
Liver	2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	1 (3 %)		
30–39 years	0	0	0	0	0	0
40–49 years	2	2	0	1	0	0
50–59 years	0	0	1	0	0	0
60–69 years	0	1	0	0	0	0
70–79 years	0	0	0	0	0	0
Brain	1 (3 %)		1 (3 %)		1 (3 %)	3 (9 %)
30–39 years	1	0	1	0	0	1
40–49 years	0	0	0	0	1	2
50–59 years	0	0	0	0	0	0
60–69 years	0	0	0	0	0	0
70–79 years	0	0	0	0	0	0

Среди пациентов с метастазами в лёгкие (рис. 1, Б), лёгкие и печень (рис. 1, В), кости и/или ЛУ (рис. 1, Г) и головной мозг прослеживается та же закономерность, что и в общей популяции: применение ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом было ассоциировано с большим количеством пациентов с более длительным временем до прогрессирования. Время до прогрессирования более двух лет (> 24 мес.) в большинстве случаев отмечалось на терапии ингибиторами CDK4/6 с фулвестрантом. Комбинация с фулвестрантом показала лучшие результаты и при поражениях головного мозга: среди пациенток, которым была назначена данная схема, в одном случае прогрессирование наступило спустя четыре мес. от начала лечения, еще у 2 пациенток — на 20-м месяце терапии, и одна пациентка, по состоянию на 02.09.2024, оставалась жива. При этом обе пациентки с метастазами в головной мозг, принимавшие ингибиторы CDK4/6 + НСИА, спрогрессировали в течение первых шести мес. лечения (рис. 1, Д). Применение НСИА показало хороший результат при лечении пациентов с метастазами в печени, однако в силу того, что данной категории больных не назначался фулвестрант, провести сравнительный анализ не представляется возможным.

Таким образом, можно заключить, что в условиях реальной клинической практики фулвестрант, по сравнению с НСИА, увеличивал время до прогрессирования заболевания как в общей популяции, так и в подгруппах с различной локализацией метастазов. Отсутствие статистически значимых различий могло быть следствием недостаточной мощности проведенного исследования и гетерогенных результатов в группе НСИА, значительно различавшихся между собой по эффективности. Этот вопрос может быть предметом дальнейшего исследования.

Безрецидивная выживаемость

Безрецидивную выживаемость (БРВ) анализировали в зависимости от принимаемой комбинации ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и вариантов ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвестрант). На рис. 2 представлены кривые БРВ в зависимости от варианта ЭТ. В подгруппе анастрозола медиана БРВ не была достигнута: по состоянию на 02.09.2024 у шести пациентов прогрессирование заболевания не происходило более года, и на отчетную дату пациенты оставались живы. Медиана БРВ в подгруппе фулвестраната составила 19 мес., в подгруппе летрозола — 5 мес. Различия кривых БРВ статистически значимые ($p < 0,001$). При сравнении между группами получены значимые различия распределений пациентов, принимавших анастрозол и летрозол ($p < 0,001$). Различия кривых БРВ групп анастрозола и фулвестранта не являются статистически значимыми ($p = 0,168$).

Дополнительно были проанализированы показатели БРВ в зависимости от комбинации всех препаратов (рис. 3). В подгруппе пациенток, принимавших рибоциклиб с анастрозолом, срок наблюдения для оценки БРВ оказался недостаточным (медиана не достигнута). В подгруппе, принимавших палбоциклиб с анастрозолом, медиана БРВ составила 14 мес. (рис. 3, А). В подгруппе, принимавших рибоциклиб в комбинации с фулвестрантом, медиана БРВ составила 22 мес., в то время как в подгруппе, принимавших палбоциклиб с фулвестрантом медиана БРВ оказалась вдвое меньше и составила 10 мес. (рис. 3, Б). В группе фулвестранта различия кривых БРВ являются статистически значимыми ($p = 0,019$). Наконец, в подгруппах пациентов, принимавших рибоциклиб или палбоциклиб с летрозолом, прогрессирование заболевания произошло в 100 % случаев в течение периода

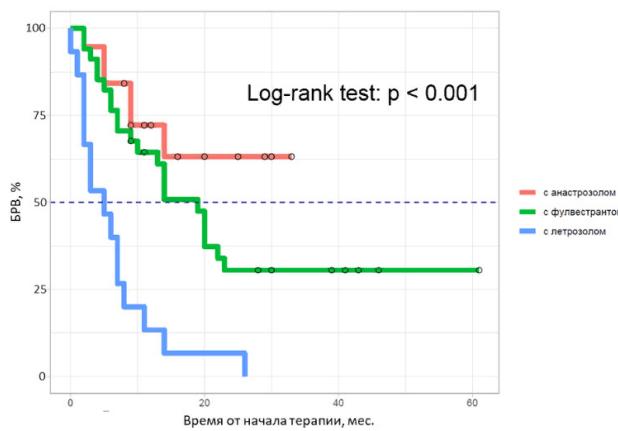


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов, принимавших ингибиторы CDK4/6 (рибоциклиб/палбоциклиб) с различными вариантами ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвистрант).

Кружками отмечены цензурированные данные о пациентах, у которых к отчетной дате (02.09.2024) прогрессирование еще не наступило. Для кривой с летрозолом цензурированные данные отсутствуют, поскольку в 100 % случаев произошло прогрессирование заболевания

Fig. 2. Relapse-Free Survival according to ET variant (anastrozole, letrozole, fulvestrant) in patients treated with CDK4/6 inhibitors (ribociclib or palbociclib). Circles indicate censored observations (patients without progression as of September 2, 2024). No censored data are shown for the letrozole group, as 100 % of patients experienced disease progression

наблюдений, а медиана БРВ составила 5 мес. для рибоциклиба и 6 мес. для палбоциклиба (рис. 3, В).

Обсуждение

Результаты, полученные в данном исследовании, демонстрируют важность персонализации подходов к лечению пациентов с HR+ HER2-МРМЖ в условиях РКП. Эффективность различных вариантов ЭТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 показывает значительные вариации во времени до прогрессирования и БРВ. Это может быть связано с различиями в клинико-демографических характеристиках пациенток, включая возраст и наличие метастазов.

Необходимо дополнительное изучение вопроса о возможном превосходстве фулвистранта над НСИА в качестве эндокринного партнёра ингибиторов CDK4/6 в отношении времени до прогрессирования (рис. 1). В частности, фулвистрант, по сравнению с НСИА, показал лучшие результаты у пациенток с метастазами в легкие и печень, а также в головной мозг, что указывает на его потенциально положительную роль в управлении сложными случаями.

Согласно литературным данным, при HR+ HER2-МРМЖ частота метастазов в головной мозг составляет около 15 % [24], а пациентки с такими метастазами имеют наименее благоприятный прогноз: медиана общей выживаемости (ОВ) после выявления метастазов — в среднем 7,1 мес. [23]. Это объясняется агрессивностью такого

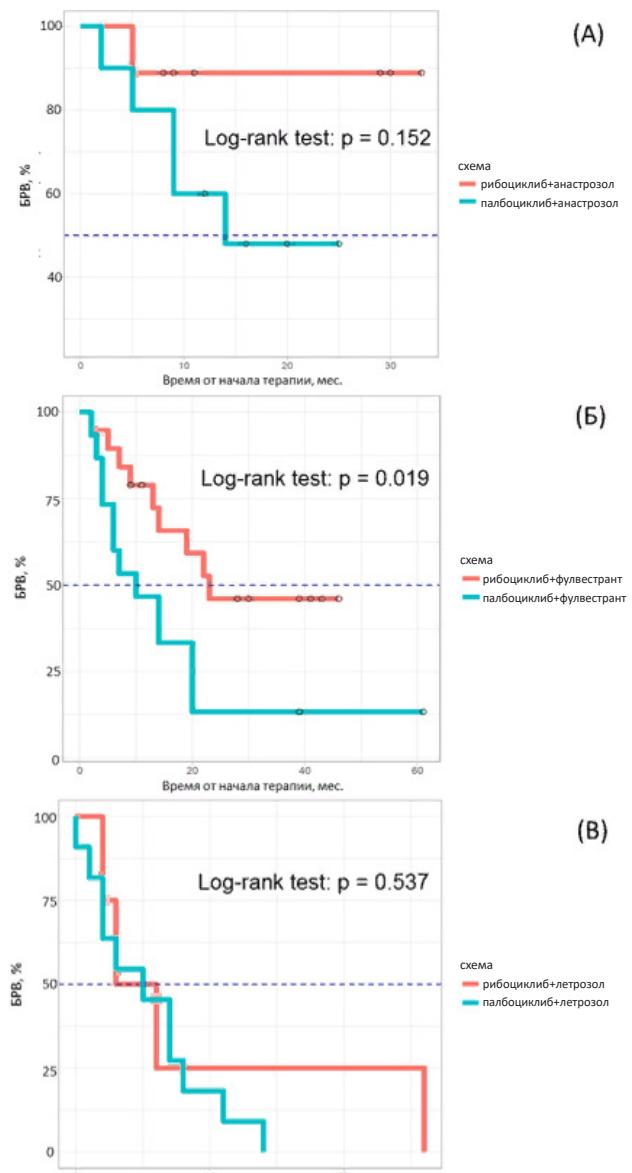


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в подгруппах пациентов в зависимости от комбинации ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвистрант).

БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с анастrozолом, по сравнению с палбоциклибом с анастrozолом (А), БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с фулвистрантом, по сравнению с палбоциклибом с фулвистрантом (Б), БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с летрозолом, по сравнению с палбоциклибом с летрозолом (В). Кружками отмечены цензурированные данные о пациентах, у которых к отчетной дате (02.09.2024) прогрессирование еще не наступило. Для кривых с летрозолом цензурированные данные отсутствуют, поскольку в 100 % случаев произошло прогрессирование заболевания

Fig. 3. Relapse-Free Survival by of CDK4/6 inhibitors (ribociclib, palbociclib) and ET subgroups (anastrozole, letrozole, fulvestrant). (A) Ribociclib vs. Palbociclib, each with anastrozole. (B) Ribociclib vs. Palbociclib, each with fulvestrant. (B) Ribociclib vs. Palbociclib, each with letrozole. Circles indicate censored observations (no progression as of September 2, 2024). The letrozole curves contain no censored data, as 100 % of patients experienced progression

заболевания и трудностями терапии. В данном исследовании через пять лет наблюдений из шести пациенток с метастазами в головной мозг выжила всего одна (17 %). Тем не менее, время до прогрессирования у трех из шести пациенток составило 20 и более мес. (все три пациентки

принимали фулвестрант). Это является очень хорошим результатом, если сравнивать с немногочисленными данными клинических исследований. Так, в исследовании MONALEESA-3, было всего четыре такие пациентки: две получали рибоциклиб с фулвестрантом и ещё две — только фулвестрант. У пациенток, получавших рибоциклиб + фулвестрант, время до прогрессирования составило 10,8 и 26,8 мес., а у пациенток, получавших моноЭТ, — 1,9 и 1,7 мес. [25].

Прогноз для пациенток с метастазами в легких и печени в данном исследовании можно оценить как умеренно благоприятный. Выживаемость в этой группе через пять лет наблюдений составила 30 %, что сравнительно лучше, чем в группе с метастазами в головной мозг. Тем не менее выживаемость была ниже среднего уровня по общей популяции (42,2 %), что свидетельствует о сложности течения заболевания при таком виде метастазирования. Анализ времени до прогрессирования в этой подгруппе также показал, что применение ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом было ассоциировано с большим количеством пациентов с более длительным временем до прогрессирования.

Летрозол в данном исследовании показал самые плохие результаты, что может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, летрозол чаще назначался молодым (< 40 лет) и пожилым (≥ 70 лет) пациенткам, которые имели более высокий риск прогрессирования заболевания и худший прогноз. Во-вторых, у пациенток, принимавших летрозол, чаще встречались множественные метастазы, что негативно сказывалось на результатах лечения. Кроме того, летрозол может быть менее эффективным у некоторых пациенток в силу индивидуальных факторов, таких как генетические мутации или особенности метаболизма лекарств, о которых в данном исследовании неизвестно. Учитывая все эти причины, стоит с осторожностью относиться к интерпретации полученных данных. В РКИ летрозол в качестве эндокринного партнёра рибоциклиба и палбоциклиба проявил себя достаточно хорошо и в целом, сравнимо с фулвестрантом, назначаемым женщинам в постменопаузе. Однако для показателей выживаемости большое значение имела линия, в которой назначалась комбинированная терапия. Так, если провести непрямое сравнение результатов для 1 линии терапии в исследованиях MONALEESA-2 (рибоциклиб + летрозол) и MONALEESA-3 (рибоциклиб + фулвестрант), то оказывается, что летрозол уступил в эффективности фулвестранту: медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) у пациенток в постменопаузе составила 25,3 и 33,6 мес. соответственно [13, 17]. Но в общей популяции пациенток исследования

MONALEESA-3 (рибоциклиб + фулвестрант, 1 + 2 линия) мВБП составила 20,5 мес. [17], что несколько уступает результатам летрозола в MONALEESA-2. В исследованиях PALOMA-2 (палбоциклиб + летрозол, 1 линия) и PALOMA-3 (палбоциклиб + фулвестрант, ≥ 2 линия) мВБП у пациенток в постменопаузе составила 27,6 и 11,2 мес. соответственно [21, 26], то есть фулвестрант уступил летрозолу. Учитывая, что данные сравнения носят непрямой характер, к их интерпретациям необходимо относиться с осторожностью. Прямое сравнение эффективности фулвестранта и летрозола в качестве эндокринного партнёра палбоциклиба было проведено в рамках РКИ 2 фазы PARSIFAL [27]. Медиана ВБП составила 27,9 мес. в группе пациенток, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, и 32,8 мес. — в группе, получавшей палбоциклиб с летрозолом, однако разница не была статистически значимой [27]. Таким образом, результаты нескольких РКИ и данного исследования РКП противоречивы, что не позволяет делать однозначных выводов. Эффективность эндокринных препаратов в качестве партнёра ингибиторам CDK4/6 может зависеть от множества неизвестных факторов и подчёркивает необходимость более глубоких исследований, направленных на их понимание.

Анализ БРВ в данном исследовании показал, что использование различных комбинаций препаратов может оказывать влияние на продолжительность ремиссии. В частности, в группе анастрозола медиана БРВ не была достигнута за время наблюдения (рис. 2). Это результат был обеспечен, в первую очередь, за счёт пациентов, получавших анастрозол в комбинации с рибоциклибом, для которых медиана БРВ также не была достигнута, в то время как для комбинации анастрозола с палбоциклибом медиана БРВ составила 14 мес. (рис. 3, А).

До недавнего времени все ингибиторы CDK4/6 рассматривались врачами как полностью равнозначные варианты. Однако данные, полученные в последнее время, свидетельствуют о клинически значимых различиях между ними, в т. ч. в отношении влияния на общую выживаемость при МРМЖ [28]. Таким образом, в настоящее время необходимо персонализировать терапию ингибиторами CDK4/6, основываясь не только на профиле побочных эффектов, но и на новейших знаниях о различиях в эффективности препаратов, полученных как в РКИ, так и в РКП.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, характерные для исследований РКП и связанные

с его ретроспективным характером и полнотой данных, которые можно было получить. Исследование проводилось на основании анализа данных, собранных ранее, что могло привести к неполному или некорректному учету некоторых параметров, особенно если они не были изначально предусмотрены для сбора. Хотя общее число пациентов в исследовании было достаточно велико (83 человека), оно все равно ограничено, что может снизить достоверность выводов и повлиять на интерпретацию результатов. Пациенты, принимавшие различные варианты ЭТ (фулвестрант и НСИА), могли иметь разные характеристики, что затрудняет прямое сравнение эффективности этих вариантов терапии. В частности, различия в количестве и локализации метастазов между группами могли повлиять на результаты. В исследовании отсутствует контрольная группа, которая бы принимала только моноЭТ без добавления ингибиторов CDK4/6, что ограничивает возможности прямого сравнения эффективности комбинированной терапии с традиционной моноЭТ.

Некоторые пациенты на момент завершения исследования не находились под наблюдением, и их конечный исход (прогрессирование или смерть) мог быть неизвестен. Это приводит к цензурированию данных, которое может исказить оценку медиан выживаемости. Различия в сопутствующих заболеваниях, предшествующем лечении и других факторах также могли оказать влияние на результаты, но не были учтены в полной мере. Эти ограничения следует учитывать при интерпретации результатов и принятии решений на основе данных этого исследования.

Заключение

Исследование подтверждает необходимость дальнейшего изучения и оптимизации подходов к лечению МРМЖ, учитывая разнообразие клинических сценариев и индивидуальные особенности пациентов. Персонализация терапии на основе молекулярных характеристик опухоли и состояния пациента остается ключевым направлением для улучшения исходов лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания

информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in study.

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.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Палтuev Р.М., Манихас А.Г. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы. Российское общество онкомаммологов. 2014; 54. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/media/ROOM_metast_rmg_17.10_10.pdf. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G., et al. Clinical recommendations of Russian Society of Oncomammologists for the treatment of metastatic breast cancer. Russian Association of Oncological Mammology. 2014; 54. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/media/ROOM_metast_rmg_17.10_10.pdf]. (In Rus)].
2. Brufsky AM. Delaying chemotherapy in the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2015; 9: 137-47.-DOI: <https://doi.org/10.4137/CMO.S31586>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4697769/>.
3. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Sem Oncol.* 2006; 33(2): 2-5.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.07.030>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775405003295?via%3Dihub>.
4. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomized controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2021; 32(4): P488-99.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.013>.-URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43221-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43221-1/fulltext).
5. Park Y.H., Kim T.Y., Kim G.M., et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12): 1750-9.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30565-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30565-0).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30565-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30565-0/abstract).
6. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl 7): vii11-vii19.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds232>.-URL: [https://www.annalsoncology.org/article/S0923-7534\(12\)00001-1/fulltext](https://www.annalsoncology.org/article/S0923-7534(12)00001-1/fulltext).

- sofoncology.org/article/S0923-7534(19)37662-8/full-text.
7. Partridge A.H., Rumble R.B., Carey L.A., et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29): 3307-29.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7479>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6076042/>.
 8. Pritchard K.I., Gelmon K.A., Rayson D., et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. *Curr Oncol.* 2013; 20: 48-61.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.20.1316>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3557331/>.
 9. Hartkopf A.D., Grischke E.M., Brucker S.Y. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast Care (Basel).* 2020; 15(4): 347-354.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000508675>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7490658/>.
 10. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2025. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (POOM). 2014. (19.03.2025).-URL: <http://www.breastcancersociety.ru/>. [Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of breast cancer patients 2025. Russian Society of Oncomammologists. 2014. (19.03.2025).-URL: <http://www.breastcancersociety.ru/>. (In Rus)].
 11. Ассоциация онкологов России. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. (22.02.2025).-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/%D0%9A%D0%A0379_4.pdf. [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Oncomammologists. Clinical guidelines. Breast cancer. 2021. In: Clinical recommendations rubricator. Ministry of Health of the Russian Federation. (2025 Feb 22).-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/%D0%9A%D0%A0379_4.pdf (In Rus)].
 12. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный Реестр Лекарственных Средств (ГРЛС). (19.03.2025).-URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. [Drug safety. State Register of Medicinal Products. Ministry of Health of the Russian Federation. (19.03.2025).-URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (In Rus)].
 13. Slaton D.J., Neven P., Chia S.K.L., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382: 514-524.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.-URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911149?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
 14. Slaton D.J., Neven P., Chia S.K.L., et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol.* 2021; 39(15_suppl): 1001-1001.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
 15. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904-915.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30292-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30292-4/abstract).
 16. Tripathy D., Im S.-A., Colleoni M., et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res.* 2021; 81(4 Suppl): Abstract PD2-04.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04>.-URL: https://www.researchgate.net/publication/349346310_Abstract_PD2-04_Updated_overall_survival_OS_results_from_the_phase_III_MONALEESA-7_trial_of_pre_or_perimenopausal_patients_with_hormone_receptor_positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2_negat.
 17. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541-1547.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.-URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32105-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32105-2/fulltext).
 18. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2021; 32(suppl_5): 1290-1291.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2090>.-URL: https://www.researchgate.net/publication/354749901_LBA17_Overall_survival_OS_results_from_the_phase_III_MONALEESA-2_ML-2_trial_of_postmenopausal_patients_pts_with_hormone_receptor_positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2_negative_HRHER2-advan.
 19. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425-439.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00613-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00613-0/abstract).
 20. Cristofanilli M., Rugo H.S., Im S.-A., et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol.* 2021; 39(15_suppl): 1000-1000.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.
 21. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(3): 719-729.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6438948/>.

22. Finn R.S., Rugo H., Dieras V.C., et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022; 40: LBA1003-LBA1003.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.-URL: https://www.researchgate.net/publication/367690468_Overall_survival_OS_with_first-line_palbociclib_plus_letrazole_PALLET_versus_placebo_plus_letrazole_PBOLET_in_women_with_estrogen_receptor-positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2-negative_adv.
23. Darlix A., Louvel G., Fraisse J., et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019; 121(12): 991-1000.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6964671>.
24. Kuksis M., Gao Y., Tran W., et al. Incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(6): 894-904.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8168821>.
25. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 1054-1054.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.-URL: https://www.researchgate.net/publication/341630733_Overall_survival_OS_in_patients_pts_with_advanced_breast_cancer_ABC_with_viscerale_mets_including_those_with_liver_mets_treated_with_ribociclib_RIB_plus_endocrine_therapy_ET_in_the_MONALEESA.
26. Rugo H.S., Cristofanilli M., Loibl S., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: Analyses from PALOMA-3. *The Oncologist.* 2021; 26(8): e1339-e1346.-DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13833>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8342589>.
27. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1791-1799.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8498933>.
28. O'Sullivan C.C., Clarke R., Goetz M.P., Robertson J. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for treatment of hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer: A review. *JAMA Oncol.* 2023; 9(9): 1273-1282.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2000>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11385778>.

Поступила в редакцию / Received / 19.05.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 26.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Оксана Николаевна Шкоденко / Oksana N. Shkodenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3722-1237>; eLibrary SPIN: 5314-4080.
- Валерия Олеговна Кубышкина / Valeria O. Kubyshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6547-2051>; eLibrary SPIN: 9789-1400.
- Ясийн Ахмедович Мухадинов / Yasiyn A. Mukhadinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7411-0620>.
- Константин Владимирович Хурцев / Konstantin V. Hurtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9921-4859>; eLibrary SPIN: 3594-3543.
- Арсен Аскерович Койчуев / Arsen A. Koichuev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-1056>; eLibrary SPIN: 2196-6568.

