BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61

Обзорная статья / Review article

Изучение молекулярных характеристик метастатических очагов как основа индивидуализации лечения при диссеминированном раке молочной железы. Есть ли место CDK4/6-ингибиторам в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов?

А.И. Стукань[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru
А.Ю. Горяинова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
Е.В. Лымарь[1], https://orcid.org/0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru
С.В. Шаров[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992
В.В. Антипова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0006-3306, viktoryant@mail.ru
[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
Проблема терапии метастатического рака молочной железы неразрывно связана с клональной селекцией как в процессе эволюции опухоли, так и под воздействием предшествующего лечения. При этом существенное значение для индивидуализации лечения приобретает изучение характера микроокружения метастатической ниши и молекулярно-генетические особенности метастазов. Установлено, что клетки первичной опухоли и циркулирующие опухолевые клетки оказывают непосредственное влияние на подготовку преметастатической ниши. При этом характер взаимодействия зависит от органа метастатического поражения. В нескольких исследованиях показаны различия экспрессии эстрогеновых рецепторов, прогестероновых рецепторов и рецептора эпидермального фактора роста (HER2neu) между первичной опухолью и метастатическим очагом. В исследованиях выявлены преимущества комбинированной гормонотерапии (КГТ) совместно с ингибиторами CDK4/6 в сравнении с гормонотерапией (ГТ) с увеличением показателей выживаемости в 1-й и 2-й линиях ГТ, а также после 1-й линии химиотерапии (ХТ). Однако имеются лишь некоторые данные о пациентах с предлеченностью несколькими линиями химиотерапии, несмотря на доказанную эффективность монотерапии абемациклибом в поздних линиях лечения после химиотерапии. В представленном ретроспективном исследовании более чем у половины больных до ингибиторов CDK4/6 была назначена паллиативная ХТ при прогрессировании. Основные метастатические очаги при биопсии представляли люминальные типы, однако была отмечена утрата экспрессии рецептора прогестерона при изначальном люминальном А-подтипе. На момент среза данных у большинства пациентов отмечается длительный клинический эффект, улучшение самочувствия и уменьшение болевого синдрома, в т.ч. в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов. На основании представленного ретроспективного исследования возможно рассматривать назначение CDK4/6-ингибиторов как дополнительную опцию для поздних линий терапии диссеминированного процесса при доказанном гормонрецептор-положительном HER2neu-негативном рецепторном статусе метастатического очага.

Ключевые слова: рецепторный статус, метастатический очаг, дискордантность, преметастатическая ниша, рак молочной железы, комбинированная гормонотерапия, CDK4/6-ингибиторы

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Антипова В.В. Изучение молекулярных характеристик метастатических очагов как основа индивидуализации лечения при диссеминированном раке молочной железы. Есть ли место CDK4/6-ингибиторам в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов? *Медицинский совет.* 2021;(20):54–61. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular features evaluation of metastatic foci as the basis for metastatic breast cancer treatment personalization. Is there a place of CDK4/6-inhibitors in late-line therapy after chemotherapeutic regimens?

Anastasia I. Stukan[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru
Alla Y. Goryainova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
Elena V. Lymar[1], https://orcid.org/0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru
Sergey V. Sharov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992
Viktoria V. Antipova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0006-3306, viktoryant@mail.ru

© Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Антипова В.В., 2021

[1] Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia
[2] Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract
The problem of metastatic breast cancer treatment is linked with clonal selection both in the process of tumor evolution and under the influence of previous treatment. The analysis of metastatic niche microenvironment and the molecular genetic features become essential for treatment individualization. Studies demonstrate hormonal expression and epidermal growth factor receptor (HER2neu) discordance between the primary tumor and the metastatic focus. The advantages of combined hormone therapy (CHT) with CDK4/6 inhibitors were revealed in comparison with hormone therapy (HT) with survival rates benefits in the 1st and 2nd lines of HT, as well as after the 1st line of chemotherapy in clinical trials. However, there are lack of data on patients with multiple lines of chemotherapy. In the present retrospective study, more than half of the patients were treated palliative chemotherapy before administration of CDK4/6 inhibitors. Main metastatic foci represented luminal types after biopsy, however, loss of progesterone receptor expression was noted with the initial luminal A-subtype. At the time of the data cut-off, most patients have a long-term clinical effect, improvement conditions and reduction of pain, including the cases of late line CHT setting after chemotherapeutic regimens. Taking into account the heterogeneity of metastatic breast cancer, clonal selection and phenotype discordance there is the crucial need for molecular and genetic characteristics of the metastatic process. At the same time it is possible to consider the appointment of combined hormone therapy with CDK4/6 inhibitors as additional option for late-line treatment of the disseminated process. Prospective studies on combined hormonal therapy with CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in late lines of therapy with proven HR+HER2neu-negative receptor status of the metastatic focus are strongly recommended.

Keywords: receptor status, metastatic focus, discordance, premetastatic niche, breast cancer, combined hormonal therapy, CDK4/6 inhibitors

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Antipova V.V. Molecular features evaluation of metastatic foci as the basis for metastatic breast cancer treatment personalization. Is there a place of CDK4/6-inhibitors in late-line therapy after chemotherapeutic regimens? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

На момент установления диагноза метастатического рака молочной железы около 5% больных имеют синхронные метастазы. При этом у 20% пациентов с ранним РМЖ рецидив или метастатическое заболевание будет установлено в течение 20 лет от момента установления диагноза. Частота изменения экспрессии гормональных рецепторов (ГР) и рецептора эпидермального фактора роста (HER2-neu), по литературным данным, варьирует в широком диапазоне с репортированием дискордантности в 10–56% для рецептора эстрогена (РЭ), в 25–49% для рецептора прогестерона (РП) и 3–16% для HER2-neu [1–7]. На основании этих результатов в клинических рекомендациях подчеркивается необходимость повторных биопсий метастатических сайтов [8, 9]. Внутриопухолевая гетерогенность и клональная селекция при прогрессировании заболевания, а также под воздействием лечения также диктуют необходимость повторных биопсий для индивидуализации плана лечения. В недавнее исследование Jui-Yin et al. было включено 185 пациентов с метастатическим РМЖ за период с 1999 по 2019 г. Частота изменения экспрессии РЭ, РП и HER2-neu составила 18,65, 30,57 и 16,06% соответственно. Изменение фенотипа зафиксировано в 31,62% случаев, которое достоверно характеризовалось потерей экспрессии РЭ ($p = 0,029$) и РП ($p < 0,001$). Зачастую утрачивалась экспрессия РП (26,96%) [10]. Многоцентровое исследование, проведенное во Франции, ESME-MBC (Epidemio-Strategy-Medical-Economical) является ретроспективным, однако проспективно пополняется базой данных о метастатическом раке молочной железы с длительным периодом наблюдения [11, 12]. Сравнивались иммунофенотипические профили первичной опухоли и метастатических очагов, а также влияние дискордантности на клинические исходы. Установлено изменение статуса гормональных рецепторов в 14,2% случаев (от позитивного к негативному и наоборот). При этом потеря экспрессии выявлена в 72,5%, появление экспрессии – в 27,5% и HER2neu-статуса – в 7,8% случаев с потерей амплификации (в 45,2%). К факторам, ассоциированным с ГР-дискордантностью, относились метастазы в костях, фенотипы ГР+/HER2– и HER2+, а также проведение адъювантной гормонотерапии в анамнезе. Для рецептора HER2neu факторами, связанными с дискордантностью, являются фенотип ГР+/HER2– и HER2neu-фенотип, а также ГТ в адъювантном режиме. Показано, что потеря экспрессии ГР связана с неблагоприятным прогнозом и снижением общей выживаемости. Несмотря на данные описанного метаанализа, где частота дискордантности РЭ, РП и HER2 составила 19,3, 30,9 и 10,3% случаев соответственно, частота различий в исследовании ESME-MBC отмечена в меньшем проценте случаев, что, возможно, связано с оценкой дискордантности в первые 6 мес. от момента регистрации метастатического поражения. Также частота различий после первого прогрессирования была выше и приближена к опубликованным данным. Это свидетельствует об эволюции фенотипического профиля во время непрерывного прогрессирования на фоне терапии. В отношении молекулярного подтипа 53% метастазов опухолей с фенотипом ГР+/HER2+ демонстрировали изменение ИГХ-статуса. При этом частота дискордантности выше при первом прогрессировании. Таким образом, выявление рецепторного статуса метастатического очага является обязательным условием персонализации лечения метастатического РМЖ [13].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОТРОПНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА

В процессе формирования метастаза важную роль играет подготовленная преметастатическая ниша, наличие которой является неотъемлемым условием для взаимодействия с опухолевой клеткой. Вероятно, в этой подготовке принимают участие циркулирующие фибробласты, которые способны покидать первичный опухолевый очаг для колонизации других органов. Показано, что больные метастатическим РМЖ имеют высокие показатели опухолевых циркулирующих фибробластов, которые способны циркулировать как отдельно, так и в комплексе друг с другом и опухолевыми клетками. Предполагается, что именно эти клетки ответственны за формирование благоприятного микроокружения метастаза [14]. Однако далее в преметастатической нише мигрировавшие опухолевые клетки продолжают менять микроокружение.

Показано, что метастатические очаги и рецидивные опухоли РМЖ имеют большую мутационную нагрузку в отличие от первичной опухоли ввиду инактивации сигнальных путей SWI/SNF (SWItch/sucrose non-fermentable) и JAK2-STAT3 [14]. Генетические повреждения в метастазах печени разных раков включают мутации/хромосомные инверсии генов сигнального пути Notch, мутации/реарранжировки в *FHIT* (*fragile histidine triad gene*), который регулирует метаболизм пурина. Также выявлены другие мутации в генах, влияющие на противоопухолевый иммунный ответ [15]. Поэтому органоспецифичные метастазы различных опухолей могут иметь одинаковые генетические нарушения для адаптации к метаболическим особенностям окружающей среды. Тканеспецифичная генетическая характеристика и сигнальные пути идентифицированы путем сравнения опухолевых клеток в первичном сайте и в очаге поражения при РМЖ на биологической модели животных. Эти молекулярные особенности предсказывают метастатическую органоспецифичность циркулирующих опухолевых клеток. К примеру, транскриптомный профиль костных и легочных метастазов различен, согласуясь лишь по некоторым генам.

Весьма интересна роль экзосом в формировании метастаза. Экзосомы представляют собой везикулы, покрытые частью мембраны (30–100 nm), содержащие биомолекулы (включая протеины, РНК, ДНК и липиды), способные горизонтально транспортироваться в другие клетки [16]. Lyden et al. показали, что экзосомы, полученные из органотропных метастатических клеток, избирательно поглощаются специфичными клетками организма для подготовки преметастатической ниши. Протеомика экзосом определяет различный паттерн экспрессии генов органотропных метастазов опухолевых клеток рака молочной железы. При этом интегрин αvβ5 экзосом связывается с купферовскими клетками, формируя метастазы в печени, а экзосомальные интегрины α6β4 и α6β1 связываются с резидентными фибробластами легких и эпителиальными клетками, подготавливая появление метастазов в легких. Влияние на интегрины α6β4 и αvβ5 снижает захват экзосом, а следовательно, и формирование метастазов в легких и печени соответственно. Также выяснено, что экзосомальные интегрины путем эндоцитоза проникают в органоспецифичные резидентные клетки для появления преметастатической ниши путем активации Src и экспрессии провоспалительного фактора S100 [17].

Малые некодирующие молекулы РНК, MiRs играют центральную роль в регуляции экспрессии генов множества сигнальных путей, ассоциированных с раком. Было обнаружено, что повышенная экспрессия miR-10b в неметастатическом РМЖ может инициировать инвазивность и метастазирование путем повышения экспрессии прометастатического гена *RHOC* (Ras homolog gene family, member C). В недавних исследованиях показано, что miRs регулируют органотропные метастазы путем перепрограммирования преметастатической ниши, влияя на окружение и регулируя функции стволовых клеток. Так, miR- 122 промотирует метастазирование РМЖ в головной мозг и легкие путем измененения метаболизма глюкозы в преметастатической нише [18]. Экспрессия miR-23b/27b/24-кластера промотирует метастазы в легких, влияя на метастаз-супрессивный ген *prosaposin* (*PSAP*), который имеет обратную связь с метастатическим прогрессированием у больных РМЖ [19]. В эндотелиоцитах экзосомально-опосредованный трансфер секретируемого раковыми клетками miR-105 разрушает эндотелиальный барьер путем влияния на сцепление белком Zonula occludens (ZO-1), приводя к появлению метастазов в легких и головном мозге [20, 21]. Эти данные позволяют предположить, что экзосомы способны напрямую регулировать или выполнять функцию средств доставки молекул, включая микроРНК для промотирования образования метастазов в специфичных органах. В дополнение к этому микроРНК регулируют способность опухолевых стволовых клеток (ОСК) влиять на метастазирование. MiR-30c и члены этого семейства ассоциированы с благоприятным прогнозом в отношении безметастатической выживаемости больных РМЖ, влияя на медиатор эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) TWF1, что ингибирует метастазы в легких и резистентность к терапии, обусловленные ОСК [22]. Популяция ОСК CD24–/CD44+/ESA+-клеток, изолированных из клеточных линий метастатического РМЖ, обладает высоким метастатическим потенциалом в отношении метастазов в кости и головной мозг и экспрессирует низкие уровни miR-7, который ослабляет инвазивность и самообновление ОСК, влияя на функцию KLF4 [23]. MiR-199a способна промотировать нормальные и раковые клетки молочной железы путем снижения активности ядерного рецептора LCOR, который запускает сигнальный механизм интерферонового ответа (IFN) [24].

КОСТНЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Наиболее частым органом-мишенью при мРМЖ является костная система с частотой метастазирования более 70% случаев. Комплексы интегринов играют значимую роль в костном метастазировании при РМЖ. В исследова-

ниях показано, что гиперэкспрессия интегринов αvβ3 в опухолевых клетках промотирует метастазирование в кости путем модулирования адгезии опухолевых клеток и передачу сигнала для опухолевой прогрессии [25]. Полностью активированный интегриновый комплекс αvβ3 обязателен в процессе продукции LPA, что может быть индуцировано ATX и сопровождается активностью факторов роста [26]. Другой интегриновый комплекс α4β1 экспрессирован на прогениторных клетках остеокластов, которые способны промотировать активацию остеолитических индолентных костных метастазов [27]. В исследовании Van de Vijver et al. идентифицировано 15 генов, ассоциированных с развитием костных метастазов при РМЖ: *APOBEC3B, ATL2, BBS1, C6orf61, C6orf167, MMS22L, KCNS1, MFAP3L, NIP7, NUP155, PALM2, PH-4, PGD5, SFT2D2* и *STEAP3*, которые кодируют мембранно-связанные молекулы. Уровень экспрессии генов (*NAT1, BBS1* и *PH-4*) коррелировал со статусом эпителиально-мезенхимального перехода [28]. Опухолевые факторы, такие как остеопонтин, паратиреоидный гормон-ассоциированный пептид (PTHrP), гепараназа, IL-1, IL-6 и простагландин E2 (PGE2), повышают активность образования остеокластов и вызывают резорбцию костной ткани. Разрушенные кости высвобождают костные факторы роста IGF1, PDGF, и TGFβ, а также кальций, стимулирующий рост опухоли в костной системе. Этот порочный цикл уменьшает костную плотность и способствует дальнейшему росту опухоли. Опухолевая клетка, достигая костного микроокружения, секретирует PTHrP для инициации остеолизиса и стимулирует остеобласты. В ответ активированными остеобластами повышается экспрессия RANKL и происходит связь с рецептором RANK для формирования сигнального механизма RANKL-RANK, который вовлечен в активацию дифференцировки остеокластов, приводя к резорбции костной ткани. Активированные остеокласты разрушают матрикс костей путем секреции ионов водорода для закисления среды, а также выделяют протеиназы-cathepsin-K (cat-K), MMP-9 и MMP-13 [27].

МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ

К молекулярным характеристикам метастазов в легких можно отнести изменение экспрессии генов лиганда эпидермального фактор роста, ЦОГ2, MMP-1 и MMP-2, которые, усиливая ангиогенез, приводят к экстравазации опухолевых клеток в циркуляторное русло. Соответственно, ингибирование EGFR и COX2 минимизирует возможность развития легочных метастазов. [27]. В исследованиях также показано, что деацетилаза SIRT7 является антагонистом сигнального механизма TGFβ, ингибируя развитие легочных метастазов [29].

Формирование метастазов в легких включает некоторые особенности функционирования ОСК, метаболические нарушения и иммунный ответ. Метастазы в легких возникают под влиянием ОСК с экспрессией CD44hi CD36+, что предполагает повышенный метаболизм липидов [30]. Костный морфогенетический белок (bone morphogenetic proteins (BMPs) в легких выполняет антиметастатическую функцию, и опухолевым клеткам необходимо преодолеть этот эффект. Существуют данные о нескольких молекулах-кандидатах, промотирующих метастатазирование. Переход опухолевой стволовой клетки и ее реактивацию обеспечивает молекула Coco, которая ингибирует функцию BMP в образовании ОСК [31]. При действии полипептида N-acetylgalactosaminyl-transferase (GALNT) функция BMP также ингибируется, что обеспечивает формирование метастаза в легких при помощи свойств ОСК к самообновлению. Повышенная активация сигнального механизма KRAS-PI3K-c-JUN, GALNT14 также индуцирует инфильтрацию опухоль-промотирующими макрофагами и действует через макрофагальные факторы роста фибробластов [32]. Также GALNT14 может служить прогностическим маркером поражения метастазами ткани легкого у больных РМЖ [33].

МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНИ

Образование метастазов в печени связано со стволовостью и сигналами пролиферации, такими как beta-catenin-независисмый WNT-сигнальный путь и Ki-67, что говорит о плохом прогнозе [34]. CXCR4, наиболее значимый хемокиновый рецептор, определяющий формирование метастазов в печени. При этом активация лигандом CXCR4/CXCL12 участвует в экстравазации опухолевых клеток в печени на биологических моделях [35]. Цитокины также стимулируют макрофаги к продукции TNFα, который повышает экспрессию E-селектина и промотирует адгезию клеток к эндотелию. Нарушение экспрессии молекул клеточной адгезии N-cadherin и E-cadherin также влияет на метастазы РМЖ в печени. Опухолевые клетки с высоким уровнем экспрессии N-cadherin способны формировать метастазы в печени ввиду подвижности и инвазивности. Эти метастазы имеют высокий уровень IL-6, который снижает экспрессию E-cadherin, ингибирующего образование метастаза. Интегриновый комплекс α2β1 взаимодействует с ретикулярными коллагеновыми волокнами I-rich в строме печени, и ингибирование α2β1 блокирует прямое взаимодействие опухолевых клеток с другими компонентами матрикса, снижая возможность образования метастазов в печени. Claudin-2 усиливает клеточно-матриксное взаимодействие, повышая экспрессию комплексов интегринов α2β1 и α5β1 в опухолевых клетках рака молочной железы. Несмотря на то, что Claudin-2 слабо экспрессирован в первичной опухоли, он обнаружен во всех образцах метастазов печени, что говорит об активном взаимодействии между опухолевыми клетками и первичными гепатоцитами. Уровень экспрессии Claudin-2 в метастазах печени повышается при ингибировании сигнального механизма семейства киназ Src. Нейтрализующие антитела к α5β1 или α2β1 способны блокировать Claudin-2-опосредованную адгезию к фибронектину и коллагену IV типа, снижая способность клеток РМЖ к метастазированию в печень. Таким образом, комплексы α2β1 или α5β1 способны промотировать метастазирование клеток РМЖ в печень с помощью сигнального механизма клаудина. Трансмембранный адаптерный протеин DNAX-activating protein of 12 kD (DAP12)

способен активировать многочисленные сигнальные пути различных рецепторов. Экспрессия DAP12 в опухолевых клетках РМЖ коррелирует с высокой частотой метастазирования в кости и печень, предполагая плохой прогноз. Хоминг-эффект в печень клеток РМЖ сопровождается специфичными транскрипционными изменениями – снижением экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса (строма) с большей выраженностью, чем в первичной опухоли, и служит потенциальным прогностическим фактором метастатического поражения печени при ЭР+/N0 РМЖ [36]. Также β-catenin-независимый WNT-сигнальный механизм сопряжен с плохим прогнозом у больных с метастазами в печени [27].

При использовании 2-фотонной микроскопии Martin et al. изучили взаимодействие между опухолевой клеткой РМЖ и микроокружением на ранних этапах метастазирования РМЖ, а также сравнили опухолевые очаги в легких и печени. Большинство клеток опухоли продемонстрировали большую экстравазацию в печень (56%) в сравнении с легкими (22%) спустя 24 ч после инъекции опухолевых клеток и появление 2 типов очагов. Большинство из них были одинакового размера и состояли из нескольких клеток между 5 и 12 ч после инъекции, которые способны оставаться в дормантном состоянии в печени. Другой тип генерировал рост сосудистого русла, что приводило к формированию микрометастазов в микроокружении опухоли [36]. Это предполагает, что опухолевые клетки РМЖ демонстрируют различное поведение в зависимости от микроокружения.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK 4/6 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ В 2020–2021 ГГ. ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ И В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ

Вопрос молекулярно-генетических различий и фенотипической дискордантности первичной опухоли и метастатического очага особенно остро стоит перед клиническим онкологом при наличии в анамнезе нескольких линий гормонотерапии и химиотерапевтических режимов. Проведенное лечение и процесс прогрессирования опухоли, несомненно, предполагают клональную селекцию и органотропность метастаза со специфичными молекулярно-генетическими особенностями, что необходимо учитывать при индивидуализации плана лечения диссеминированного процесса. Далее будет представлено ретроспективное исследование эффективности КГТ совместно с CDK4/6–ингибиторами при метастатическом РМЖ, в т.ч. в поздних линиях лечения, с подтвержденным люминальным HER2neu-негативным фенотипом. В исследование было включено 74 пациента, которым назначалась комбинированная гормональная терапия (КГТ) совместно с палбоциклибом (n = 19), рибоциклибом (n = 29) и абемациклибом (n = 26). Необходимо отметить, что назначение пероральных форм лекарственных препаратов в 2020–2021 гг. являлось предпочтительной стратегией амбулаторного лечения онкологических заболеваниях с целью предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди онкологических пациентов. Таким образом, при анализе данных установлено, что половина больных, включенных в исследование, получала линии паллиативной химиотерапии в анамнезе, в т.ч. более одной. Вероятно, на эти назначения повлиял рецепторный статус биопсийного гистоматериала из метастатического очага с доказанной гормонпозитивностью и отсутствием экспрессии HER2neu.

В общей группе больных средний возраст заболевания составил 48,24 года, медиана (Me) 46 лет (41–57). Люминальный А-тип (ЛА) был представлен у 43 (58,1%) пациентов, люминальный В (ЛВ) – у 31 (41,9%) больного. При анализе предшествующего лечения до назначения КГТ с CDK4/6-ингибиторами выявлено, что линии химиотерапии и гормонотерапии отсутствовали у 31 (42%) больного, 1-я линия гормонотерапии предшествовала у 11 (14,86%) человек, 1-я линия химиотерапии – у 22 (30%) пациентов и более 2 линий химиотерапии включительно – у 21 (28,3%) больного. При подгрупповом анализе в зависимости от полученного препарата было обнаружено, что в группе пациентов, получавших палбоциклиб в рамках ГТ, назначались ингибиторы ароматазы (ИА) 12 (63%) больным, из них совместно с овариальной супрессией – 6 больным, фульвестрант назначался 7 (37%) пациентам. При стадировании заболевания по TNM распространенность T1 имел 1 пациент (3,4%), T2 – 12 (41,4%) больных, T3 – 4 (13,8%) пациента, T4 – 2 (6,9%) человека. Без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0) были 4 (13,8%) пациента, N1 имели 13 (44,8%) человек, N2 – 1 (3,4%) больной, N3 – 1 (3,4%) пациент. Все больные были изначально без отдаленного метастатического поражения. Средний уровень экспрессии эстрогена составил 87,89%, рецепторов к прогестерону – 54,79%, средний уровень индекс-пролиферативной активности Ki-67 составил 21,05%. Люминальный А-тип выявлен у 11 (57,9%) человек, люминальный В – у 8 (42,1%) больных. Локализация метастатического поражения на момент назначения КГТ с CDK4/6-ингибитором: легкие и кости (ЛК) – 6 (20,7%) пациентов; легкие (Л) – 1 (3,4) больной; печень и легкие (ПЛ) – 6 (20,7) человек; кости (К) – 1 (3,4) пациент; ГМ 2 (6,4) человека; лимфоузлы (ЛУ) – 1 (3,4) пациент; кости и яичник (КЯ) – 1 (3,4) человек. Перед назначением КГТ с CDK4/6-ингибитором биопсия метастазов выполнена у 3 пациентов: ЛА-тип установлен в 100% случаев. До назначения КГТ при прогрессировании заболевания пациентам не назначались ХТ и ГТ в 9 (31%) случаях, проведена 1-я линия ГТ у 4 (21%) больных. Одна линия ПХТ назначалась в 5 (17,2%) случаях, 2 линии ХТ – в 3 (10,3%), 3 линии ХТ – в 2 (6,9%), более 4 линий ХТ – в 3 (10,3%) случаях.

В группе пациентов, принимавших рибоциклиб (n = 30), распространенность по классификации TNM: T1 имели 7 (24,1%), T2 – 17 (58,6%), T3 – 2 (6,9%), T4 – 3 (10,3%) пациента. Поражение регионарных лимфоузлов отсутствовало у 11 (37,9%) больных, N1 установлен у 12 (41,4%) человек, N2 – у 4 (13,8%), N3 – у 2 (6,9%)

Таблица. Клинико-морфологические характеристики больных, получивших КГТ совместно с CDK 4/6-ингибиторами
Table. Clinical and morphological characteristics of patients who received CHT combined with CDK 4/6 inhibitors

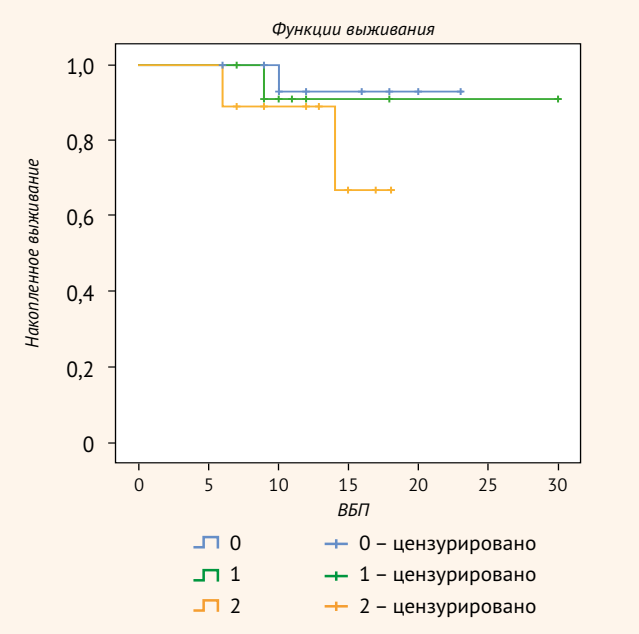
Признак	Кол-во больных (n = 74)		
	Палбоциклиб (n = 19)	Рибоциклиб (n = 29)	Абемациклиб (n= 26)
TNM • T1/T2/T3/T4 • N0/1/2/3 • M0/1	• 1 (3,4%)/12 (41;%)/4 (13,8%)/2 (6,9%) • 4 (13,8%)/13 (44,8%)/1 (3,4%)/1 (3,4%) • 19 (100%)	• 7 (24,1%)/17 (58,6%)/2 (6,9%)/3 (10,3%) • 11 (37,9%)/12 (41,4%)/4 (13,8%)/2 (6,9%) • 23 (79,3%)/6 (20,7%)	• 4 (13,3%)/9 (30%)/2 (6,9%)/1 (3,3%) • 10 (33,3%)/11 (36,7%)/2 (6,7%)/3 (10%) • 18 (60%)/8 (26,7%)
Экспрессия РЭ, ПР, Ki-67 • СУ и Ме РЭ • СУ и Ме РП • СУ и Ме Ki-67	• СУ РЭ – 87,99%, Ме – 100% • СУ РП – 54,79%, Ме – 60% • СУ Ki-67 – 21%, Ме – 20%	• СУ РЭ – 83,1%, Ме – 90% • СУ РП – 49,83%, Ме – 40% • СУ Ki-67 – 21,62%, Ме – 15%	• СУ РЭ – 78%, Ме – 25% • СУ РП – 37%, Ме – 12% • СУ Ki-67 – 24,42%, Ме – 20%
Суррогатный тип первичной опухоли • Люминальный А-тип (ЛА) • Люминальный В-тип (ЛВ)	• 11 (57,9%) • 8 (42,1%)	• 18 (62,1%) • 11 (37,9%)	• 14 (53,8%) • 12 (46,2%)
Локализация метастазов ЛК/Л/ПЛ/К/ГМ/ЛУ/КЯ	6 (20,7%)/1 (3,4)/6 (20,7)/1 (3,4)/2 (6,4)/1 (3,4)/1 (3,4)	8 (27,6%)/5 (17,2%)/7 (23,3%)/5 (17,2%)/0/2 (6,9%)/0	4 (13,3%)/2 (6,7%)/6 (23%)/1 (3,3%), 0/0/0/ плевра и кожа – 1 (3,3%), печень и яичники – 1 (3,3%), брюшина и лимфоузлы – 1 (3,3%)
Лечение до назначения КГТ • не было ХТ и ГТ/1лГТ • 1лХТ/2лХТ • 3лХТ/≥4лХТ	• 9 (31%)/4 (21%)/5 (17,2%)/3 (10,3%)/2 (6,9 %)/3 (10,3%)	• 15 (51,7%)/3 (10%) • 8 (27,6%)/1 (3,4%) • 1 (3,4%)/4 (13,3%)	• 10 (33,3%)/4 (15,3%) • 9 (30%)/4 (13,3%) • 3 (11,5%)/0
Суррогатный тип метастатического очага	Биопсия у 3 пациентов: ЛА-тип 100%	Биопсия у 12 пациентов: ЛА – 6 (50%), ЛВ – 6 (50%)	Биопсия у 10 пациентов: ЛА – 5 (50%), ЛВ – 5 (50%)

пациентов. Первичное отсутствие метастазов выявлено у 23 (79,3%) больных, M1 – у 6 (20,7%) человек. Средний уровень экспрессии ЭР – 83,1%, медиана – 90%, ПР – 49,83%, медиана – 40%. Средний уровень экспрессии Ki-67 – 21,62%, медиана – 15%. По рецепторному статусу первичной опухоли 18 (62,1%) пациентов имели люминальный А-тип, люминальный В-тип выявлен у 11 (37,9%) больных. При назначении КГТ с CDK4/6-ингибитором метастазы локализовались в ЛК у 8 (27,6%) пациентов, в Л – у 5 (17,2%), ПЛ – у 7 (23,3%), К – у 5 (17,2%), ЛУ – у 2 (6,9%) больных. Перед назначением препарата КГТ с CDK4/6-ингибитором выполнена биопсия метастазов у 12 пациентов. При этом люминальный А-тип выявлен в 50%, люминальный В – также в 50% случаев. Отмечена потеря экспрессии РП в 4 случаях, дискордантность типов составила 33%. По поводу прогрессирования до назначения исследуемой терапии не получали ХТ и ГТ 15 (51,7%) больных, 1-я линия ГТ назначалась 3 (10%), 1-я линия ХТ – 8 (27,6%) пациентам, 2 линии ХТ – 1 (3,4%) больному, 3 линии ХТ – 1 (3,4%), более 4 линий ХТ – 4 (13,3%) пациентам. В рамках ГТ назначались ингибиторы ароматазы в 20 (66,7%), фульвестрант – в 10 (33,3%) случаях. В группе абемациклиба (n = 26) в рамках ГТ ИА назначались 19 (73%), фульвестрант – 7 (27%) пациентам. По TNM первичную распространенность T1 имели 4 (13,3%), T2 – 9 (30%), T3 – 2 (6,9%), T4 – 1 (3,3%) пациент, не имели метастазов в регионарных лимфоузлах 10 (33,3%) больных, N1 встречалась в 11 (36,7%), N2 – в 2 (6,7%), N3 – в 3 (10%) случаях. Отдаленные метастазы отсутствовали (M0) у 18 (60%) больных, M1 было выявлено в 8 (26,7%) случаях. Средний уровень экспрессии ЭР – 78%, Ме – 25%, средний уровень ПР – 37%, Ме – 12%. Средний уровень Ki-67 составил 24,42%, Ме – 20%. Люминальный А-тип выявлен у 14 (53,8%), ЛВ-тип – у 12 (46,2%) больных. Локализация метастазов: ЛК – 4 (13,3%), Л – 2 (6,7%), ПЛ – 6 (23%), кости – 1 (3,3%), плевра и кожа – 1 (3,3%), печень и яичники – 1 (3,3%), брюшина и лимфоузлы – 1 (3,3) случай. Биопсия метастатического очага выполнена у 10 пациентов. Люминальный А-тип выявлен у 50%, люминальный В-тип – у 50% больных. При прогрессировании до назначения КГТ с CDK4/6-ингибитором отсутствовали линии ХТ у 10 (33,3%) человек, 1-я линия ГТ назначалась 4, 1-я линия ХТ – 9 (30), 2 линии ХТ – 4 (13,3), более 3 линий ХТ – 3 (11,5) пациентам (*табл.*).

Для оценки эффективности проанализирован ответ на лечение 53 больных, получавших ингибиторы CDK4/6 более 3 мес. включительно. По RECICT 1.1 стабилизация таргетных очагов отмечена у 34 (64%), частичный ответ – у 19 (36%) человек. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по методу кривых Каплана – Майера в течение 6 мес. изучена у 42 больных, начавших прием препарата в январе – декабре 2020 г. На момент среза данных в июне 2021 г. прогрессирование процесса выявлено у 4 больных. При повторной биопсии выявлен тройной негативный фенотип в 2 случаях метастазирования в легкие и 2 случая первичной опухоли печени – нейроэндокринная карцинома. В зависимости от предшествующих линий химиотерапии прогрессирование произошло у 1 из 20 пациентов без химиотерапии в анамнезе, у 1 из 13 больных, получивших 1 линию химиотерапии, и у 2 пациентов из 9, получивших более 2 линий химиотерапии.

На момент среза данных 6-месячная ВБП составила 90,47%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех групп не достигнута вне зависимости от количества предшествующих линий ХТ и препарата.

Рисунок. Кривые ВБП Каплана – Майера больных метастатическим РМЖ, получивших КГТ совместно с CDK 4/6-ингибиторами с учетом предшествующих линий химиотерапии
Figure. Kaplan–Meier curves of progression-free survival (PFS) in patients with metastatic breast cancer who received CHT combined with CDK 4/6 inhibitors with due account for prior chemotherapy lines



Кривые ВБП больных, получивших 1 линию химиотерапии (n = 13) и более 2 линий включительно ХТ (n = 9), не имели статистически значимой разницы в сравнении с группой без предшествующих линий паллиативной химиотерапии (n = 20) (p = 0,757, p = 0,249 соответственно, Log-rank) (*рис.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования (КИ) показали преимущества КГТ совместно с ингибиторами CDK4/6 в 1 и/или 2 линиях ГТ, а также после 1 линии химиотерапии, в сравнении с ГТ, с увеличением показателей ВБП и ОВ [37–41]. В представленном исследовании более чем у половины больных до ингибиторов CDK4/6 была назначена паллиативная ХТ при прогрессировании. Основные метастатические очаги – кости, легкие, печень – при биопсии представляли люминальные типы, однако была отмечена утрата экспрессии рецептора прогестерона. На момент среза данных у большинства пациентов отмечается длительный клинический эффект, улучшение самочувствия и уменьшение болевого синдрома, в т.ч. в поздних линиях терапии, после химиотерапевтических режимов. С учетом гетерогенности метастатического рака молочной железы, клональной селекции очевидна необходимость молекулярно-генетической характеристики метастазов, в частности, их биопсия. При этом с учетом эффективности ингибиторов CDK4/6 в поздних линиях в КИ и на основании представленного ретроспективного исследования очевидна возможность назначения CDK4/6-ингибиторов как дополнительная опция для диссеминированного процесса. Установлена необходимость проспективных исследований эффективности КГТ совместно с ингибиторами CDK4/6 при метастатическом ГР+HER2neu-негативном РМЖ в поздних линиях терапии при доказанном ГР+HER2neu-негативном рецепторном статусе метастатического очага.

Поступила / Received 27.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы / References

1. Gomez-Fernandez C., Daneshbod Y., Nassiri M., Milikowski C., Alvarez C., Nadji M. Immunohistochemically determined estrogen receptor phenotype remains stable in recurrent and metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(6):879–882. https://doi.org/10.1309/AJCPD1AO3YSYQYNW.
2. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50(2):277–289. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004.
3. Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):568–580. https://doi.org/10.1093/jnci/djx273.
4. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M., Johansson U., Hartman J., Lidbrink E.K. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2601–2608. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2482.
5. Gong Y., Han E.Y., Guo M., Pusztai L., Sneige N. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma: a comparison between primary and metastatic tumors with regard to disease course and intervening systemic therapy. *Cancer*. 2011;117(4):705–713. https://doi.org/10.1002/cncr.25506.
6. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P., Anderson E., Skene A., Dewar J.A. et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R92. https://doi.org/10.1186/bcr2771.
7. Sperduto P.W., Mesko S., Li J., Cagney D., Aizer A., Lin N.U. et al. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro Oncol*. 2020;22(9):1359–1367. https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa025.
8. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–1657. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192.
9. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A. et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(3):310–320. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0012.
10. Kao J.-Y., Tsai J.-H.,Wu T.-Y., Wang C.-K., Kuo Y.-L. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. *Asian Journal of Surgery*. 2021;44(1):192–198. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.05.032.
11. Deluche E., Antoine A., Bachelot T., Lardy-Cleaud A., Dieras V., Brain E. et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020;129:60–70. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.016.
12. Pérol D., Robain M., Arveux P., Mathoulin-Pélissier S., Chamorey E., Asselain B. et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open*. 2019;9(2):e023568. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023568.
13. Bertucci F., Ng C.K.Y., Patsouris A., Droin N., Piscuoglio S., Carbuccia N. et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560–564. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1056-z.
14. Ao Z., Shah S.H., Machlin L.M., Parajuli R., Miller P.C., Rawal S. et al. Identification of cancer-associated fibroblasts in circulating blood from patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2015;75(22):4681–4687. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1633.
15. Yates L.R, Knappskog S., Wedge D., Farmery J.H.R., Gonzalez S., Martincorena I. et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse. *Cancer Cell*. 2017;32(2):169–184.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.005.
16. Colombo M., Raposo G., Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:255–289. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
17. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T-L., Rodrigues G., Hashimoto A., Mark M.T. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329–335. https://doi.org/10.1038/nature15756.

18. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J. et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol*. 2015;17(2):183–194. https://doi.org/10.1038/ncb3094.
19. Ell B., Qiu Q., Wei Y., Mercatali L., Ibrahim T., Amadori D., Kang Y. The microRNA-23b/27b/24 cluster promotes breast cancer lung metastasis by targeting metastasis-suppressive gene prosaposin. *J Biol Chem*. 2014;289(32):21888–21895. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582866.
20. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., Somlo G., Liu L., Palomares M.R. et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell*. 2014;25(4):501–515. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.007.
21. Bockhorn J., Dalton R., Nwachukwu C., Huang S., Prat A., Yeeet K. et al. MicroRNA-30c inhibits human breast tumour chemotherapy resistance by regulating TWF1 and IL-11. *Nat Commun*. 2013;4:1393. https://doi.org/10.1038/ncomms2393.
22. Okuda H., Xing F., Pandey P.R., Sharma S., Watabe M., Paiet S.K. et al. miR-7 suppresses brain metastasis of breast cancer stem-like cells by modulating KLF4. *Cancer Res*. 2013;73(4):1434–1444. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2037.
23. Celia-Terrassa T., Liu D.D., Choudhury A., Hang X.,Wei Y., Jose Zamalloa et al. Normal and cancerous mammary stem cells evade interferon-induced constraint through the miR-199a-LCOR axis. *Nat Cell Biol*. 2017;19(6):711–723. https://doi.org/10.1038/ncb3533.
24. Kwakwa K.A., Sterling J.A. Integrin αvβ3 signaling in tumor-induced bone disease. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):84. https://doi.org/10.3390/cancers9070084.
25. Leblanc R., Lee S.-C., David M., Bordet J.-C., Norman D.D., Patil R. et al. Interaction of platelet-derived autotaxin with tumor integrin αVβ3 controls metastasis of breast cancer cells to bone. *Blood*. 2014;124(20):3141–3150. https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-568683.
26. Zarrilli G., Businello G., Dieci M.V., Paccagnella S., Carraro V., Cappellesso R. et al. The tumor microenvironment of primitive and metastatic breast cancer: implications for novel therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8102. https://doi.org/10.3390/ijms21218102.
27. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S. et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat Med*. 2012;18(8):1224–1231. https://doi.org/10.1038/nm.2830.
28. Tang X., Shi L., Xie N., Liu Z., Qian M., Meng F. et al. SIRT7 antagonizes TGF-beta signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun*. 2017;8(1):318. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00396-9.
29. Pascual G., Avgustinova A., Mejetta S., Martín M., Castellanos A., Attolini C.S.O. et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature*. 2017;541(7635):41–45. https://doi.org/10.1038/nature20791.
30. Gao H., Chakraborty G., Lee-Lim A.P., Mo Q., Decker M., Vonica A. et al. The BMP inhibitor Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites. *Cell*. 2012;150(4):764–779. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.035.
31. Song K.H., Park M.S., Nandu T.S., Gadad S., Kim S.-C., Kim M.Y. GALNT14 promotes lung-specific breast cancer metastasis by modulating self-renewal and interaction with the lung microenvironment. *Nat Commun*. 2016;7:13796. https://doi.org/10.1038/ncomms13796.
32. Kim M.Y. Role of GALNT14 in lung metastasis of breast cancer. *BMB Rep*. 2017;50(5):233–234. https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.5.055.
33. Bleckmann A., Conradi L.-C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E. et al. beta-catenin-independent WNT signaling and Ki-67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016;33(4):309–323. https://doi.org/10.1007/s10585-016-9780-3.
34. Kimbung S., Johansson I., Danielsson A., Veerla S., Brage S.E., Stolt M.F. et al. Transcriptional profiling of breast cancer metastases identifies liver metastasis-selective genes associated with adverse outcome in luminal a primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(1):146–157. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-0487.
35. Yang J., Wu N.-N., Huang D.-J., Luo Y.-C., Huang J.-Z., He H.-Y. et al. PPFIA1 is upregulated in liver metastasis of breast cancer and is a potential poor prognostic indicator of metastatic relapse. *Tumour Biol*. 2017;39:1010428317713492. https://doi.org/10.1177/1010428317713492.
36. Martin M.D., Kremers G.-J., Short K.W., Rocheleau J.V., Xu L., Piston D.W. et al. Rapid extravasation and establishment of breast cancer micrometastases in the liver microenvironment. *Mol Cancer Res*. 2010;8(10):1319–1327. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0551.
37. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D, Imet S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptorpositive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909.
38. Sledge G.WJr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivotet X. al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy –MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;6(1):116–124. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782.
39. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbecket N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormonereceptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
40. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303.
41. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/ human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719–729. https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4.

Информация об авторах:

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; jolie86@bk.ru

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.ru

Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Антипова Виктория Валерьевна, врач-стажер 9-го онкологического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; viktoryant@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; jolie86@bk.ru

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; mashelueva@yandex.ru

Elena V. Lymar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.ru

Sergey V. Sharov, Cand. Sci (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Viktoria V. Antipova, Medical Intern at the 9th Oncology Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Graduate Student of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; viktoryant@mail.ru